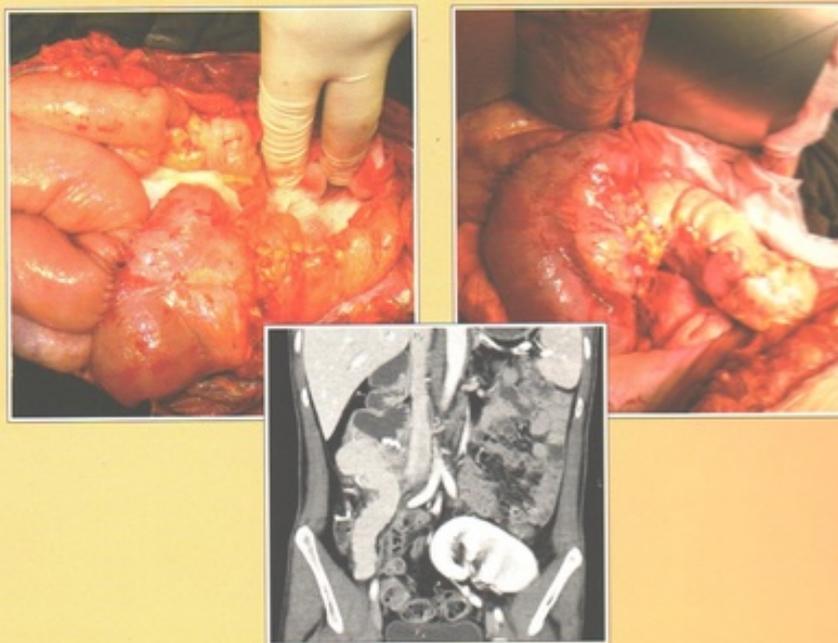


# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Интраперитонеальная и ретроперитонеальная трансплантация поджелудочной железы. Трансплантат поджелудочной железы и фрагмент донорской двенадцатиперстной кишки при МСКТ с контрастным усилением.  
Пояснения на С. 18–24

От редактора номера.....	4
<b>Лекции и обзоры</b>	
<i>В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, А.С. Тертычный, Е.А. Полуэктова, Т.Л. Лапина, О.С. Ляшенко, К.В. Ивашкин</i> <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная болезнь .....	5
<b>Оригинальные исследования</b>	
<i>А.В. Пинчук, И.В. Дмитриев, И.Е. Селина, Р.Ш. Муслимов, Е.А. Лапина, М.В. Пархоменко, А.С. Кондрашкин</i> Роль лучевых методов диагностики при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.....	18
<i>Г.М. Дворяжковская, С.А. Ивлева, И.В. Дворяжковский, С.И. Полякова</i> Дополнительные технологии ультразвукового исследования паренхимы печени у детей с тирозинемией 1-го типа.....	25
<b>Гепатология</b>	
<i>В.Т. Ивашкин, О.М. Дранкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова</i> Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2.....	31
<i>М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин</i> Ингибитор комплекса репликации NS5A даклатасвир в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С .....	42
<i>М.Н. Евсеева, А.Ф. Шептулина, Ю.П. Рубцов</i> Перспективы создания аутологичных гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности.....	49
<i>У.Н. Туманова, Н.И. Яшина, Е.А. Дубова, Г.Г. Кармазановский, А.И. Щеголев</i> Компьютерно-томографические характеристики гемодинамики в узлах гепатоцеллюлярной карциномы зависят от степени гистологической дифференцировки.....	58
<b>Новости колопроктологии</b>	
<i>Н.Б. Захаржевская, Н.А. Кулемин, Е.А. Бабикова, Е.Б. Хомякова, Э.В. Генерозов</i> Фармакогенетические маркеры терапии колоректального рака. Новые подходы для оценки эффективности цитостатических препаратов.....	67
<b>Клинические рекомендации</b>	
<i>В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук, И.В. Маев, А.С. Трухманов, О.П. Алексеева, Т.Л. Лапина, С.С. Пирогов, А.В. Ткачев, А.А. Шептулин</i> Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита .....	77
<b>Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов</b>	
<i>О.А. Сторонова, А.С. Трухманов</i> Сравнение клинической и фармакодинамической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью .....	82
<i>А.Е. Каратеев</i> Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии .....	92
<i>Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко</i> Вопросы диагностики и лечения абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника на этапе амбулаторно-поликлинического оказания медицинской помощи.....	103
<b>Клинический разбор</b>	
<i>А.Ф. Шептулина, Т.П. Некрасова, В.Т. Ивашкин</i> Пациентка 54 лет с кожным зудом и геморрагической сыпью .....	110
<b>Школа клинициста</b>	
Клинические задачи .....	118
<b>Информация</b>	
<i>В.Т. Ивашкин, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, Н.В. Захарова, Н.В. Корочанская, И.Л. Кляртская, И.В. Маев, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, А.В. Ткачев, А.С. Трухманов, И.Б. Хлынов</i> Декслансопразол для расширения возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	120
Перечень статей, опубликованных в 2015 г. ....	124
Список авторов .....	129

Editorial .....	4
<b>The lectures and reviews</b>	
<i>V.T. Ivashkin, O.S. Shifrin, A.S. Tertychny, Ye.A. Poluektova, T.L. Lapina, O.S. Lyashenko, K.V. Ivashkin</i> Clostridium difficile-associated disease .....	5
<b>Original investigation</b>	
<i>A.V. Pinchuk, I.V. Dmitriev, I.E. Selina, R.Sh. Muslimov, Ye.A. Lapshina, M.V. Parkhomenko, A.S. Kondrashkin</i> Role of radiological methods of diagnostics at simultaneous pancreas-kidney transplantation .....	18
<i>G.M. Dvoryakovskaya, S.A. Ivleva, I.V. Dvoryakovsky, S.I. Polyakova</i> Supplemental technologies of liver ultrasound investigation at the 1-st type tyrosinemia in pediatrics.....	25
<b>Hepatology</b>	
<i>V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina, I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, D.V. Blinov, L.K. Palgova, V.V. Tsukanov, T.I. Ushakova</i> Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results.....	31
<i>M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin</i> NS5A replication complex inhibitor daclatasvir in the basis of chronic hepatitis C interferon-free therapy .....	42
<i>M.N. Evseeva, A.F. Sheptulina, Yu.P. Rubtsov</i> Prospects of autologous hepatocytes for liver failure treatment .....	49
<i>U.N. Tumanova, N.I. Yashina, Ye.A. Dubova, G.G. Karmazanovsky, A.I. Schegolev</i> Computer-tomography features of hemodynamics in hepatocellular carcinoma foci depend on the stage of histological differentiation.....	58
<b>News of coloproctology</b>	
<i>N.B. Zakharzhevskaya, N.A. Kulemin, Ye.A. Babikova, Ye.B. Khomyakova, E.V. Generozov</i> Pharmacogenetic markers of colorectal cancer treatment. New approaches for cytostatic drugs efficacy estimation .....	67
<b>Clinical guidelines</b>	
<i>V.T. Ivashkin, N.D. Yuschuk, I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, O.P. Alekseyeva, T.L. Lapina, S.S. Pirogov, A.V. Tkachev, A.A. Sheptulin</i> Diagnostics and treatment of infectious esophagitis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association .....	77
<b>National college of gastroenterologists, hepatologists</b>	
<i>O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov</i> Comparison of clinical and pharmacodynamic features of proton pump inhibitors efficacy in gastroesophageal reflux disease .....	82
<i>A.Ye. Karateyev</i> Modern approaches of effective prevention of NSAIDs-gastropathy .....	92
<i>Yu.A. Kucheryavy, T.L. Lapina, M.A. Livzan, M.F. Osipenko</i> Issues of diagnostics and treatment of abdominal pain at irritable bowel syndrome at outpatient stage of the healthcare .....	103
<b>Clinical analysis</b>	
<i>A.F. Sheptulina, T.P. Nekrasova, V.T. Ivashkin</i> The case of 54-year-old patient with pruritus and hemorrhagic rash.....	110
<b>Tutorial for clinician</b>	
The clinical problem .....	118
<b>Information</b>	
<i>V.T. Ivashkin, R.A. Abdulkhakov, O.P. Alekseyeva, S.A. Alekseyenko, N.V. Zakharova, N.V. Korochanskaya, I.L. Klyaritskaya, I.V. Mayev, M.F. Osipenko, V.I. Simanenko, A.V. Tkachev, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov</i> Application of dexlansoprazole to broaden therapeutic options for gastroesophageal reflux disease .....	120
List of articles, published in 2015 .....	124
List of authors .....	129

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

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,  
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 опу-  
бликованы основные научные  
результаты диссертаций  
на соискание ученой степени  
доктора наук

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-  
ность рекламной информации  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

## Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

Главный редактор  
В.Т. Ивашкин

Editor-in-chief  
V.T. Ivashkin

Исполнительный директор проекта  
Г.Г. Пискунов

Production Manager  
G.G. Piskunov

Ответственный секретарь  
Т.Л. Лапина  
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Editorial Manager  
T.L. Lapina  
(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия  
Е.К. Баранская  
А.О. Буеверов  
С.А. Булгаков  
О.М. Драпкина  
А.В. Калинин  
(зам. главного редактора)  
А.В. Кононов  
З.А. Лемешко  
А.Ф. Логинов  
И.В. Маев  
М.В. Маевская  
(зам. главного редактора)  
А.В. Охлобыстин  
Ч.С. Павлов  
(зам. главного редактора)  
Е.А. Полуэктова  
С.И. Рапопорт  
А.П. Серяков  
А.С. Трухманов  
(зам. главного редактора)  
П.В. Царьков  
А.А. Шептулин  
(зам. главного редактора)  
О.С. Шифрин

Editorial board  
Ye.K. Baranskaya  
A.O. Buyeverov  
S.A. Bulgakov  
O.M. Drapkina  
A.V. Kalinin  
(deputy editor-in-chief)  
A.V. Kononov  
Z.A. Lemeshko  
A.F. Loginov  
I.V. Maev  
M.V. Mayevskaya  
(deputy editor-in-chief)  
A.V. Okhlobystin  
Ch.S. Pavlov  
(deputy editor-in-chief)  
E.A. Poluektova  
S.I. Rapoport  
A.P. Seryakov  
A.S. Trukhmanov  
(deputy editor-in-chief)  
P.V. Tzar'kov  
A.A. Sheptulin  
(deputy editor-in-chief)  
O.S. Shifrin

### Редакционный совет

С.А. Алексеевко Хабаровск  
О.Я. Бабак Харьков  
Э.И. Белобородова Томск  
Э.Г. Григорян Ереван  
Г.Ф. Коротько Краснодар  
С.А. Курилович Новосибирск  
В.А. Максимов Москва  
С.Н. Маммаев Махачкала  
Ю.Х. Мараховский Минск  
Г.А. Минасян Ереван  
О.Н. Минушкин Москва  
И.А. Морозов Москва  
Ю.Г. Мухина Москва  
А.И. Пальцев Новосибирск  
В.Д. Пасечников Ставрополь  
С.Д. Подымова Москва  
В.И. Симоненков Санкт-Петербург  
А.С. Тertychny Москва  
А.В. Ткачев Ростов-на-Дону  
Е.Д. Федоров Москва  
И.Л. Халиф Москва  
А.В. Шапошников Ростов-на-Дону

### Editorial council

S.A. Alexeyenko Khabarovsk  
O.Ya. Babak Kharkov  
E.I. Byeloborodova Tomsk  
E.G. Grigoryan Yerevan  
G.F. Korot'ko Krasnodar  
S.A. Kurilovich Novosibirsk  
V.A. Maximov Moscow  
S.N. Mammayev Machachkala  
Yu.Kh. Marakhovskiy Minsk  
G.A. Minasyan Yerevan  
O.N. Minushkin Moscow  
I.A. Morozov Moscow  
Yu.G. Mukhina Moscow  
A.I. Pal'tsev Novosibirsk  
V.D. Pasyechnikov Stavropol  
S.D. Podymova Moscow  
V.I. Simonenkov Saint-Petersburg  
A.S. Tertychny Moscow  
A.V. Tkachev Rostov-on-Don  
Ye.D. Fedorov Moscow  
I.L. Khalif Moscow  
A.V. Shaposhnikov Rostov-on-Don

### Уважаемые коллеги!



Текущий номер журнала посвящен наиболее актуальным вопросам гастроэнтерологии и гепатологии.

Мы уверены, что особое внимание вдумчивого читателя привлечет выполненный большой группой авторов обзор литературы, посвященный *Clostridium difficile*-

ассоциированной болезни. С начала XXI века эта проблема выходит на передовой край гастроэнтерологии в связи с увеличением внутри- и внебольничной заболеваемости, появлением новых групп риска, увеличением тяжелых форм заболевания и ростом летальности. В предлагаемом обзоре Вы найдете крайне важную для практики информацию об эпидемиологии данного заболевания, методах диагностики, лечения и профилактики.

Среди заболеваний органов пищеварения *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) по распространенности занимает одно из ведущих мест, поэтому неслучайно в этом номере представлен ряд публикаций, связанных с болезнями пищевода. Не может не привлечь внимание глубокий обзор литературы О.А. Стороновой и А.С. Трухманова, касающийся клинической, фармакодинамической и экономической эффективности стандартных доз ингибиторов протонной помпы в лечении пациентов с ГЭРБ, иллюстрированный в том числе собственными клиническими наблюдениями авторов статьи.

В определенной степени продолжает указанную тему информационное письмо Совета экспертов о расширении возможностей терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в связи с появлением на российском рынке декслансопрозола — стереоселективной молекулы с технологией двойного высвобождения. Для повышения

успешности лечения таких больных не менее важно проведение адекватной дифференциальной диагностики, и мы уверены, что практикующие врачи обязательно возьмут на вооружение клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита, также представленные в данном номере.

Широко освещены в номере и проблемы гепатологии. Прежде всего это особенности использования новых противовирусных средств при хроническом гепатите С. Так, в статье М.В. Маевской и соавторов подробно проанализирована противовирусная активность нового ингибитора комплекса репликации NS5A даклатасвира в составе разных схем лечения, в частности у пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии, с циррозом печени и др.

Подведены итоги крупного эпидемиологического, наблюдательного, кросс-секционального, мультицентрового исследования распространенности *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) у амбулаторных пациентов в РФ. Материал большой группы исследователей под руководством В.Т. Ивашкина еще раз обращает внимание на проблему НАЖБП как клинически и социально значимого заболевания, имеющего значительную распространенность в популяции и ассоциацию с риск-факторами внепеченочной патологии. Это масштабное исследование, в которое были включены 50 145 пациентов в 16 городах России, призвано повысить осведомленность как специалистов здравоохранения, так и самих больных относительно течения и исходов заболевания в случае отсутствия лечения.

Традиционно на страницах журнала Вы можете проверить свои знания и практические навыки, решив вместе с авторами увлекательную клиническую задачу по диагностике AL-амилоидоза с поражением печени и кожи.

Желаем Вам приятного и вдумчивого чтения!

Редактор номера профессор **Н.В. Корочанская**

# *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь\*

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, О.С. Шифрин<sup>1</sup>, А.С. Тертычный<sup>2</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>,  
Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, О.С. Ляшенко<sup>1</sup>, К.В. Ивашкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра патологической анатомии, Москва, Российская Федерация

## **Clostridium difficile-associated disease\***

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, O.S. Shifrin<sup>1</sup>, A.S. Tertychny<sup>2</sup>, Ye.A. Poluektova<sup>1</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>,  
O.S. Lyashenko<sup>1</sup>, K.V. Ivashkin<sup>1</sup>

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

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

**Цель обзора.** Обобщить накопленные сведения об инфекции *C. difficile*, диагностике, лечению и профилактике *C. difficile*-ассоциированной болезни.

**Основные положения.** *C. difficile* — плохо растущая на питательных средах, облигатно-анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая палочка. Токсины А и В *C. difficile* — белковые молекулы, относящиеся к гликозилтрансферазам. Воздействие токсинов вызывает повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов. Основным клиническим симптомом *C. difficile*-ассоциированной болезни (в зависимости от степени ее тяжести) — диарея или диарея с кровью. Материал для обнаружения токсинов *C. difficile* — фекалии пациентов с диареей.

**The aim of review.** To generalize accumulated data on *C. difficile* infection, diagnostics, treatment and prevention of *C. difficile*-associated disease.

**Summary.** *C. difficile* is unthrifty on breeding grounds, obligate anaerobic, gram-positive, spore-forming, cytotoxin-producing bacterium. *C. difficile* toxins A and B are protein molecules, classified as glycosyltransferases. Influence of toxins induces damage and inflammation of intestinal wall due to impairment of intestinal epithelial barrier, stimulation of proinflammatory cytokine production, apoptosis and necrosis of epithelial cells. Basic clinical symptom of *C. difficile*-associated disease is diarrhea or diarrhea with hematochezia (according to severity of the case). Feces of patients with diarrhea are sampled for *C. difficile* toxin detection.

Nowadays there are several laboratory diagnostic tests for Clostridial infection: testing for *C. difficile* glu-



\*Статья подготовлена Рабочей группой по изучению микробиома Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА).

**Полуэктова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра 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: poluektova@rambler.ru; 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, UCH 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.

В настоящее время предлагается несколько лабораторных методов для диагностики клостридиальной инфекции — исследование глутаматдегидрогеназы *C. difficile*, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция для токсигенного штамма *C. difficile*. Однако ответ на вопрос, какой из данных методов можно считать «золотым стандартом», пока не получен.

Препаратами для лечения больных служат метронидазол, ванкомицин, диоктаэдрический смектит, пробиотики. Для уменьшения риска развития клостридиальной инфекции рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов, сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет. В медицинских учреждениях должна проводиться предварительная, текущая и генеральная уборка, а также обработка рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами.

**Заключение.** С начала XXI века во многих странах мира отмечается стремительное нарастание случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни. Рассматриваемая патология служит наиболее частой причиной внутрибольничной диареи, приводящей к значительному числу смертельных исходов. В этой связи представляется крайне важным уметь своевременно диагностировать, лечить данное заболевание и осуществлять его профилактику.

**Ключевые слова:** *C. difficile*-ассоциированная болезнь, псевдомембранозный колит, токсины А и В *C. difficile*, лечение, ванкомицин, метронидазол, диоктаэдрический смектит, Флорасан Д.

В 1935 г. Ivan C. Hall и Elizabeth O'Toole впервые описали *Bacillus difficilis*, плохо растущую на питательных средах, облигатно-анаэробную, грамположительную, спорообразующую, цитотоксинпродуцирующую палочку, выделенную из *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) здорового новорожденного [31]. Свое название она получила в связи с трудностями культивирования и выделения в чистом виде.

В дальнейшем была установлена принадлежность бактерии к классу *Clostridia*, в связи с чем название изменилось на *Clostridia difficile* (*C. difficile*). Однако вследствие того, что микроорганизм был получен из фекалий здоровых новорожденных, не предполагалось наличия у него патогенных свойств.

В 1978 г. J.D. Bartlett и соавт. обнаружили *C. difficile* в образцах фекалий четырех пациентов с псевдомембранозным колитом и у одного с антибиотикоассоциированной диареей, развившейся после назначения клиндамицина. Выделенная культура бактериальных клеток вводилась лабораторным животным (грызунам) интрацекально, что приводило в последующем к возникновению

tamate dehydrogenase, enzyme-linked immunoassay, polymerase chain reaction for toxigenic strain of *C. difficile*. However, which of these methods may be considered to be «the gold standard» is unclear yet.

Metronidazole, vancomycin, dioctaedric smectite and probiotics are used for treatment of *C. difficile* infection. Rational use of antibiotics, shortening of hospital stay terms whenever possible, especially for patients of 65 years of age and older is recommended to reduce the risk of clostridial infection development. Preliminary, routine and general cleaning should be carried out in medical institutions as well as the cleaning of hands of medical personnel and medical stock according to sanitary-and-epidemiologic rules and specifications.

**Conclusion.** From the beginning of XXI century in many countries of the world prompt increase of *C. difficile*-associated disease cases is marked. This disease is the most frequent cause of intrahospital diarrhea resulting in significant mortality. This is why it is extremely important to be able to diagnose, treat in due terms this disease and to carry out prophylactic procedures.

**Key words:** *C. difficile*-associated disease, pseudomembranous colitis, toxins A and B of *C. difficile*, treatment, vancomycin, metronidazole, dioctaedric smectite, florasan D.

у них воспаления в кишечной стенке. Полученные в данном исследовании результаты позволили сделать вывод о причастности *C. difficile* к развитию *псевдомембранозного колита* (ПМК) — заболевания, связанного с применением антибиотиков.

### Микробиологические особенности бактерии *C. difficile*

В 2001–2003 гг. в Голландии проводилось когортное исследование KOALA, в рамках которого у 1032 детей в возрасте от одного до шести месяцев исследовались образцы кала. В фекальной микрофлоре *Bifidobacteria* были выявлены у 98,6%, *E. coli* — у 87,7%, *Bacteroides fragilis* — у 81,6%, *C. difficile* — у 25,0% и *Lactobacilli* — у 32,4% из числа обследованных. Причем у детей, появившихся на свет при помощи кесарева сечения, в сравнении с младенцами, рожденными через естественные родовые пути, в образцах кала несколько реже выявлялись *Bifidobacteria* и достоверно чаще *C. difficile*; у детей, находившихся на искусственном вскармливании частота колонизации *C. difficile* была достоверно выше по сравнению с находившимися на грудном вскармливании (табл. 1).

Таблица 1

Состав фекальной микрофлоры (%) у новорожденных в зависимости от способа родоразрешения и вида вскармливания [58]

Показатель	<i>Bifidobacteria</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. difficile</i>	<i>B. fragilis Group</i>	<i>Lactobacilli</i>
Естественные роды	99	94	26	85	34
Кесарево сечение	96	91	34	87	30
Грудное вскармливание	99	85	21	79	29
Искусственное вскармливание	97	94	33	88	41

Однако уже на втором году жизни кишечная микрофлора начинает изменяться и походить на микрофлору взрослого, но изменения ее протекают медленно и зависят от факторов внешней среды (контакта с энтеропатогенной флорой), особенностей питания, приема антибиотиков, нарушения взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина [20].

*C. difficile* определяется в составе кишечного микробиома в количестве не более  $10^7$  КОЕ/мл у 3–15% взрослых лиц. При этом бессимптомное носительство у здоровых взрослых, а также среди госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет 3%, 20–30% и 50% соответственно [29]. Тем не менее наличие эндогенного резервуара не является обязательным условием формирования клинических симптомов *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Основной путь передачи инфекции — фекально-оральный в результате загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами [16].

Существуют две формы жизни *C. difficile* — неактивная (споры) и активная (вегетативная). Споры бактерии могут выживать в неблагоприятной внешней среде, а также при применении распространенных методов стерилизации — высоких температур, химических веществ, ультрафиолетового облучения. Кроме того, споры устойчивы к воздействию антибиотиков, могут длительное время сохраняться в желудочно-кишечном тракте человека и в дальнейшем привести к рецидиву заболевания после эрадикации вегетативных форм микроорганизма [38]. Созревание до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина.

Для адаптации к среде обитания бактерия экспрессирует несколько факторов адгезии, таких как белки поверхностного слоя (*surface-layer proteins, SLPs*), жгутиковые белки FliC (*flagellin structural monomer*) и FliD (*flagellar cap protein*), Cwp66 (*cell-wall proteins 66*), адгезин, фибронектин-связывающий протеин Fbp68 (*fibronectin-binding protein 68*), белок теплового шока GroEL и некоторые гидролитические ферменты, такие

как Cwp84 (*cell-wall proteins 84*) [13, 33, 34, 67]. Причем белки поверхностного слоя (SLPs) играют главную роль в обеспечении бактериальной колонизации [13]. Так, в исследовании D. Drudy и соавт. показано, что высокий уровень антител IgM к SLPs был связан с достоверно меньшим риском рецидива *C. difficile*-ассоциированной диареи [23].

Прием антибиотиков вызывает нарушение состава микробиома толстой кишки, что снижает колонизационную резистентность и обеспечивает формирование «ниши» для колонизации *C. difficile*, приводит к изменению соотношения солей желчных кислот и холевой кислоты в толстой кишке, позволяя спорам прорасти в вегетативные формы [12, 57, 63]. Прием антисекреторных препаратов — *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), H<sub>2</sub>-блокаторов позволяет спорам проходить через желудок «транзитом» и беспрепятственно достигать благоприятных условий толстой кишки [26, 70]. Однако в литературе приводятся данные о том, что споры *C. difficile* устойчивы к воздействию кислой среды желудка, поэтому механизм влияния ИПП на развитие заболевания не до конца ясен. В исследовании *in vitro* было установлено, что снижение кислотности желудочного сока при применении ИПП может привести к увеличению экспрессии генов, отвечающих за продукцию бактериальных токсинов, и, следовательно, к росту их выработки [66].

Основными факторами вирулентности *C. difficile* (*вирулентность — степень патогенности микроорганизма, его потенциальная возможность вызывать при благоприятных условиях специфический инфекционный процесс*) служат токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB). Это большие белковые молекулы (308 и 270 кДа соответственно), относящиеся к гликозилтрансферазам (*гликозилтрансферазы — класс ферментов, катализирующих перенос моносахаридов от углевода-донора на молекулу-акцептор; таким образом устанавливаются гликозидные связи, в том числе с компонентами клеточной стенки*). Гены, кодирующие токсины А и В, обладают 66%-ной идентичностью нуклеотидной последовательности. В исследованиях *in vivo* показано, что токсин В имеет более важное значение для вирулентности данного микроор-

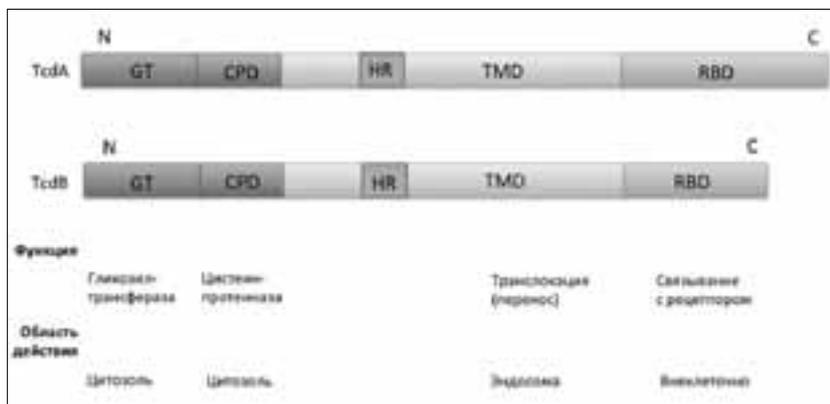


Рис. 1. Структура токсинов А и В *C. difficile*  
TcdA – токсин А; TcdB – токсин В; GT (*glucosyltransferase domain*) – домен гликозилтрансферазы; CPD (*cysteine protease domain*) – домен цистеин протеиназы; HR (*hydrophobic region*) – гидрофобная область; TMD (*central translocation domain*) – центральный транслокационный домен; RBD (*receptor binding domain*) – рецепторсвязывающий домен

ганизма [6, 46]. Воздействие токсинов вызывает повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов.

Оба токсина структурно похожи и включают следующие фрагменты:

- С-концевой *рецепторсвязывающий домен* (RBD), состоящий из повторяющихся *клостридиальных олигопептидов* (CROPs), – отвечает за связывание токсина с клеточной стенкой, что приводит к рецепториндуцированному эндоцитозу;

- *центральный транслокационный домен* (TMD), содержащий *гидрофобную область* (HR), – облегчает проникновение N-конца через клеточную мембрану;

- аутокаталитический *цистеин протеиназный домен* (CPD) – способствует высвобождению домена N-концевой *гликозилтрансферазы* (GT) в цитозоль клетки-хозяина;

- N-концевой фрагмент гликозилтрансферазы – отличается способностью передавать остатки глюкозы от субстрата-донора УДФ-глюкозы (*уридиндифосфат глюкоза*) к радикалу треонина (*threonine residue* – Thr-37 в RhoA) и таким образом инактивировать внутриклеточные сигнальные белки, что способствует нарушению функций клетки [67, 68] (рис. 1).

Для проникновения в клетку токсины А и В используют различные типы рецепторов. Считается, что рецепторы для токсина В расположены в клетках-

мишенях (энтероцитах) базолатерально, а для токсина А – на вершечных, апикальных участках. Однако точных данных о природе рецепторов не приводится.

После проникновения в кислую эндосомальную полость молекула токсина подвергается конформационным изменениям, что приводит к образованию пор в эндосомальной мембране и последующей транслокации через нее домена каталитической GT. Освобождение ферментной части гликозилтрансферазы в цитозоль происходит путем аутопротеолитического расщепления, которое, как считается, требует *инозитол-гексакисфосфата* (InsP6) – рис. 2.

Мишенями для токсинов А и В в клетке служат Rho ГТФазы (семейство клеточных сигнальных белков, играющих важную роль в таких процессах, как клеточная пролиферация, апоптоз, экспрессия генов и др.). Описано около 20 Rho ГТФаз, в том числе RhoA (*Ras homolog gene family, member A*), Rac1 (*Ras-related C3 botulinum toxin*

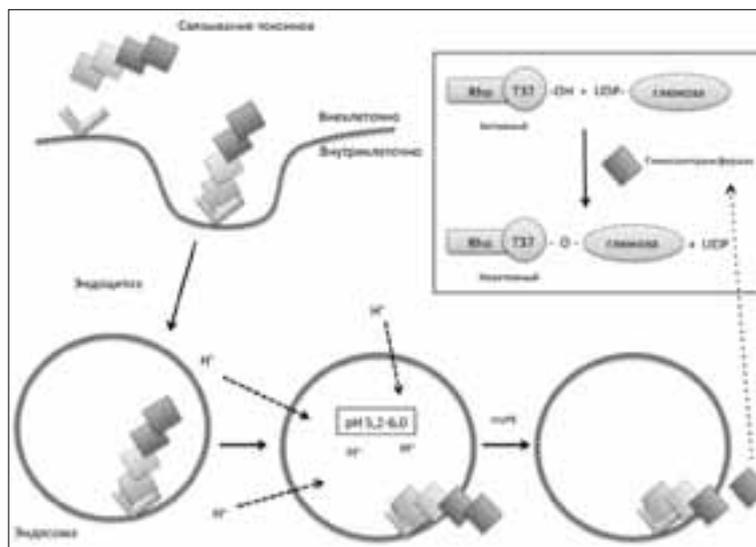


Рис. 2. Механизм действия токсинов А и В *C. difficile*  
Токсины связываются с поверхностью эпителиальной клетки с помощью С-концевого рецепторсвязывающего домена. Связывание токсина вызывает интернализацию (*перемещение рецептора, связанного с доменом внутрь клетки*) с помощью клатрин-опосредованного эндоцитоза. Подкисление эндосомы создает поры, что позволяет димену *гликозилтрансферазы* (GT) переместиться в цитозоль. Воздействие домена цистеин протеазы с *инозитол-гексакисфосфатом* (InsP6) активизирует аутопротеолитическое расщепление, в результате чего гликозилтрансфераза выходит в цитозоль. Домен GT передает остаток глюкозы от субстрата-донора *уридиндифосфатглюкозы* (UDP) к треонинному остатку (Thr-37 в RhoA), тем самым инактивируя внутриклеточную Rho и Ras семейства ГТФаз (сигнальных белков)

*substrate 1*) и Cdc42 (*Cell division control protein 42 homolog*).

Проникая внутрь клетки путем рецепторопосредованного эндоцитоза, токсины А и В катализируют перенос глюкозы от УДФ-глюкозы к Thr-37 (*threonin 37*) в RhoA и к Thr-35 (*threonin 35*) в Rac1 и Cdc42, тем самым необратимо инактивируя эти сигнальные белки, что снижает функцию эпителиального барьера, поскольку ГТФазы — основные регуляторы плотных контактов. Следствием данного процесса служит разрушение цитоскелета и плотных контактов, повышение парацеллюлярной проницаемости и в результате гибель клетки. Повышение парацеллюлярной проницаемости обеспечивает выход форменных элементов крови, в том числе нейтрофилов, в просвет кишки, а также массивную секрецию жидкости.

В дополнение к нарушению плотных контактов воздействие токсина А приводит к отделению эпителиальной клетки от базальной мембраны (поверхностного эпителия, но не эпителия крипт) за счет связывания Src-тирозинкиназы колоноцитов, основного регулятора белков фокальных контактов (киназы фокальной адгезии, *focal adhesion kinase*) и паксиллина, которые не зависят от Rho-гликозилирования.

Кроме того, оба токсина индуцируют апоптоз и некроз эпителиальных клеток. По данным литературы, токсин А индуцирует апоптоз посредством активации каспаз 3, 6, 8 и 9, повреждения митохондрий и выделения цитохрома С. Токсин В способен индуцировать апоптоз за счет активации каспазы 3, а также каспаз-независимым путем. Некроз эпителия при воздействии токсина А происходит за счет индукции провоспалительных медиаторов — цитокинов (ИЛ-8), молекул адгезии, таких как ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), опосредованно обеспечивающих воспаление слизистой оболочки.

Нарушение барьера слизистой оболочки позволяет токсинам непосредственно воздействовать на иммунные клетки (тучные клетки, макрофаги) и нейроны, вызывая секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), нейропептидов и других медиаторов, что приводит к миграции нейтрофилов с последующей деструкцией и некрозом эпителиальных клеток [68].

Токсины *C. difficile* способны также изменить защитные свойства слоя слизи, покрывающей слизистую оболочку кишечника, вследствие снижения экзоцитоза муцина в муцинпродуцирующих (бокаловидных) клетках. Антимикробные пептиды, дефензины и каталепидины эпителиальных клеток хозяина могут значительно снизить токсин-индуцированное повреждение тканей. Так, при бессимптомном носительстве и первом эпизоде инфекции без рецидива в крови пациентов достаточно часто обнаруживаются TcdA-антитела

IgG в отличие от больных с выраженными симптомами заболевания и/или его рецидивирующим течением. Имеются также сообщения о наличии взаимосвязи между высоким уровнем TcdB-антител и более легким течением заболевания. Однако причина такой ассоциации остается недостаточно ясной. У лиц пожилого возраста, больных с сопутствующими заболеваниями, женщин и пациентов пониженного питания защитная реакция в отношении клостридиальной инфекции ослаблена [40, 43, 47].

Помимо этого, по данным литературы, с 1999 г. в странах Европы и Америки зафиксировано появление нового, гипервирулентного штамма *C. difficile*, которому было дано несколько названий в зависимости от способа его типирования — NAP1/B1/027 (рестрикционно-нуклеазный анализ), тип NAP1 (*North American pulsed-field gel electrophoresis type 1*) и риботип 027 (*полимеразная цепная реакция, ПЦР*) [50, 51]. К особенностям указанного штамма можно отнести резистентность к фторхинолонам и наличие мутированного гена *tcdC*, который, как было показано в исследованиях *in vivo*, отвечает за выработку в 16 раз больше токсина А и в 23 раза больше токсина В по сравнению с другими штаммами.

Кроме того, этот штамм продуцирует третий, бинарный, токсин CDT (*cytolethal distending toxin*), состоящий из двух независимых белковых цепей, — CDTa (ферментный компонент) и CDTb (связывающий компонент) [24, 73]. Хотя биологическое значение CDTa и b до сих пор не выяснено, в отдельных исследованиях было установлено, что очищенные CDT могут повышать адгезию *C. difficile* к эпителиальным клеткам кишечника путем формирования сетчатоподобной микротубулярной протрузии (*netlike microtube protrusion*) [30], вследствие чего штаммы, несущие данный токсин, вызывают более тяжелые случаи клостридиальной инфекции [28, 48].

В целом, *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь имеет широкий спектр клинических проявлений — от бессимптомного носительства, легкой, умеренной диареи до синдрома системной воспалительной реакции со смертельным исходом [9].

### Эпидемиология инфекции *C. difficile*

С начала XXI века во многих странах мира отмечается стремительное нарастание случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни [4, 5, 19, 52, 61].

Так, в 2007 г. в США клостридиальная инфекция оказалась главной причиной смертельных исходов у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [25]. С 2009 г. в стране проводится скрининг для определения распространенности *C. difficile*-ассоциированной болезни, характера ее течения, а также летальности

при данном заболевании среди всех амбулаторных и госпитализированных пациентов в 7, а с 2011 г. — в 10 штатах. Согласно подсчетам, за период с 1 января по 31 декабря 2011 г. распространенность инфекции *C. difficile* среди всех пациентов в 10 штатах (общая численность населения около 11,2 млн человек) составила 453 000 случаев [95% ДИ 397 100; 508 500]. При этом установлено, что болезнь чаще развивается у женщин — 1,26 [95% ДИ 1,25; 1,27], лиц старше 65 лет — 8,65 [95% ДИ 8,16; 9,31] и представителей белой расы — 1,72 [95% ДИ 1,56; 2,0]. Заболеваемость на 100 000 населения колеблется от 30 до 120 случаев при внебольничной инфекции и от 50 до 160 среди госпитализированных больных. Рецидивы отмечаются в 13,5%, а летальность в течение 30 дней после постановки диагноза — в 1,3% случаев. Причем рецидивы и смертельные исходы наблюдаются чаще при развитии состояний, связанных с оказанием медицинской помощи [25].

Данное заболевание служит наиболее частой причиной внутрибольничной диареи в Великобритании (60 000 случаев за 2007–2008 гг.). В 2007 г., например, было зарегистрировано 49 785 эпизодов клостридиальной инфекции, смертельных исходов — 8324, что на 27% выше, чем в 2006 г. [27].

По сообщению Федерального статистического управления, в Германии с 2000 по 2012 г. самой частой причиной диареи у госпитализированных пациентов оказалась инфекция *C. difficile* — 99 779 случаев, число умерших при этом возросло с 401 человека в 2001 г. до 4152 в 2011 г. [45].

В России в настоящее время проводятся исследования частоты *C. difficile*-ассоциированной болезни и многочисленные данные свидетельствуют об угрожающем росте заболеваемости.

Таким образом, современные эпидемиологические тенденции, касающиеся *C. difficile*-ассоциированной инфекции, характеризуются следующими положениями:

- увеличение внутри- и внебольничной заболеваемости;
- расширение групп риска;
- рост более тяжелых форм заболевания, в том числе обусловленных более вирулентным штаммом VI/NAP1/027;
- склонность к рецидивированию;
- рост летальности [5].

### Факторы риска *C. difficile*-ассоциированной болезни

Выделяют два основных фактора риска развития клостридиальной инфекции — применение антибиотиков (особенно широкого спектра действия) и госпитализация в стационар.

В 7–10 раз риск повышается во время проведения курса лечения антибиотиками и в течение месяца после их отмены; в 2–3 раза он остается повышенным на протяжении 3 месяцев после завершения антибиотикотерапии [14]. Каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8%.

К другим факторам риска развития инфекции относят:

- пожилой возраст;
- хирургические вмешательства на органах ЖКТ;

Таблица 2

Проявления болезни в зависимости от тяжести ее течения

Течение заболевания	Критерии
Легкое	Диарея (неоформленный стул 3 или более раз в сутки)
Средней степени тяжести	Диарея (неоформленный стул 3 или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе
Тяжелое	Водянистая диарея с кровью Снижение уровня альбумина до 30 мг/дл в сочетании с одним из следующих симптомов: — лейкоцитоз более 15 000 клеток/мм <sup>3</sup> — болезненность при пальпации живота
Осложненное	Водянистая диарея с кровью Один из нижеперечисленных симптомов: — гипотензия — лихорадка >38,5 °С — илеус — изменение сознания — лейкоцитоз более 25 000 или менее 2000 клеток/мм <sup>3</sup> — органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность)
Рецидив	Повторное развитие <i>C. difficile</i> -ассоциированной болезни менее, чем через 8 недель после окончания терапии

- применение назогастрального зонда для парентерального питания;
- снижение кислотности желудочного сока (прием ИПП);
- наличие конкурирующих заболеваний, в числе которых воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ, сахарный диабет [7, 10, 22, 35, 37, 54, 62, 71, 72]. В Рекомендациях РГА и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и пациентов с болезнью Крона исследование токсинов А и В *C. difficile* названо обязательным для пациентов при обострении заболевания без видимых причин, после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре [1, 2];
- прием иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероиды, такролимус, противоопухолевые средства [18, 26, 41, 60, 65, 70, 74].

#### **Прогностические факторы тяжелого течения уже развившегося заболевания:**

- возраст  $\geq 65$  лет;
- лейкоцитоз  $>15 \times 10^9/\text{л}$ ; гипоальбуминемия ( $<30$  г/л); повышение содержания креатинина крови ( $\geq 133$  мкмоль/л или  $\geq 1,5$  раза от преморбидного уровня);
- сопутствующие тяжелые заболевания [21].

#### **Факторами риска развития рецидива (повторный эпизод заболевания менее чем через 8 недель после начала предыдущего при условии успешного лечения) служат:**

- возраст  $\geq 65$  лет;
- продолжение применения антибиотиков (не для лечения клостридиальной инфекции) после установления диагноза и/или после лечения клостридиальной инфекции;
- тяжелое сопутствующее заболевание и/или почечная недостаточность;
- наличие клостридиальной инфекции в анамнезе (более одного рецидива);
- одновременное применение антисекреторных препаратов (ИПП);
- тяжелое течение первого эпизода клостридиальной инфекции [21].

Приводятся также данные о том, что инфицирование высоковирулентным штаммом VI/NAP1/027 связано с более тяжелым развитием заболевания и смертельным исходом у пациентов всех возрастов [55].

### **Клиническая картина инфекции *C. difficile***

Симптоматика заболевания характеризуется значительным разнообразием (табл. 2) [3, 4, 16].

#### **Диагностические тесты**

Материал для обнаружения токсинов *C. difficile* — фекалии пациентов с диареей [17].

В настоящее время предлагается несколько **лабораторных методов** для диагностики кло-

стридиальной инфекции, однако ответ на вопрос, какой из них можно считать «золотым стандартом», пока не получен.

*Иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления токсинов А+В C. difficile.* Это наиболее широко распространенный диагностический тест, чувствительность которого составляет 75–95%, специфичность 83–98% [59]

*Тест амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) для токсигенного штамма C. difficile.* Метод обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью [16]

*Исследование глутаматдегидрогеназы (GDH) C. difficile.* Глутаматдегидрогеназа — фермент, продуцируемый как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами микроорганизма. Чувствительность метода обнаружения антител к GDH в случае отрицательного результата составляет 75–90%, в то время как при положительном результате снижается до 50% [64].

Оптимальным в настоящее время считается двух- или трехступенчатый алгоритм диагностики:

1. Исследование глутаматдегидрогеназы *C. difficile* (в случае отсутствия антител к GDH дальнейшего обследования больного не требуется).

2. При наличии антител проводятся подтверждающие тесты — ПЦР или ПЦР + ИФА.

Следует избегать выполнения повторных тестов в том случае, если результаты первого были отрицательными. При последующих исследованиях повышается вероятность получения ложноположительных результатов [44]; кроме того, нет необходимости в повторных лабораторных исследованиях после проведенного лечения; при наступлении клинического улучшения — тесты (ИФА) могут оставаться положительными на протяжении 30 дней [69].

Если у пациента развилась клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни, лечение должно быть начато до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноза [16].

### **Эндоскопия**

Классическая эндоскопическая картина псевдомембранозного колита представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными и кремовыми наложениями, между которыми отмечается гиперемия слизистой. При попытках удаления пленок обнажаемая поверхность кровоточит. Часто наложения описываются как бляшки, имеющие диаметр от нескольких миллиметров до 1–2 см. При прогрессировании процесса они сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной [15] (рис. 3).

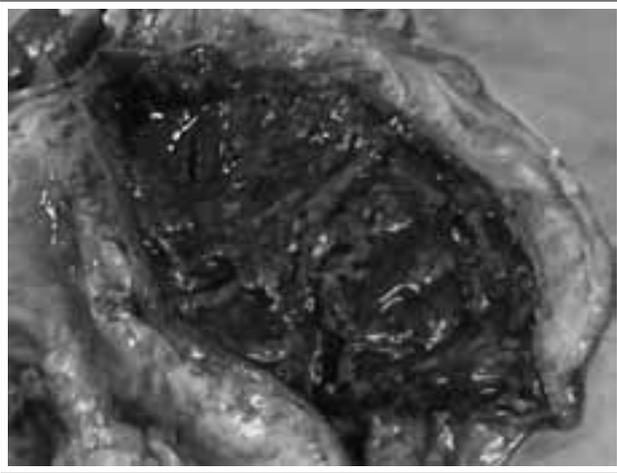


Рис. 3. Макропрепарат толстой кишки пациента 72 лет. Классическая эндоскопическая картина псевдомембранозного колита представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой наложениями, между которыми отмечается гиперемия слизистой оболочки. Слизистая всей толстой кишки черного цвета за счет множественных кровоизлияний.

Секционный случай представлен на клинично-анатомической конференции ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» под руководством академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина и профессора В.С. Паукова

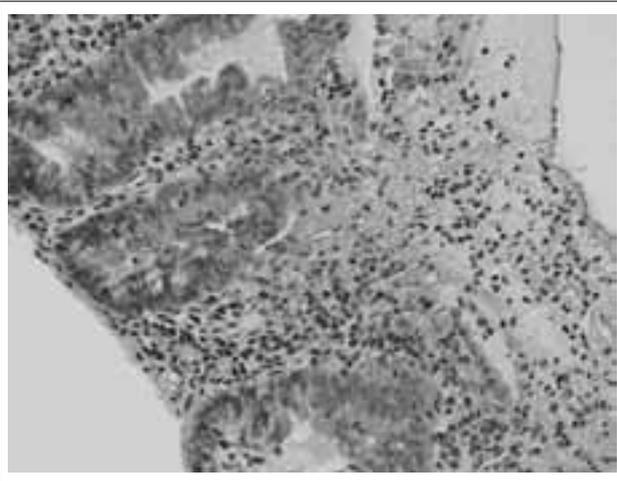


Рис. 4. Микроскопически в ранней (первой) стадии заболевания определяется выход фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами. Наблюдение профессора кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» А.С. Тертычного (зав. кафедрой — профессор В.С. Пауков)

### Морфология

Некоторые авторы считают, что диагноз ПМК может быть с уверенностью установлен при морфологическом исследовании биоптатов, и в этом случае не требуется анализа анамнестических данных о предшествующем назначении антибиотиков и/или выявления токсинов *C. difficile* [56]. Это утверждение справедливо для второй стадии

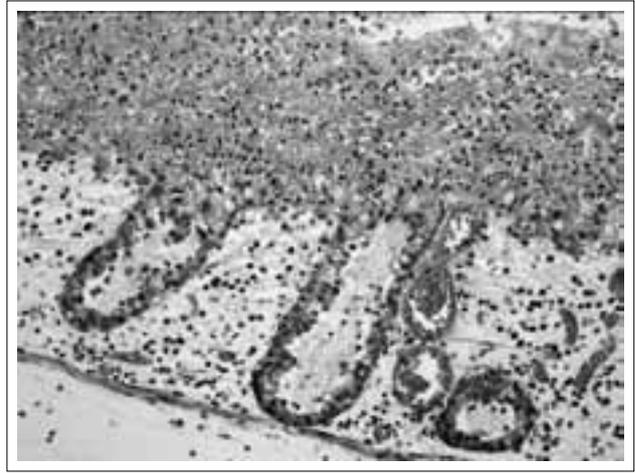


Рис. 5. Поверхностная часть крипт оказывается включенной в мембрану. Эпителий нижних отделов крипт сохранен, а просвет их расширен. Наблюдение профессора кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» А.С. Тертычного (зав. кафедрой — профессор В.С. Пауков)

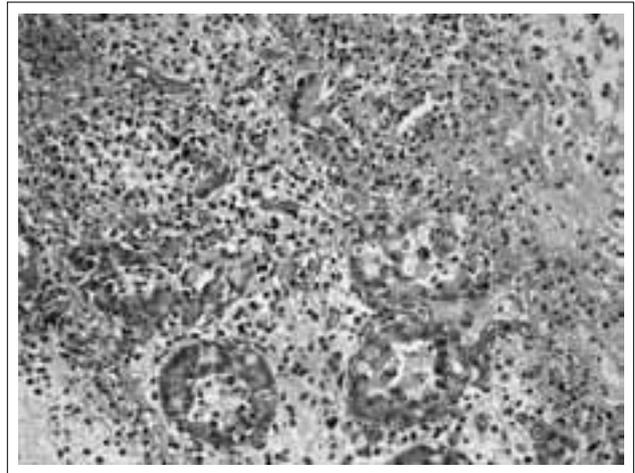


Рис. 6. Слизистая оболочка частично некротизирована, замещена массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, видны сохранившиеся основания крипт, в которых десквамированные эпителиоциты, напоминающие перстневидные клетки, обнаруживаются в просвете. Наблюдение профессора кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» А.С. Тертычного (зав. кафедрой — профессор В.С. Пауков)

ПМК, но при первой и третьей стадиях не всегда возможно.

При *первой стадии* заболевания определяются скопления фибрина, муцина и нейтрофилов на участках между криптами (рис. 4). На *второй стадии* поверхностная часть крипт оказывается включенной в мембрану, эпителий нижних отделов крипт сохранен, а просвет их расширен (рис. 5). При *третьей стадии* (рис. 6) слизистая оболочка и подслизистый слой некротизированы,

замещены массами фибрина со скоплениями нейтрофилов, видны многочисленные кровоизлияния в слизистой оболочке, в более глубоких отделах (мышечный слой) — полнокровные сосуды, кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация преимущественно очагового характера.

### Лечение

Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют ванкомицин, метронидазол, сорбенты и пробиотики [3, 4, 16, 48].

### Легкое/средней тяжести течение заболевания

Назначают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней. Если к 5–7-му дню не удается добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена антибиотика на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки на срок до 10 дней.

При непереносимости метронидазола лечение следует начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Беременным и кормящим женщинам при наличии отчетливой клиники клостридиальной инфекции также рекомендуют ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки.

Как метронидазол, так и ванкомицин эффективны при *C. difficile*-ассоциированной болезни, однако оба препарата вызывают нарушение состава кишечной микрофлоры, что может приводить в последующем к рецидиву.

Метронидазол хорошо абсорбируется из ЖКТ, в связи с чем может вызывать такие побочные реакции, как диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, неприятный «металлический» привкус и сухость во рту, глоссит, стоматит, но интенсивность их редко бывает выраженной [42].

Абсорбция ванкомицина существенно ниже, действующее вещество определяется в сыворотке крови в минимальных концентрациях. Вместе с тем наличие воспалительных изменений в кишке, особенно в сочетании с хронической почечной недостаточностью, может способствовать большей абсорбции препарата и развитию побочных эффектов [8].

В случае легкого течения клостридиальной инфекции, четко связанного с приемом антибиотиков, при отсутствии других заболеваний в данном месте и в данное время, возможна только отмена антибиотиков и наблюдение за пациентом на протяжении 48 часов, однако при даже незначительном ухудшении состояния необходимо назначение метронидазола [21].

Диоктаэдрический смектит нейтрализует активность токсинов *C. difficile* [49] и может применяться параллельно с метронидазолом или ванкомицином в дозе 1–2 пакетика 3 раза в сутки на протяжении 7 дней, не ранее чем через час после приема антибиотиков.

Пробиотики (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) назначаются для профилактики развития рецидива болезни после завершения курса лечения метронидазолом или ванкомицином на срок не менее 3 месяцев. При приеме препаратов данной группы не зарегистрировано серьезных побочных эффектов [32]. Пока недостаточно данных, подтверждающих необходимость назначения пробиотиков в сочетании с метронидазолом или ванкомицином [36].

Комбинированный пробиотик Флорасан Д, в состав которого входят штаммы *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ/г в кишечнорастворимых капсулах, устойчивых к воздействию как низких, так и высоких значений pH, может рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Следует избегать назначения лекарственных средств, угнетающих моторику ЖКТ, поскольку их применение может способствовать развитию осложнений *C. difficile*-ассоциированной болезни (илеус).

### Тяжелое течение заболевания

Пациентам назначают ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней [16]. Диоктаэдрический смектит принимают в дозе 1–2 пакетика 3 раза в сутки на протяжении 7 дней во время курса лечения ванкомицином и метронидазолом (не ранее чем через час после приема антибиотиков). Для профилактики рецидивов заболевания целесообразно применять пробиотик Флорасан Д в течение не менее 3 месяцев после завершения лечения метронидазолом или ванкомицином [32]. Также следует избегать назначения препаратов, угнетающих моторику ЖКТ, поскольку их прием может способствовать развитию осложнений (илеус).

### Осложненное течение заболевания

В этой ситуации назначают метронидазол 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в день + ванкомицин per rectum 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней [16]. Проводится инфузионная терапия (коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация) и коррекция анемии (гемотрансфузии при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, далее — терапия препаратами железа, предпочтительно — парентерально). Пробиотики назначаются после завершения курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев.

Показаниями к выполнению колэктомии при осложненном течении заболевания служат следующие состояния:

- перфорация кишки;
- развитие синдрома системной воспалительной реакции;
- отсутствие улучшения самочувствия, несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней;
- развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота.

Операцию следует выполнять до развития тяжелого или осложненного течения болезни. В качестве маркера тяжести заболевания может служить уровень лактата сыворотки крови (более 5 ммоль/л) [16, 21].

### **Первый рецидив**

После первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни вероятность рецидива в последующие 8 недель составляет 10–20%, после первого рецидива возможность последующих достигает 40–65% [53].

Лечение при первом рецидиве проводится так же, как в случае первого эпизода заболевания в зависимости от степени его тяжести. При тяжелом течении первого рецидива показано назначение ванкомицина в связи с тем, что длительное применение метронидазола повышает риск развития периферической нейропатии [17].

Пробиотики после завершения курса терапии антибактериальными препаратами должны быть назначены на срок не менее 3 месяцев.

### **Последующие рецидивы заболевания**

При повторных эпизодах легкого и средней тяжести течения болезни рекомендовано назначение ванкомицина в начальной дозе 500 мг в сутки в течение 10 дней. Затем прием препарата продолжается каждые 3 дня по 125 мг на протяжении 30 дней (до 10 доз) [16].

После завершения курса лечения ванкомицином, в случае неудовлетворительного результата, может быть проведен 2-недельный курс терапии рифаксиминем в дозе 400 мг 2 раза в сутки [36].

**Пробиотики.** После завершения курса лечения антибактериальными препаратами показано назначение пробиотиков (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) на срок не менее трех месяцев.

Лечение считается эффективным в том случае, если уменьшается частота стула, консистенция кала становится более плотной и не возникают новые симптомы заболевания.

Осмотр пациента следует проводить ежедневно, эффективность лечения оценивать на 3-й день приема ванкомицина или на 3–5-й день при применении метронидазола. Полная нормализация частоты и консистенции стула может произойти через несколько недель [21].

Необходимость лечения бессимптомных лиц с положительными анализами кала на токсины А и В *C. difficile* дискутируется.

Эффективность Флорасана Д для профилактики рецидива заболевания позволяет рассматривать этот пробиотик для назначения бессимптомным носителям, которым планируется госпитализация или курс антибиотикотерапии.

### **Профилактика**

Для уменьшения риска развития клостридиальной инфекции рекомендовано рациональное назначение антибактериальных препаратов [16] и сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет.

Пациенты с подозрением на наличие у них *C. difficile*-ассоциированной болезни должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтвержденным диагнозом.

В медицинских учреждениях должна проводиться предварительная, текущая и генеральная уборка, а также обработка рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами (СанПиН 2.1.3.2630-10).

### **Заключение**

*C. difficile* — облигатно-анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая палочка. Этот патоген служит причиной возникновения *C. difficile*-ассоциированной болезни. С начала XXI века во многих странах мира отмечается стремительное нарастание ее распространенности.

*C. difficile*-ассоциированная болезнь развивается чаще у пациентов, получающих антибактериальную терапию, у госпитализированных больных, лиц пожилого возраста, пациентов с тяжелыми сочетанными заболеваниями, а также находящихся на лечении иммуносупрессивными препаратами. Рассматриваемая патология служит наиболее частой причиной внутрибольничной диареи, приводящей к значительному числу смертельных исходов.

Основными факторами вирулентности *C. difficile* являются токсины А и В, вызывающие повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов.

В настоящее время предлагается несколько лабораторных методов для диагностики клостридиальной инфекции (ИФА, ПЦР, исследование глутаматдегидрогеназы), однако ответ на вопрос, какой из них можно считать «золотым стандартом», пока не получен.

Эндоскопическим маркёром тяжелой *C. difficile*-ассоциированной болезни — псевдомембранозного колита — служит выявление при эндоскопическом исследовании плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых и/или кремовых наложений (псевдомембран).

Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют ванкомицин, метронидазол, сорбенты и пробиотики.

#### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тertychny A.S., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Schukina O.B. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(1):48-65.
1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Mayev I.V., Moskaev A.I., Nizov A.I., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tertychny A.S., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Schukina O.B. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(1):48-65.
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Низов А.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. <http://www.gastro.ru/>.
2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Achkasov S.I., Baranovsky A.Yu., Belousova Ye.A., Golovenko O.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Nizov A.A., Nikolayeva N.N., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Poluektova E.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tkachev A.V., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Shifrin O.S., Schukina O.B. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia on diagnostics and treatment of Crohn's disease in adults. <http://www.gastro.ru/>.
3. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):65-70.
3. Korneyeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: pathomorphology, clinical presentation, treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):65-70.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2011; 522-6.
4. Rational pharmacotherapy of digestive diseases / Ed.: V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2011; 522-6.
5. Шентулин А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(2):50-3.
5. Sheptulin A.A. Refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(2):50-3.
6. Aktories K., Wegner A. Mechanisms of the cytopathic action of actin-ADP-ribosylating toxins. Mol. Microbiol. 1992; 6:2905-8.
7. Al-Eidan F.A., McElnay J.C., Scott M.G., et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. J Clin Pharm Ther 2000; 25:101-9.
8. Aradhya S., Manian F.A., Hafidh S.A.S., Bhutto S.S., Alpert M.A. Significant absorption of oral vancomycin in a patient with *Clostridium difficile* colitis and normal renal function. South Med J 2006; 99:518-20.
9. Bartlett J.G., Gerding D.N. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46(Suppl 1):12-8.
10. Bavishi C., DuPont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:1269-81.
11. Biopsy pathology in colorectal disease. 2nd ed. / Eds. Ian Talbot, Ashley Price, Manuel Salto-Tellez. London, England: Hodder Arnold, 2007. 320 p.
12. Britton R.A., Young V.B. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. Gastroenterology 2014; 146:1547-53.
13. Calabi E., Calabi F., Phillips A.D., Fairweather N.F. Binding of *Clostridium difficile* surface layer proteins to gastrointestinal tissues. Infect Immun 2002. 70:5770-8.
14. Centers for disease control and prevention. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61(9):157-62.
15. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. Arch Pathol Lab Med 2012; 136:854-64.
16. Christina M. Surawicz, Lawrence J. Brandt, David G. Binion, Ashwin N. Ananthakrishnan, Scott R. Curry, Peter H. Gilligan, Lynne V. McFarland, Mark Mellow, Brian S. Zuckerbraun. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections Am J Gastroenterol advance online publication, 2013; doi:10.1038/ajg.2013.4.
17. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults:2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious

- Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431-55.
18. Dallal R.M., Harbrecht B.G., Boujoukas A.J., Sirio C.A., Farkas L.M., Lee K.K., et al. Fulminant *Clostridium difficile*: An underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 2002; 235:363-72.
  19. Daryl D. DePestel, David M. Aronoff. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. J Pharm Pract 2013; 26(5):464-75.
  20. De Filippo C., Cavalieri D., di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107:14691-6.
  21. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. On behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 2):1-26.
  22. Deshpande A., Pant C., Pasupuleti V., et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta- analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:225-33.
  23. Drudy D., Calabi E., Kyne L., Sougioultzis S., Kelly E., Fairweather N., Kelly C.P. Human antibody response to surface layer proteins in *Clostridium difficile* infection. FEMS Immunol Med Microbiol 2004; 41(3):237-42.
  24. Drudy D., Quinn T., O'Mahony R., Kyne L., Ó'Gaora P., Fanning S. High-level resistance to moxifloxacin and gatifloxacin associated with a novel mutation in *gyrB* in toxin-A-negative, toxin-B-positive *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 2006; 58(6):1264-7.
  25. Fernanda C. Lessa, Yi Mu, Wendy M. Bamberg, Zintars G. Beldavs, Ghinwa K. Dumyati, John R. Dunn, Monica M. Farley, Stacy M. Holzbauer, James I. Meek, Erin C. Phipps, Lucy E. Wilson, Lisa G. Winston, Jessica A. Cohen, Brandi M. Limbago, Scott K. Fridkin, Dale N. Gerding, Clifford L. McDonald. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372:825-34.
  26. Francis M.B., Allen C.A., Shrestha R., Sorg J.A. Bile acid recognition by the *Clostridium difficile* germinant receptor, CspC, is important for establishing infection. PLoS Pathog 2013; 9(5):e1003356.
  27. Gash K., Brown E., Pullyblank A. Emergency subtotal colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis – is a surgical solution considered for all patients? Ann R Coll Surg Engl 2010; 92(1):56-60.
  28. Geric B., Rupnik M., Gerding DN., Grabnar M., Johnson S. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol. 2004; 53(Pt 9):887-94.
  29. Goudarzi M., Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Adham EM, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica Volume 2014 (2014), Article ID 916826, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916826>
  30. Gülke I., Pfeifer G., Liese J., Fritz M., Hofmann F., Aktories K., Barth H. Characterization of the enzymatic component of the ADP-ribosyltransferase toxin CDTa from *Clostridium difficile*. Infect Immun 2001; 69:6004-11.
  31. Hall I.C., O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child 1935; 49:390-402.
  32. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307:1959-69.
  33. Hennequin C., Janior C., Barc M.C., Collignon A., Karjalainen T. Identification and characterization of a fibronectin-binding protein from *Clostridium difficile*. Microbiology 2001; 149:2779-87.
  34. Hennequin C., Porcheray F., Waligora-Dupriet A., Collignon A., Barc M., Bourlioux P., Karjalainen T. GroEL (Hsp60) of *Clostridium difficile* is involved in cell adherence. Microbiology 2001; 147, 87-96.
  35. Issa M., Ananthkrishnan A.N., Binion D.G. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1432-42.
  36. Johnston B.C., Ma S.S.Y., Goldenberg J.Z., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea. Ann Intern Med 2012; 157:878-88.
  37. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J Infect 2009; 58(6):403-10.
  38. Johnson S., Adelman A., Clabots C.R., et al. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. J Infect Dis. 1989; 159:340-3.
  39. Johnson S., Schriever C., Galang M., et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* -associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis 2007; 44:846-8.
  40. Keller J.M., Surawicz C.M. *Clostridium difficile* infection in elderly. Clin Geriatr Med. 2014; 30:79-93.
  41. Keven K., Basu A., Re L. *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. Transpl Infect Dis 2004;6:10-4.
  42. Lofmark S., Edlund C., Nord C.E. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. Clin Infect Dis 2010; 50 (Suppl. 1):16-23.
  43. Loo V.G., Bourgault A.M., Poirier L., Lamothe F., Michaud S., Turgeon N., et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med. 2011; 365:1693-703.
  44. Luo R.F., Banaei N. Is repeat PCR needed for diagnosis of *Clostridium difficile* infection? J Clin Microbiol 2010; 48:3738-41.
  45. Lynen Jansen P., Stallmach A., Lohse A.W., Lerch M.M. Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. Z Gastroenterol 2014; 52 (6):549-57.
  46. Lyras D., O'Connor J.R., Howarth P.M., Sambol S.P., Carter G.P., Phumoonna T., Poon R., Adams V., Vedantam G., Johnson S., Gerding D.N., Rood J.I. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature 2009; 458(7242):1176-9.
  47. Mark F Wilcox. *Clostridium difficile* infection. Infectious Disease Clinics, Vol. 29, Issue 1, Mar, 2015 Mar;29(1):xiii-xiv. doi: 10.1016/j.idc.2014.12.001.
  48. Martin H., Willey B., Low D.E., Staempfli H.R., McGeer A., Boerlin P., Mulvey M., Weese J.S. Characterization of *Clostridium difficile* strains isolated from patients in Ontario, Canada, from 2004 to 2006. J Clin Microbiol 2008; 46(9):2999-3004.
  49. Martirosian G., Rouyan G., Zalewski T., Meisel-Mikolajczyk F. Dioctahedral smectite neutralization activity of *Clostridium difficile* and *Bacteroides fragilis* toxins *in vitro*. Acta Microbiol Pol 1998; 47(2):177-83.
  50. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353(23):2433-41.
  51. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., Owens R.C.Jr., Kazakova S.V., Sambol S.P., Johnson S., Gerding D.N. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353(23):2433-41.
  52. McDonald L.C., Owings M., Jernigan D.B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006; 12(3):409-15.
  53. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002; 97:1769-75.
  54. McFarland L.V., Surawicz C.M., Stamm W.E. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis 1990; 162:678-84.

55. Miller M., Gravel D., Mulvey M., et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clin Infect Dis 2010; 50:194-201.
56. Olofinlade O., Chiang C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. J Clin Gastroenterol 2001; 32(1):82-4.
57. Paredes-Sabja D., Shen A., Sorg J.A. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. Trends Microbiol 2014; 22:406-16.
58. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I., van den Brandt P.A., Stobberingh E.E. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006; 118:511-21.
59. Planche T., Aghaizu A., Holliman R., et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. Lancet Infect Dis 2008; 8:777-84.
60. Preetika Sinh, Terrence A. Barrett, Laura Yun. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: A review. Gastroenterol Res Pract 2011; Article ID136064, 11 p.
61. Redelings M.D., Sorvillo F., Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999–2004. Emerg Infect Dis 2007; 13:1417-9.
62. Rodemann J.F., Dubberke E.R., Reske K.A., et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:339-44.
63. Sarker M.R., Paredes-Sabja D. Molecular basis of early stages of *Clostridium difficile* infection: germination and colonization. Future Microbiol 2002; 7:933-43.
64. Shetty N., Wren M.W., Coen P.G. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: a meta-analysis. J Hosp Infect 2011; 77:1-6.
65. Stevens V., Dumyati G., Brown J., Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20:1035-42.
66. Stewart D.B., Hegarty J.P. Correlation between virulence gene expression and proton pump inhibitors and ambient pH in *Clostridium difficile*: Results of an *in vitro* study. J Med Microbiol 2013; 62:1517-23.
67. Sun X. *Clostridium difficile* infection: Virulence factors, adaptive immunity and vaccine development. Austin J Infect Dis 2014; 1(1):7.
68. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. Toxins 2010; 2:1848-80.
69. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: the use of high dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. Clin Infect Dis 2000; 31:1012-7.
70. Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M., et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2012; 7:.
71. Vecchio A.L., Zacur G.M. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28(1):1-9.
72. Vestcinsdottir I., Gudlaugsdottir S., Einarsdottir R., et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(10):2601-10.
73. Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., Frost E., McDonald L.C. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366(9491):1079-84.
74. Wong N.A., Bathgate A.J., Bellamy C.O. Colorectal disease in liver allograft recipients: A clinicopathological study with follow up. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14:231-6.

# Роль лучевых методов диагностики при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

А.В. Пинчук, И.В. Дмитриев, И.Е. Селина, Р.Ш. Муслимов,  
Е.А. Лапшина, М.В. Пархоменко, А.С. Кондрашкин

Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

## Role of radiological methods of diagnostics at simultaneous pancreas-kidney transplantation

A.V. Pinchuk, I.V. Dmitriev, I.E. Selina, R.Sh. Muslimov, Ye.A. Lapshina,  
M.V. Parkhomenko, A.S. Kondrashkin

Federal government-financed healthcare institution «Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine» Public healthcare institution of Moscow healthcare department, Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Описание лучевых методов диагностики хирургических осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТП и ПЖ).

**Материал и методы.** С января 2008 г. по июнь 2014 г. 40 пациентам с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной диабетической нефропатией, была выполнена СТП и ПЖ, в том числе 17 (42,5%) — интраперитонеальная трансплантация, 23 (57,5%) — ретроперитонеальная. Возраст больных составлял  $35,7 \pm 6,36$  года. Реципиентами были 19 женщин (47,5%) и 21 мужчина (52,5%).

**Результаты.** У 15 пациентов после СТП и ПЖ диагностировано 21 хирургическое осложнение, абсолютное большинство из них были успешно

**Aim of investigation.** To characterize radiological methods of diagnostics of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT).

**Material and methods.** From January, 2008 to June, 2014 overall 40 patients with the type 1 diabetes mellitus complicated by terminal diabetic nephropathy, underwent SPKT, including 17 cases (42,5%) — of intraperitoneal transplantation and 23 (57,5%) — of retroperitoneal transplantation. Mean age of patients was  $35,7 \pm 6,36$  year. Of all recipients 19 were women (47,5%) and 21 — men (52,5%).

**Results.** Of 15 patients after SPKT 21 surgical complications were diagnosed, overwhelming majority of them have been corrected successfully. Only in one

**Пинчук Алексей Валерьевич** — кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Дмитриев Илья Викторович** — заведующий клиническим отделением трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация: dr.ildmi@gmail.com; 129010 Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, корп. 2

**Dmitriev Ilya V.** — head of clinical department of kidney and pancreas transplantation, Sklifosovsky research institute of emergency medicine. Contact information: dr.ildmi@gmail.com; 129010 Moscow, Bolshaya Sukharevskaya square, 3, bld. 2.

**Селина Ирина Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, заведующая научным отделением общей рентгенодиагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Муслимов Рустам Шахисмаилович** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения компьютерной и магниторезонансной томографии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Лапшина Екатерина Алексеевна** — врач-рентгенолог отделения рентгенологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Пархоменко Мстислав Васильевич** — заведующий кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Кондрашкин Александр Сергеевич** — врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

скорректированы. Отмечен лишь один случай утраты трансплантата ПЖ по причине послеоперационных хирургических осложнений.

**Выводы.** Своевременная диагностика и обоснованный выбор в пользу миниинвазивных методик коррекции хирургических осложнений стали возможны благодаря широкому и безотлагательному использованию всего спектра имеющихся лучевых методов.

**Ключевые слова:** сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, хирургические осложнения, лучевая диагностика.

**С**очетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТП и ПЖ) — оптимальный метод лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной диабетической нефропатией [1–3]. Значимым препятствием на пути широкого использования этого метода является высокий риск послеоперационных осложнений [4, 5]. Случаи утраты трансплантата по причине хирургических осложнений в последние годы наблюдаются значительно реже, чем 5–10 лет назад, однако, по данным большинства трансплантационных центров, частота повторных открытых вмешательств все еще достигает 25–50%. У пациентов, которым для коррекции хирургических осложнений выполнялись повторные оперативные вмешательства, отмечена более низкая выживаемость как трансплантатов, так и реципиентов [2–4].

Клиническая симптоматика хирургических осложнений после трансплантации *поджелудочной железы* (ПЖ) носит, как правило, стертый и неспецифический характер, что придает особую ценность аппаратным методам исследования для их диагностики. Адекватная и своевременная лучевая диагностика способствует ранней и соответственно более эффективной коррекции хирургических осложнений, что намного улучшает показатели выживаемости [6–9]. Кроме того, под контролем лучевых методов возможно прецизионное выполнение ряда диагностических и лечебных процедур, таких как проведение пункционной биопсии под рентгенологическим контролем, чрескожное дренирование зон панкреонекроза *трансплантата поджелудочной железы* (ТПЖ) и парапанкреатических затеков под КТ-наведением [10].

Статья посвящена описанию лучевых методов диагностики и коррекции ранних хирургических осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

case the pancreatic transplant was lost due to postoperative surgical complications.

**Conclusions.** Duly diagnostics and the proven choice of miniinvasive techniques for treatment of surgical complications became possible due to wide and urgent application of the whole spectrum of available radiological methods.

**Key words:** simultaneous pancreas-kidney transplantation, surgical complications, radiology.

## Материал и методы исследования

### Характеристика реципиентов

С января 2008 г. по июнь 2014 г. 40 пациентам, страдавшим сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной хронической почечной недостаточностью, была проведена сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы. Возраст больных варьировал в пределах 25–51 года (в среднем  $35,7 \pm 6,4$ ). Реципиентами были 19 женщин (47,5%) и 21 мужчина (52,5%).

Пациентов отличал длительный анамнез заболевания — от 4 до 39 лет (в среднем  $25,2 \pm 7,6$  года). Все имели 1-ю группу инвалидности и страдали множественными вторичными диабетическими осложнениями — тяжелой ретинопатией, микро- и макроангиопатиями, у некоторых — состояние после ампутации нижних конечностей. Рассматриваемая категория больных обоснованно считается наиболее тяжелой среди всего спектра диализных пациентов.

### Оперативная техника

Точная интерпретация данных аппаратных методов исследования требовала детального знания специалистами по лучевой диагностике особенностей хирургической техники оперативного вмешательства. В нашем центре сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы выполнялась по следующей методике. Трансплантат ПЖ (панкреодуоденальный комплекс) был представлен поджелудочной железой с заглушенным с обеих сторон участком (культей) *двенадцатиперстной кишки* (ДПК). На этапе предтрансплантационной обработки производилась артериальная реконструкция с использованием Y-образного кондуита (участок бифуркации общей подвздошной артерии донора на наружную и внутреннюю) для создания единого артериального устья комплекса. Выполнялся анастомоз наружной и внутренней подвздошных артерий Y-образного кондуита с верхнебрыжеечной и селезеночной артериями ТПЖ, его общая подвздошная артерия

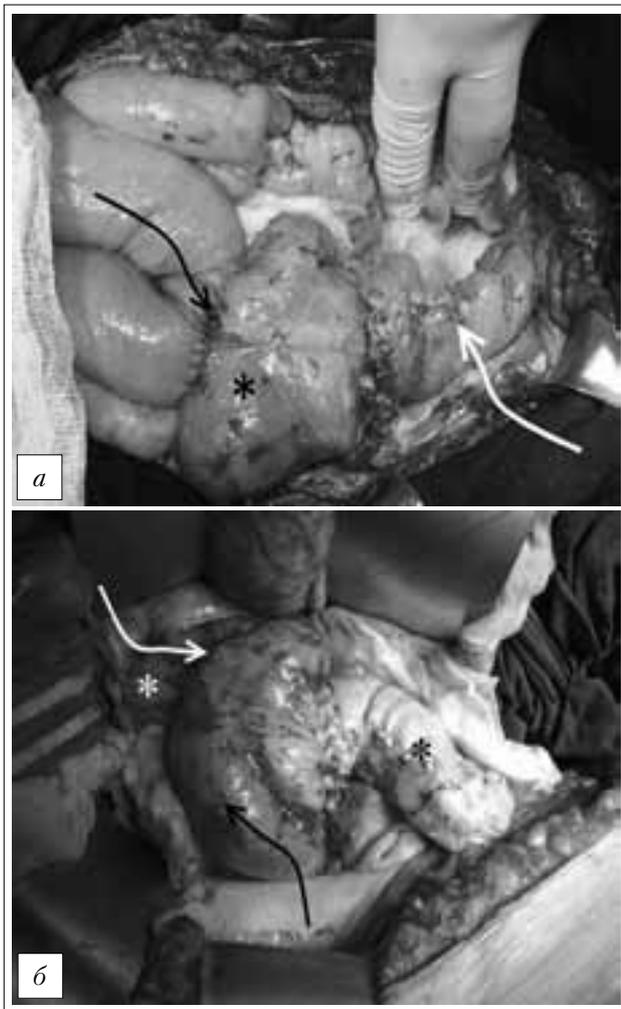


Рис. 1. *а* — интраперитонеальная трансплантация поджелудочной железы (черная стрелка — линия дуодено-еюноанастомоза, белая — трансплантат поджелудочной железы, черная звездочка — участок донорской ДПК); *б* — ретроперитонеальная трансплантация поджелудочной железы (черная стрелка — донорский участок ДПК, белая стрелка — линия междуоденального анастомоза, белая звездочка — участок нативной ДПК, черная звездочка — трансплантат поджелудочной железы)

в ходе операции была анастомозирована с общей подвздошной артерией реципиента. Для отведения экзокринного секрета трансплантата, в зависимости от локализации последнего, формировали дуоденоеюно- или междуоденальный анастомоз. У 17 (42,5%) больных была выполнена интраперитонеальная трансплантация с формированием дуоденоеюноанастомоза (рис. 1*а*), у 23 (57,5%) — ретроперитонеальная трансплантация ПЖ с междуоденальным анастомозом (рис. 1*б*). У большинства



Рис. 2. *Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением.* Забрюшинно справа визуализируется панкреодуоденальный комплекс — трансплантат поджелудочной железы (белые стрелки) и фрагмент донорской ДПК. По верхнему контуру трансплантата ПЖ определяется широкое междуоденальное соустье (черная стрелка). В подвздошной области слева — трансплантат почки (звездочка)

пациентов ( $n=31$ , 77,5%) венозный отток от трансплантата осуществлялся в систему нижней полой вены, у 9 (22,5%) — в портальную вену.

#### Лучевые методы диагностики

После сочетанной операции больным проводились: обзорное полипозиционное исследование органов грудной клетки и брюшной полости, контрастное исследование верхних отделов *желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* с оценкой пассажа, фистулография. Исследования выполнялись на стационарном рентгенодиагностическом аппарате «Duo Diagnost» и операционном рентгеновском аппарате типа С-дуга «BV-Endura» фирмы «Philips». *Ретроградная холангиопакреатография (РХПГ)* с последую-

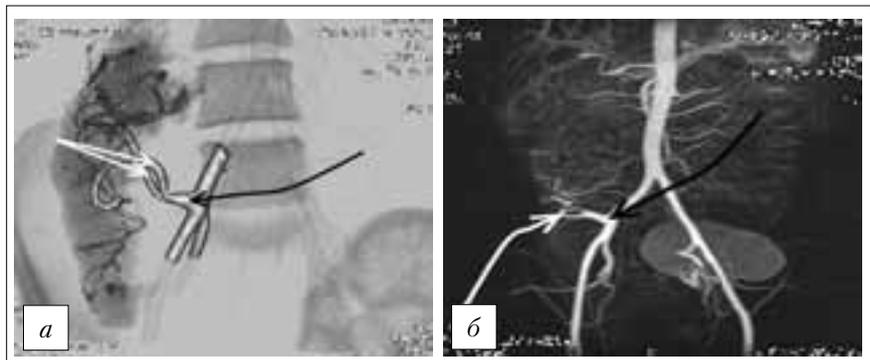


Рис. 3. *КТ-ангиография (а) и МР-ангиография (б) сосудов трансплантированных поджелудочной железы и почки.* Четко видны зоны артериальных анастомозов (черная стрелка) и сосудистых реконструкций (белые стрелки)



Рис. 4. Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с оценкой пассажа жидкой взвеси сульфата бария по кишечнику. Прицельная рентгенограмма желудка и ДПК. Прослеживается линия междуоденального анастомоза (стрелка), определяются два дефекта наполнения в просвете донорской ДПК в зоне погружных швов (звездочки)



Рис. 5. КТ-ангиография: окклюзионный тромбоз верхнебрыжеечной артерии ТПЖ (дефект наполнения отмечен белой стрелкой). Хорошо визуализируется коллатеральная сосудистая сеть, питаемая селезеночной артерией трансплантата

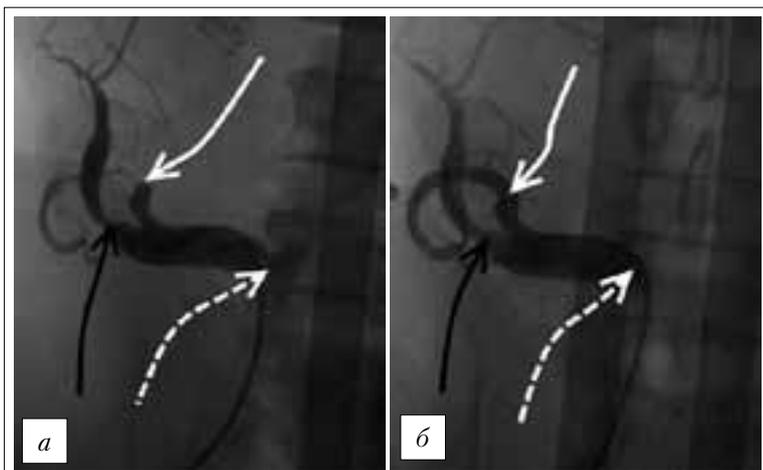


Рис. 6. Селективная ангиография артерий ТПЖ: *а* — критический стеноз в области реконструкции селезеночной артерии ТПЖ (указан белой стрелкой), черной стрелкой обозначен анастомоз с верхнебрыжеечной артерией, белой пунктирной стрелкой — анастомоз Y-образного графта с правой общей подвздошной артерией; *б* — восстановленный просвет селезеночной артерии после эндоваскулярного вмешательства (стентирования) показан белой стрелкой, черной и белой пунктирной стрелкой помечены соответственно анастомоз с верхнебрыжеечной артерией и анастомоз Y-образного графта с правой общей подвздошной артерией

щим эндоскопическим стентированием панкреатического протока ТПЖ осуществлялась во время эзофагогастродуоденоскопии с использованием вышеуказанного стационарного рентгенодиагностического аппарата.

*Компьютерная томография (КТ)* выполнялась на спиральном 160-срезовом рентгеновском компьютерном томографе «Aquilion Prime» («Toshiba»). В большинстве случаев применялся мультифазный протокол сканирования, который включал в себя нативное исследование и серии

с контрастным усилением (артериальную, паренхиматозную, отсроченную фазы). При необходимости, выполнялось отсроченное сканирование (урографическая фаза), позволявшее визуализировать синус трансплантата почки, ее лоханку и мочеточник, а также состояние пузырно-мочеточникового анастомоза. В качестве контраста использовались современные неионные йодсодержащие препараты (йодиксанол, йогексол, йопамидол) в объеме около 100 мл на исследование. *Магнитно-резонансная томография (МРТ)* выполнялась на томографе «Vantage Atlas-X» («Toshiba») при напряженности магнитного поля 1,5 Тесла. Протокол МРТ состоял из стандартных последовательностей выполненных в различных проекциях бесконтрастной МР-ангиографии (МРА) зоны артериальных анастомозов и/или МРА с болюсным введением современных парамагнитных контрастных препаратов.

Для оценки локализации и степени стеноза артерий ТПЖ применялась селективная ангиография, проводившаяся на цифровых ангиографических системах «Axion Artis» фирмы «Siemens» (Германия) — использовался йодсодержащий контрастный препарат «Визипак-320» («Йодиксанол, GE Healthcare», США).

## Результаты исследования и их обсуждение

Данные лучевых методов диагностики при неосложненном течении послеоперационного пери-

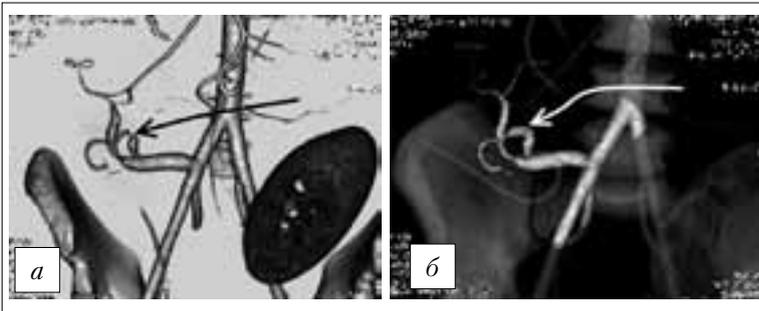


Рис. 7. КТ-ангиография: *a* — критический стеноз в области реконструкции селезеночной артерии ТПЖ (указан стрелкой); *б* — восстановленный просвет артерии после эндоваскулярного вмешательства (стентирования)

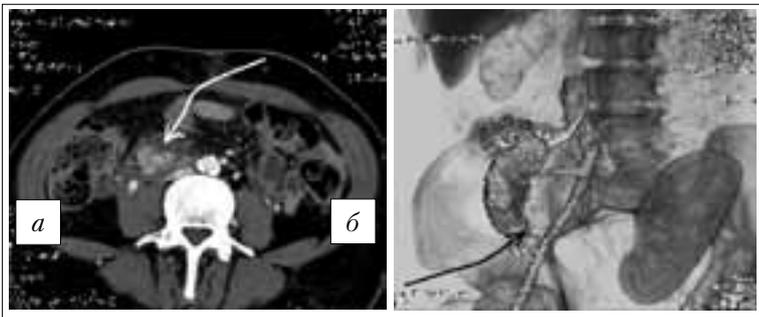


Рис. 8. МСКТ с контрастным усилением: *a* — аксиальный срез, *б* — 3D реконструкция данных. В области хвоста ТПЖ определяется зона панкреонекроза (стрелки)



Рис. 9. Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с водорастворимым контрастным веществом. Прицельная рентгенограмма желудка и ДПК: обнаруживается несостоятельность междуодуodenального анастомоза — контрастное вещество поступает в просвет дренажной трубки (обозначено звездочкой), установленной к зоне междуодуodenального анастомоза (обозначен стрелкой)

ода представлены на рис. 2–4. На компьютерных томограммах живота с болюсным контрастным усилением (см. рис. 2) визуализируется

забрюшинно расположенный S-образной формы ТПЖ с сформированным междуодуodenальным анастомозом. Отсутствуют жидкостные скопления в ложе ТПЖ. Видны скобки степлера на инвагинированной культе донорской ДПК. В левом забрюшинном пространстве визуализируется трансплантат почки без признаков расширения чашечно-лоханочной системы и жидкостных скоплений в ложе трансплантата. Кроме того, определяется однородное контрастное усиление паренхимы обоих трансплантатов, что свидетельствует об отсутствии очаговых деструктивных изменений.

КТ-ангиография (см. рис. 3*a*) и МР-ангиография (см. рис. 3*б*) позволяют оценить кровоток в ТПЖ, состояние анастомоза между общей подвздошной артерией и Y-образным кондуитом, используемым для артериальной реконструкции; наблюдается отсутствие стеноза и/или тромбоза ветвей верхнебрыжеечной и/или селезеночной артерии.

При проведении рентгенологического исследования пассажа жидкой взвеси сульфата бария (см. рис. 4) отмечается заполнение участка донорской ДПК, расположенной по заднижней стенке ее горизонтальной ветви. Длина кишки составляет 7,0 см, ширина просвета 2,5–4,0 см (меняется в процессе исследования на фоне перистальтики). Ширина междуодуodenального анастомоза до 2,5–3,0 см. В просвете донорской ДПК визуализируются две инвагинированные культы в виде двух округлых дефектов наполнения.

Нами было диагностировано 21 хирургическое осложнение после трансплантации почки и поджелудочной железы, возникшее у 15 (37,5%)



Рис. 10. Фистулография. На прицельной рентгенограмме области наружного парапанкреатического свища определяется полость неправильной формы (показана стрелкой) с дополнительным отростком (обозначен звездочкой)



Рис. 11. *a* — эндоскопическая РХПГ: определяется затекание контрастного вещества в парапанкреатическую клетчатку в области хвоста поджелудочной железы (область затека контрастного вещества обозначена стрелкой); *б* — МСКТ с контрастным усилением: стент установлен в главный панкреатический проток (указан стрелкой)



Рис. 12. МСКТ с контрастным усилением: гематома по заднему контуру тела трансплантата ПЖ (звездочка), небольшое количество жидкости вокруг почечного трансплантата слева

пациентов. Частичный, клинически незначимый тромбоз сосудов трансплантата железы был диагностирован у 8 (20%) больных. Как правило, отмечался тотальный (рис. 5) или пристеночный тромбоз верхнебрыжеечной артерии трансплантата, не приводивший к нарушению органного кровотока и органной дисфункции вследствие хорошо развитого коллатерального кровотока из системы селезеночной артерии ТПЖ.

Кроме того, при селективной ангиографии артерии ТПЖ у одного пациента был выявлен критический стеноз (95%) селезеночной артерии (рис. 6*a*, 7*a*). С целью коррекции выявленного осложнения выполнена предилатация стеноза баллонным катетером 3,0–20 мм давлением 12 атм, после чего в область проксимального анастомоза был имплантирован стент без лекарственного покрытия 5–15 мм давлением 16 атм с удовлетворительным ангиографическим эффектом (рис. 6*б*, 7*б*).

Очаговый панкреонекроз ТПЖ различной степени выраженности (рис. 8) диагностирован

у 23 (57,5%) человек. Тяжелые неинфекционные крупно- и мелкоочаговые панкреонекрозы, сопровождавшиеся секвестрированием и требовавшие проведения открытого оперативного вмешательства или чрескожного дренирования под УЗИ- или рентгенологическим наведением, были отмечены у 3 (7,5%) больных.

В одном случае у пациентки наблюдался парапанкреатический затек вследствие частичной несостоятельности междуоденального анастомоза. Было выполнено чрескожное дренирование области затека под УЗ-контролем и рентгенонаведением (рис. 9).

В другом случае мелкоочаговый панкреонекроз осложнился формированием двух свищевых ходов, один из которых (наружный) открывался на коже в параумбиликальной области живота, второй располагался в подкожно-жировой клетчатке правой подвздошной области с формированием абсцесса. Было выполнено чрескожное дренирование парапанкреатического жидкостного образования и полости абсцесса (рис. 10).

Кроме того, в результате проведенной эндоскопической РХПГ в области хвоста была отмечена экстрavasация контрастного вещества в паренхиму (рис. 11*a*), что свидетельствовало о парапанкреатическом затеке. С целью декомпрессии в системе главного панкреатического протока ТПЖ было выполнено его эндоскопическое стентирование с использованием пластикового стента фирмы «Wilson-Cook», США (диаметр 7 F, длина 5 см) — рис. 11*б*.

Асимптоматические парапанкреатические жидкостные скопления незначительного объема и различной локализации отмечались у 20 (50%) пациентов и не требовали проведения инвазивных лечебных манипуляций (рис. 12).

## Выводы

Частоту хирургических осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, в полном соответствии с данными мировой литературы, следует признать все еще достаточно высокой. Однако современная и своевременная аппаратная диагностика, взвешенный подход к способу коррекции выявленных проблем, выбор в пользу ранних малоинвазивных и высокотехнологичных манипуляций являются залогом успешного лечения большинства указанных осложнений с сохранением функции пересаженных органов и без ухудшения показателей выживаемости реципиентов.

## Список литературы

1. Leone J.P., Christensen K. Postoperative management. In: Transplantation of the pancreas / Eds. W.G. Gruessner, E.R. Sutherland. New York: Springer, 2004:179-266.
2. Pancreatic Transplantation / Eds. R.J. Corry, R. Shapiro. New York: Informa Healthcare, 2007:159-70.
3. Pancreas, islet, and stem cell transplantation for diabetes / Eds. N.S. Hakim, R.J. Stratta, D. Gray, P. Friend, A. Coleman. 2nd ed. Oxford university press. 2010:179-89.
4. Troppmann C. Surgical complication. In: Transplantation of the pancreas / Eds. W.G. Gruessner, E.R. Sutherland. New York: Springer, 2004:206-37.
5. Troppmann C., Gruessner A.C., Dunn D.L., Sutherland D.E., Gruessner R.W. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann surg.* 1998; 227 (2):255-68.
6. Chen J.L., Lee R.C., Shyr Y.M., Wang S.E., Tseng H.S., Wang H.K., Huang S.S., Chang C.Y. Imaging spectrum after pancreas transplantation with enteric drainage. *Korean J Radiol* 2014; 15(1):45-53.
7. Lall C.G., Sandrasegaran K., Maglinte D.T., Fridell J.A. Bowel complications seen on CT after pancreas transplantation with enteric drainage. *AJR. Am J Roentgenol* 2006; 187(5):1288-95.
8. Hampson F.A., Freeman S.J., Ertner J., Drage M., Butler A., Watson C.J., Shaw A.S. Pancreatic transplantation: surgical technique, normal radiological appearances and complications. *Insights Imaging* 2010; 1(5-6):339-47.
9. Freund M.C., Steurer W., Gassner E.M., Unsinn K.M., Rieger M., Koenigsrainer A., Margreiter R., Jaschke W.R. Spectrum of imaging findings after pancreas transplantation with enteric exocrine drainage: Part 1, posttransplantation anatomy. *AJR. Am J Roentgenol* 2004; 182(4):911-7.
10. Freund M.C., Steurer W., Gassner E.M., Unsinn K.M., Rieger M., Koenigsrainer A., Margreiter R., Jaschke W.R. Spectrum of imaging findings after pancreas transplantation with enteric exocrine drainage: Part 2, posttransplantation complications. *AJR. Am J Roentgenol* 2004; 182(4):919-25.

# Дополнительные технологии ультразвукового исследования паренхимы печени у детей с тирозинемией 1-го типа

Г.М. Дворяковская, С.А. Ивлева, И.В. Дворяковский, С.И. Полякова  
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Научно-исследовательский институт педиатрии, Москва, Российская Федерация

## Supplemental technologies of liver ultrasound investigation at the 1-st type tyrosinemia in pediatrics

G.M. Dvoryakovskaya, S.A. Ivleva, I.V. Dvoryakovsky, S.I. Polyakova

Federal State Budget Institution «Scientific Center of Children's Health», Russian Academy of Science,  
Scientific research institute of pediatrics, Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Объективно оценить паренхиму печени у детей с наследственной тирозинемией 1-го типа (НТ-1), используя ультразвуковую методику количественной оценки структуры печеночной паренхимы.

**Материал и методы.** Обследовано 14 детей с тирозинемией 1-го типа в возрасте от 3 мес до 14 лет (6 — с острой и подострой формами и 8 — с хронической формой). Для оценки структуры паренхимы печени использованы: традиционное ультразвуковое исследование и инновационная неинвазивная ультразвуковая методика количественного анализа акустической структуры печеночной паренхимы — *acoustic structure quantification* (ASQ). Традиционное УЗ-исследование с определением гемодинамических параметров кровотока

**Aim of investigation.** To carry out objective estimation of liver parenchyma state in children with the 1-st type hereditary tyrosinemia (HT-1) by ultrasound method with quantitative estimation of hepatic parenchyma pattern.

**Material and methods.** Overall 14 children with the 1-st type tyrosinemia aged 3 months to 14 years (6 — with acute and subacute forms and 8 — with chronic form) were studied. Traditional ultrasound investigation and innovative non-invasive ultrasound technique of quantitative analysis of liver parenchyma acoustic pattern — *Acoustic Structure Quantification* (ASQ) were applied. Traditional US-investigation of hemodynamic parameters of portal system blood flow reveals early US-signs of portal hypertension. Color mapping (ASQ technique) allows visual estimation of fibrosis severity

**Дворяковская Галина Михайловна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НЦЗД МЗ РФ. Контактная информация: [dvoryakovskaya@nczd.ru](mailto:dvoryakovskaya@nczd.ru); 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

**Dvoryakovskaya Galina M** — MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics, Scientific Center of Children's Health. Contact information: [dvoryakovskaya@nczd.ru](mailto:dvoryakovskaya@nczd.ru); 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld. 1

**Ивлева Светлана Анатольевна** — младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НЦЗД МЗ РФ. Контактная информация: [IvlevaSv@gmail.com](mailto:IvlevaSv@gmail.com); 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

**Ivleva Svetlana A** — junior research associate, department of ultrasound diagnostics, Scientific Center of Children's Health. Contact information: [IvlevaSv@gmail.com](mailto:IvlevaSv@gmail.com); 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld. 1

**Дворяковский Игорь Вячеславович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики НЦЗД МЗ РФ

**Dvoryakovsky Igor V.** — MD, PhD, professor, head of department of ultrasound diagnostics, Scientific Center of Children's Health

**Полякова Светлана Игоревна** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД МЗ РФ

**Polyakova Svetlana I** — MD, PhD, leading research associate, gastroenterological department with hepatology group, Scientific Center of Children's Health

в сосудах портальной системы выявляет ранние УЗ-признаки портальной гипертензии. Цветовое кодирование (методика ASQ) позволяет визуально оценить степень выраженности фиброза и количество функционирующей паренхимы. Построение гистограмм и функции вероятности плотности с различных областей паренхимы выявляют степень выраженности фиброза. Индекс плотности количественно определяет стадию фиброза.

**Результаты.** Отсутствие фиброза или минимальный и умеренно выраженный фиброз у наблюдаемых детей с НТ-1 выявлено не было. Разброс значений индекса плотности на стадии выраженного фиброза был равен 2,62 (2,62–2,72) (2,62–2,72), на стадии цирроза печени — 3,37 (3,21–3,80) (3,00–4,58). В участках нормальной паренхимы печени он достоверно не отличался от значений в контрольной группе (разброс составил 1,10–1,35).

**Заключение.** Полученные объективные данные могут быть использованы для оценки стадии процесса у детей с тирозинемией 1-го типа, когда имеют место противопоказания для проведения биопсии печени

**Ключевые слова:** тирозинемия, фиброз печени, цирроз печени, количественный анализ акустической структуры, ультразвуковая диагностика.

and amount of functioning parenchyma. Plotting of histograms and density probability functions of various zones of liver parenchyma allows to establish the stage of fibrosis. The density index provides quantitative characteristic of fibrosis stage.

**Results.** Neither absence of fibrosis or minimal and moderately severe fibrosis was observed in children with НТ-1. The density index range at severe fibrosis stage was 2,62 (2,62–2,72) (2,62–2,72), at stage of liver cirrhosis — 3,37 (3,21–3,80) (3,00–4,58). In the areas of normal liver parenchyma no significant differences from the control group were found and the range was equal to 1,10–1,35.

**Conclusion.** Obtained data may be used for objective estimation of the process stage in children with the 1-st type tyrosinemia when liver biopsy is contraindicated.

**Key words:** tyrosinemia, liver fibrosis, liver cirrhosis, quantitative analysis of acoustic spectrum, ultrasound diagnostics.

**Н**аследственная тирозинемия 1-го типа (НТ-1) — редкое врожденное метаболическое заболевание, вызванное мутациями гена, отвечающего за фермент фумарилцетоацетазы, который катализирует конечный этап метаболизма тирозина. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген картирован на 15-й хромосоме, участке q23–q25. Во время перинатального периода НТ-1, как правило, не проявляется. Клинически манифестирует в основном прогрессирующим поражением печени и почечных канальцев только после рождения и накопления токсических метаболитов тирозина [1, 2].

Частота встречаемости НТ-1 в различных регионах мира составляет в среднем 1:100 000–1:200 000 новорожденных [3, 4]. НТ-1 входит в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации [1].

Выделяют острую, подострую и хроническую формы НТ-1. При острой и подострой формах (НТ-1а) — манифестация в возрасте до 6 месяцев: проявляется острой печеночной недостаточностью и коагулопатией. Хроническая форма возникает у детей старше 6 месяцев и характеризуется отставанием в физическом развитии, гепатоспленомегалией, реже коагулопатией, острым рахитом, мышечной гипотонией. При хронической форме преобладают хронические гепатиты вплоть до цирроза, тубулопатии, рахит с деформациями

скелета. Нередко имеют место кардиомиопатии и/или неврологические кризы по типу порфирии или периферической полинейропатии, обычно спровоцированные лихорадкой, что по сути является метаболическим (тирозинемическим) кризом. Возраст начала заболевания коррелирует с его тяжестью.

Патогномоничным маркером НТ-1 является повышение концентрации сукцинилацетона в крови и моче больного в десятки раз. Почти во всех случаях болезни наблюдается коагулопатия различной степени выраженности. Плохим прогностическим признаком является прогрессирующая желтуха [1–5].

НТ-1 относится к тем немногим тяжелым наследственным болезням, для которых разработана эффективная патогенетическая (субстрат-редуцирующая) терапия. При всех нелеченных формах НТ-1 к 1 году жизни формируется цирроз печени, а начало терапии на доцирротической стадии заболевания предотвращает его развитие. Чем раньше начато лечение, тем благоприятнее прогноз, поскольку при отсутствии терапии в 40% случаев НТ-1 осложняется развитием гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Своевременная диагностика способна перевести данную патологию в разряд курабельных. «Золотым стандартом» диагностики цирроза является морфологический метод, но биопсия печени — это инвазивное исследование, не исключение осложнений и противопоказанное при

тромбоцитопении и коагулопатии, характерной для больных ТН-1.

Немаловажную роль на первом этапе обследования для оценки паренхимы печени и ее гемодинамики играет *ультразвуковое исследование* (УЗИ). Альтернативным неинвазивным методом оценки темпов прогрессирования фиброза и формирования цирроза можно считать УЗ-методику количественного анализа акустической структуры паренхимы печени — *acoustic structure quantification* (ASQ) [7–10]. Комплексный диагностический подход с использованием традиционного ультразвукового исследования и инновационной технологии неинвазивной УЗ количественной оценки степени выраженности фиброза в паренхиме печени (ASQ) у детей с НТ-1 не проводился.

Цель работы: объективно оценить паренхиму печени у детей с НТ-1, используя УЗ-методику количественной оценки структуры паренхимы печени — *acoustic structure quantification*.

### Материал и методы исследования

Обследовано 14 детей в возрасте от 3 мес до 14 лет с НТ-1, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НИИ педиатрии НЦЗД МЗ РФ. Контрольную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста. Критериями включения в эту группу являлось отсутствие очагов хронической инфекции, органической патологии и жалоб со стороны гепатобилиарной системы, а также хронических прогрессирующих заболеваний [7]. Группа сравнения состояла из 127 детей с *хроническими гепатитами* (ХГ) различной этиологии (ХГВ, ХГС, аутоиммунный гепатит) [8].

Диагноз НТ-1 установлен на основании высокой концентрации сукцинилацетона в моче и подтвержден молекулярно-генетическим методом в лаборатории молекулярной генетики НЦЗД у 9 пациентов и в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра — у 5. При постановке диагноза учитывался анамнез и комплекс клинико-лабораторных данных.

У 6 из 14 наблюдавшихся детей определялись острая и подострая формы НТ-1 с дебютом в возрасте до 6 месяцев. Клинически отмечались: коагулопатия (носовые кровотечения, кровавая рвота, гематурия, удлинение времени свертывания крови за счет дефицита витамина К-зависимого фактора), цитолитиз до 3 норм, холестаза (повышение уровня *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 10 норм, щелочной фосфатазы до 2000 Ед/л) при нормальных показателях билирубина. У 3 пациентов имели место клинические проявления острого рахита, динамической кишечной непроходимости, гепатомегалии. У 4 из 6 детей в дебюте болезни наблюдался асцит.

Хроническая форма НТ-1 диагностирована у 8 детей в возрасте старше 6 месяцев и характеризовалась витамин D-резистентным рахитом с деформацией конечностей, увеличением живота за счет как гепатомегалии, так и динамической непроходимости, синдромом печеночной недостаточности (повышение кровоточивости, гипогликемия, метаболический ацидоз). Нередко проявления заболевания были неспецифичными или обнаруживались при плановом обследовании — симптомы рахита, нейропатия, гепатоспленомегалия, изменения в анализах крови (гипокоагуляция, гипопротейнемия, анемия, лейкоцитоз). Отклонения в биохимических показателях крови характеризовались коагулопатией (протромбиновый индекс 9,8–25–39%), высокой активностью щелочной фосфатазы, повышением содержания сукцинилацетона в моче в десятки/сотни раз, генерализованной гипераминоацидемией (тирозин, метионин, фенилаланин, пролин), повышением уровня альфафетопротеина в сотни/тысячи раз.

Биопсия печени не включалась в протокол обследования, поскольку она сопряжена с риском кровотечения, и для оценки стадии фиброза печени у пациентов с НТ-1 были использованы по аналогии данные группы сравнения, полученные при сопоставлении ультразвуковых (методика ASQ) и гистологических исследований. Морфологическая оценка стадии фиброза проведена по шкале METAVIR: отсутствие фиброза (F0), фиброз без образования септ (F1), фиброз с единичными септами (F2), фиброз с множественными септами без цирроза (F3), фиброз с множественными септами с циррозом (F4) [11].

Всем детям проводилось традиционное УЗ-исследование органов брюшной полости с помощью аппарата «Toshiba Aplio XG V4» (конвексные датчики с частотами 6,0–8,0 МГц и линейные датчики с частотами 10,0–14,0 МГц) с введением в протокол данных неинвазивной методики оценки структуры паренхимы печени и выраженности фиброза — ASQ. Функция ASQ включала три варианта оценки: построение гистограммы, цветовое кодирование и количественный анализ акустической структуры с определением *индекса плотности* (ИП) печеночной паренхимы [7–10]. ИП измеряли в каждом исследуемом участке печени 3 раза, брали среднюю величину, которая являлась окончательным результатом.

Полученные показатели обрабатывали стандартными статистическими методами. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей, минимального — максимального значений. Достоверными считались различия при  $p \leq 0,05$ . В таблице объединены УЗ-показатели минимальной и умеренной стадий фиброза в группе сравнения, поскольку достоверной разницы между ними выявлено не было ( $p > 0,5$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным традиционного УЗИ у всех детей с НТ-1 обнаружено увеличение размеров печени и селезенки по сравнению с нормой [12]. Неоднородность паренхимы печени (рис. 1) была обусловлена множественными, неправильной формы гиперэхогенными участками с размытым или четким контуром, без определенной локализации, размером от 6 до 20 мм на фоне «тяжести» печеночного рисунка, свидетельствующей о наличии фиброза [13]. Паренхима селезенки характеризовалась однородной или неоднородной структурой, повышенной эхогенностью, множеством внутриорганных ветвей селезеночной вены, как правило, с гиперэхогенными стенками.

Допплерографические показатели кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола соответствовали степени выраженности



Рис. 1. Эхограмма печени ребенка с тирозинемией 1-го типа (традиционное УЗИ-исследование)

фиброза. У 10 пациентов имелись УЗ-признаки портальной гипертензии: увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы за счет расширения стволов воротной и селезеночной вен, повышение индекса резистентности в сосудах чревного ствола (общая печеночная и селезеночная артерии). У половины больных выявлены анастомозы в виде реканализации пупочной вены с кровотоком, утолщение стенки желчного пузыря и желудка с варикозным расширением сосудов. На признаки внутрипеченочного холестаза указывали как ультразвуковые, так и лабораторные данные. На эхограммах определялись утолщенные стенки внутрипеченочных желчных протоков, в сыворотке крови отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы до 2000 Ед/л и ГГТП до 10 норм.

Учитывая наличие противопоказаний к проведению биопсии печени у детей с НТ-1 (коагулопатия), для оценки стадии фиброза использовали количественные показатели ИП, полученные при сопоставлении ультразвуковых (методика ASQ) и морфологических данных в группе сравнения [8]. В соответствии со значениями ИП пациенты с НТ-1 были разделены на две группы (см. таблицу). Первую группу составили 4 ребенка, у которых ИП паренхимы печени был равен 2,62 (2,62–2,72) (2,62–2,72), что соответствовало УЗ-признакам выраженного фиброза; во вторую группу вошли 10 детей с ИП 3,37 (3,21–3,80) (3,00–4,58), что характерно для цирроза печени. Отсутствие фиброза или минимальный и умеренно выраженный фиброз у наблюдаемых детей с НТ-1 выявлено не было (см. таблицу).

По данным ASQ цветовое кодирование позволило наглядно оценить преобладающее количество фиброзной ткани, окрашенной в красный цвет, на фоне единичных участков нормальной паренхимы печени (зеленый тон) – рис. 2. На гистограммах с участков нормальной паренхимы количество вариаций было минимальным и лишь единичные

Индекс плотности по данным методики *acoustic structure quantification* у детей с тирозинемией 1-го типа

Показатели	Индекс плотности				
	Отсутствие фиброза (F0)	Минимальный и умеренный фиброз (F1–F2)	Выраженный фиброз (F3)	Цирроз печени (F4)	Здоровые дети (n=50)
Группа сравнения	1,23	1,56*	2,43*	3,25*	0,98
	1,21–1,25	1,42–1,70	2,33–2,65	2,87–3,60	0,92–1,08
	1,21–1,28	1,29–1,79	1,80–2,70	2,73–4,90	0,70–1,19
Пациенты с тирозинемией 1-го типа	–	–	2,62*	3,37*	
	–	–	2,62–2,72	3,21–3,80	
	–	–	2,62–2,72	3,00–4,58	

**Примечание.** На первой строке ячейки представлена медиана, на второй 25–75-й проценти, на третьей минимальное – максимальное значения.

\*Достоверность различий показателей при сравнении с нормативными данными

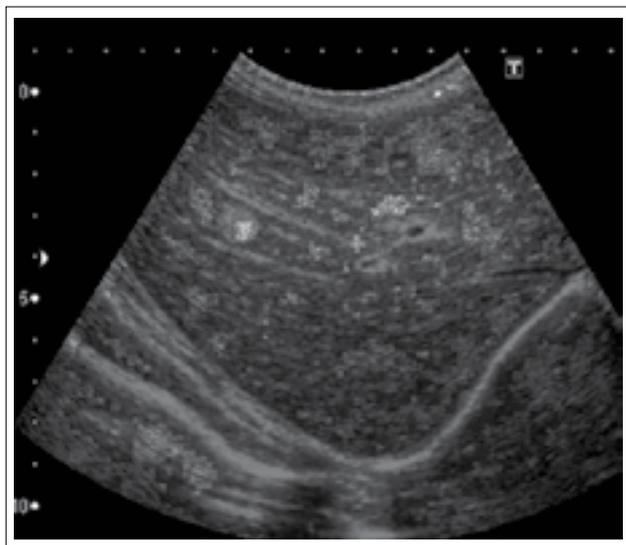


Рис. 2. Функция ASQ. Цветовое кодирование паренхимы печени ребенка с тирозинемией 1-го типа

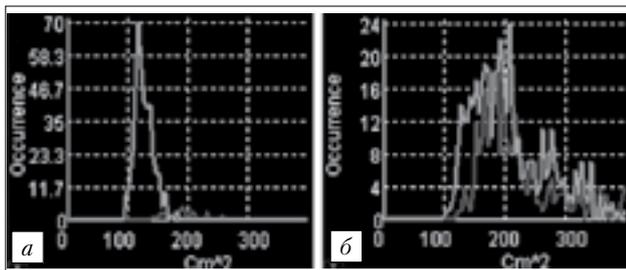


Рис. 3. Функция ASQ. Гистограмма исследуемого участка печени:

*a* – нормальная паренхима печени; *б* – участок выраженного фиброза

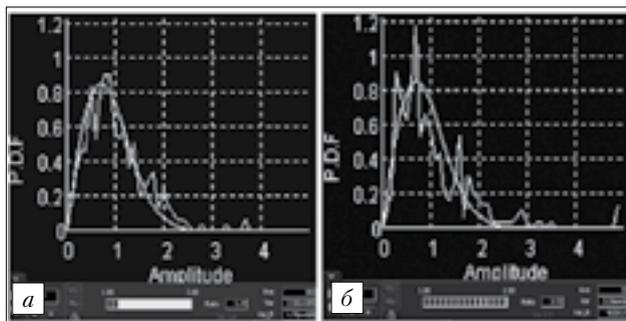


Рис. 4. Функция ASQ. Кривая распределения Рэля и индекс плотности (Ratio):

*a* – нормальная паренхима печени; *б* – участок выраженного фиброза

из них выходили за пределы фиксированных параметров нормальной акустической структуры (рис. 3*a*). На графиках с участков фиброза отмечалось множество вариаций различной степени выраженности в зависимости от стадии процесса (рис. 3*б*).

Метод количественного анализа акустической структуры включал построение графика, отражающего функцию плотности, и численное пред-

ставление данных – ИП. Функция вероятности плотности (probability density function – PDF) или кривая распределения Рэля (желтого цвета) отражает фиксированные параметры нормальной ткани печени (рис. 4*a*). У всех детей с НТ-1 на кривой Рэля с фиброзных участков определялось множество вариаций зеленого цвета, выходящих за пределы желтой кривой (рис. 4*б*), что указывало на выраженный фиброз [8].

Количественный анализ акустической структуры ткани печени представлен числовыми значениями ИП в исследуемой области – данные Ratio на эхограмме (рис. 4*a, б*). При хронических заболеваниях печени, когда отмечается дисбаланс фибротических и фибролитических факторов с преобладанием процессов фиброза, ИП по данным ASQ достоверно увеличивается по мере прогрессирования процесса, что подтверждает анализ ультразвуковых показателей и морфологических данных в группе сравнения [8]. Поскольку в печени наряду с очагами некроза (красный тон) параллельно формируются очаги регенерации, то по результатам цветового кодирования в участках с отсутствием фиброза (зеленый тон) разброс значений ИП составил 1,10–1,35, что достоверно не отличалось от значений ИП в контрольной группе (см. таблицу). Как указывалось в нашей предыдущей работе, ИП у детей контрольной группы не зависел от их возраста и пола и в среднем составил 0,98 (0,92–1,08) (0,70–1,19), что не противоречит данным у здоровых взрослых больных [7]. Достоверной разницы в значениях ИП по сегментам у здоровых детей не выявлено.

Результаты, полученные при количественном анализе акустической структуры паренхимы печени с использованием методики ASQ, согласуются с патоморфологическими и гистологическими исследованиями, проведенными другими авторами [3, 5, 6]. Морфологически при биопсии печени определялись нарушение архитектоники, ложные дольки, некротические изменения, пролиферация желчных протоков, мультилобулярный цирроз на фоне хронического гепатита.

Таким образом, патогенетическим механизмом НТ-1 является наследственное нарушение обмена аминокислоты тирозина, обусловленное дефектом фермента фумарилацетоацетазы, что влечет за собой повышение содержания тирозина и его метаболитов, токсически воздействующих на печеночные клетки. Это объясняет процесс развития гепатита, фиброза, который прогрессирует вплоть до формирования постнекротического цирроза [1–5].

Поражение печени при НТ-1 характеризуется сочетанием высокого уровня склеротических изменений (выраженный фиброз и цирроз) с минимальным и низким уровнем воспалительной активности в печеночной паренхиме.

Традиционное УЗ-исследование структуры паренхимы печени с определением гемодинамиче-

ских параметров кровотока в сосудах портальной системы выявляет ранние УЗ-признаки портальной гипертензии, свидетельствующие о формировании цирроза. Неинвазивная методика ASQ расширяет границы УЗ-диагностики, позволяет качественно и количественно оценить степень выраженности фиброза. Цветовое кодирование наглядно определяет количество функционирующей паренхимы, а ИП дает возможность объективно проследить за развитием процесса у каждого конкретного больного, индивидуально оценить эффективность лечения.

#### Список литературы

1. *Сагитова Г.Р.* Орфанные заболевания: вчера, сегодня, завтра. Тирозинемия 1 типа у детей. Главный врач 2013; 2(33):55-60.
2. *Scott C.R.* The genetic tyrosinemias. Am J Med Genet 2006; 142(2): 121-6.
3. *Муквич Е.Н., Михайлец Л.П., Коваленко Г.Б., Дюкарева С.В., Марушко Р.В., Ленчевская Л.К.* Нарушения обмена тирозина, ранняя диагностика и коррекция. Современная педиатрия 2009; 5(27):109-13.
4. *Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В., Бушуева Т.В., Вашурина Т.В., Потапов А.С., Журкова Н.В., Варичкина М.А.* Наследственная тирозинемия 1 типа. Болезни детского возраста от А до Я. М.: ПедиатрЪ, 2012. 60 с.
5. *Sunita Bijarnia, Ratna D. Puri, Jean Ruel, George F. Gray, Linda Jenkinson, Ishwar C. Verma.* Tyrosinemia type I. Diagnostic issues and prenatal diagnosis. Indian J Pediatr 2006; 73(26):163-5.
6. *Сорокина Т.В., Серебренникова Т.Е., Байдакова Г.В., Фоминых Л.Д., Покровская А.Я., Захарова Е.Ю., Кочкина Н.А.* Случай острой формы тирозинемии 1 типа у новорожденного ребенка. Педиатрия 2008; 87(4):148-50.
7. *Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е.* Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей. Рос педиатр журн 2013; 1:31-7.
8. *Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е.* Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами. Рос педиатр журн 2013; 2:31-8.
9. *Hidekatsu H. Kuroda, Keisuke K. Kakisaka, Naohisa N. Kamiyama, et al.* Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. World J Gastroenterol 2012; 18: 3889-95.
10. *Ricci P., Marigliano C., Cantisani V., Porfiri A., Marcantonio A., Lodise P., D'Ambrosio U., Labbadia G., Maggini E., Mancuso E., Panzironi G., Di Segni M., Furlan C., Masciangelo R., Taliani G.* Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification (ASQ) software. Radiol Med 2013; 118(6):95-1010.
11. *Garcia G., Keefe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. Am J Gastroenterol 2001; 96:3053-5.
12. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка: Практическое руководство / Под ред. *И.В. Дворяковского*. М.: ООО «Фирма Стром», 2009. 384 с.
13. *Дворяковская Г.М., Гундобина О.С., Дворяковский И.В., Каганов Б.С.* Ультразвуковая оценка эффективности терапии при аутоиммунном гепатите у детей. Ультразвуковая диагностика 2005; 4:46-52.

## Заключение

Анализ совокупности всех УЗ-признаков выявляет скрытое (латентное) течение цирроза печени на доклиническом уровне, что важно при обследовании детей с НТ-1, поскольку заболевание может приобретать фульминантное течение с быстрым летальным исходом. При наличии противопоказаний к биопсии печени у детей с НТ-1 (коагулопатия) альтернативная неинвазивная методика количественного анализа акустической структуры паренхимы печени — ASQ имеет практическое значение для оценки стадии процесса.

# Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, Д.В. Блинов<sup>3</sup>, Л.К. Пальгова<sup>4</sup>, В.В. Цуканов<sup>5</sup>, Т.И. Ушакова<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Санофи Россия, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Российская Федерация

<sup>6</sup> ООО «КМ Практика», Москва, Российская Федерация

## Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, O.M. Drapkina<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, D.V. Blinov<sup>3</sup>, L.K. Palgova<sup>4</sup>, V.V. Tsukanov<sup>5</sup>, T.I. Ushakova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> 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> 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, the Russian Federation

<sup>3</sup> Sanofi Rossiya, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup> State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>6</sup> LLC «CM Practice», Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Первичной целью была оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики гастроэнтерологами и терапевтами.

**Материал и методы.** Проспективный регистр заболевания: эпидемиологическое, наблюдательное, кросс-секциональное, мультицентровое исследование распространенности НАЖБП среди амбулаторных пациентов в РФ. Всего в соответствии с критериями включения/исключения в исследование было включено 50 145 пациентов в 16 горо-

**Aim of investigation.** Primary objective: to estimate the prevalence of NAFLD within the general practitioner's and gastroenterologist's patient flow.

**Materials and methods.** The prospective disease registry was carried out as epidemiologic, observational, cross-sectional, multicenter investigation to assess NAFLD prevalence at outpatient practice in the Russian Federation. A total of 50 145 patients meeting the inclusion/exclusion criteria in 16 Russian cities were enrolled in this study registry. Overall 1031 qualified doctors (GPs/therapists/gastroenterologists/pediatricians), providing

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

Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Ivashkin Vladimir T.** – academician of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university.

Contact information: 2135833@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

дах России. Исследователями были 1031 квалифицированный специалист — терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, ведущие амбулаторный прием. Эпидемиологические данные получены в ходе двух рутинных визитов пациентов в исследовательские центры. Национальными координаторами исследования выступили академик РАН В.Т. Ивашкин и профессор О.М. Драпкина.

**Результаты.** Доля лиц с выявленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные *лечебно-профилактических учреждений* (ЛПУ) вне зависимости от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП, составила 37,3%. Распространенность неалкогольной нецирротической жировой болезни печени прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,90% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет). Максимальная распространенность неалкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), неалкогольного стеатогепатита — у пациентов 50–59 лет (10,95%).

**Заключение.** Выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов в России увеличилась за период с 2007 по 2015 г. и составила 37,3%. Высокая распространенность заболевания была зарегистрирована у первичных или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ пациентов вне зависимости от причины обращения, включая лиц с подозрением на диагноз НАЖБП (больные с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, метаболическим синдромом, артериальной гипертензией, повышенным уровнем холестерина).

**Ключевые слова:** DIREG 2, эпидемиология, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, распространенность.

outpatient care for the population, were study investigators. The epidemiological data were obtained and recorded during two routine patient admissions to investigating centers. Acad. of the Russian Academy of science V.T. Ivashkin and Prof. O.M. Drapkina were national coordinators of the study.

**Results.** The rate NAFLD cases within primary or secondary patients, who admitted the healthcare institutions for any reason, including those with suspected NAFLD was 37,3%. The main trend for non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease (NANCFLD) prevalence was the progressive increase along with age from 2,90% in 12–17 y.o. patients to 42,96% in 60–69 y.o. patients. The highest prevalence of non-alcoholic steatosis (NAS) was 34,26% in patients aged 70–80. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was most frequent in patients aged 50–59 (10,95%).

**Conclusion.** Prevalence of NAFLD in outpatients in Russia increased from the year 2007 to 2015 and reached 37,3%. The high prevalence of NANCFLD was revealed in primary or secondary patients admitted healthcare institutions for any reason including those with suspected NAFLD (patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome, hypertension, hypercholesterolemia).

**Key words:** DIREG 2, epidemiology, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, prevalence.

**Х**ронические заболевания печени представляют серьезную проблему для здравоохранения. Они являются достаточно распространенной причиной снижения качества жизни. С течением времени такие заболевания, как вирусные, алкогольные гепатиты, цирроз, рак печени могут приводить к инвалидизации и летальному исходу [13, 14, 17]. На этом фоне *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), представляя собой обратимое метаболическое заболевание, воспринимается многими менее серьезной патологией. Однако, учитывая гораздо большую ее распространенность в популяции по сравнению с перечисленными выше нозологическими формами, ассоциацию с риск-факторами внепеченочной патологии и недостаточную осведомленность как специалистов здравоохранения, так и пациентов относительно течения и исходов в случае отсутствия лечения, НАЖБП представляет не менее значимую проблему междисциплинарного и социального значения.

Неалкогольная жировая болезнь печени все чаще рассматривается в качестве важной и всеобъемлющей проблемы общественного здоровья. Известно,

что это наиболее распространенное заболевание, способное привести к циррозу и развитию рака, при этом данные эпидемиологии ограничены. До настоящего времени основными ориентирами были результаты исследований, проводимых в Северной Америке, Западной Европе, Японии и Китае. В России первое эпидемиологическое исследование НАЖБП (DIREG 1) проведено в 2007 г. Было показано, что распространенность НАЖБП среди пациентов, приходящих на амбулаторный прием к врачам общей практики, составляет 27%.

Глобальная тенденция роста распространенности данной патологии определила необходимость масштабного эпидемиологического исследования НАЖБП в РФ с оценкой динамики изменений за последние 7 лет.

Следует отметить, что при общей распространенности порядка 20–40% в группе лиц, страдающих ожирением или *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа, уровень распространенности НАЖБП увеличивается до 70–90% [16, 24, 50]. Таким образом, метаболический синдром, ожирение, СД 2-го типа могут быть факторами риска НАЖБП

[4, 26]. Наиболее значимыми факторами приобретенного характера являются избыточное питание, нарушения кишечного пищеварения и всасывания, длительное парентеральное питание, метаболические расстройства (сахарный диабет, подагра, инфекции, хирургические вмешательства, воздействие лекарственных препаратов). В результате происходит повреждение митохондрий, нарушаются процессы окисления жирных кислот. Особенности питания современного человека с дефицитом пищевых волокон, резкое снижение массы тела также служат факторами развития рассматриваемого заболевания [11, 27].

В последнее время появились исследования, доказывающие наследственные механизмы формирования НАЖБП. Обнаружено несколько генетических маркеров — в ряде исследований у лиц, имеющих метаболические нарушения, продемонстрирована предрасположенность к развитию НАЖБП, которая может быть обусловлена генетическим полиморфизмом. В частности, формирование НАЖБП может быть связано с носительством G-аллеля полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1. К настоящему времени мы располагаем данными, что полиморфизм гена PNPLA3/148M является независимым генетическим предиктором прогрессирующего течения НАЖБП, почти в 3,3 раза превосходящим таковой в контрольной группе. [1, 2, 21, 22].

В этих условиях представляется интересным с научной и практической точек зрения изучить распространенность НАЖБП в России с оценкой факторов риска ее развития.

Первичная цель исследования состояла в оценке распространенности неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторной практики. В рамках исследования также был предусмотрен аналогичный анализ в различных возрастных подгруппах с ранжированием значимости факторов риска по частоте их встречаемости в общей популяции, у пациентов с НАЖБП и в каждой возрастной подгруппе. Кроме того анализировалось соотношение количества случаев нецирротических стадий заболевания — *неалкогольный стеатоз* (НАС), *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) — и цирроза печени, а также неалкогольного стеатоза и стеатогепатита среди лиц с подозрением на НАЖБП.

## Материал и методы исследования

Исследование DIREG 2 классифицировалось как эпидемиологическое, наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена Российской Федерации.

В ходе исследования получены данные, регистрируемые в течение двух рутинных визитов

в исследовательские центры. Во время *визита 1* проводился сбор основной исходной информации о пациенте. При подозрении на НАЖБП или подтверждении такого диагноза на основании лабораторно-инструментальных данных, собранных во время визита 1, пациент продолжал участие в исследовании. Во время *визита 2* проводился сбор дополнительных сведений о заболевании. Длительность наблюдения за пациентом между визитами составляла приблизительно 1 месяц.

Как известно, НАЖБП принадлежит к междисциплинарной патологии. Диагностика осуществлялась методом исключения с помощью последовательного алгоритма [9].

*Шаг I.* Проводится сбор детального медицинского анамнеза, анамнеза жизни и клиническое обследование для исключения из дальнейшей оценки групп пациентов со следующей патологией:

- алкогольная болезнь печени (или прием алкоголя в среднесуточной дозе  $\geq 40$  мг для мужчин и  $\geq 20$  мг для женщин);
- вирусный гепатит в анамнезе;
- аутоиммунный гепатит в анамнезе;
- токсическое поражение печени в анамнезе;
- наследственные болезни печени в анамнезе.

*Шаг II.* К группе с подозрением на наличие НАЖБП относится каждый пациент, у которого на визите 1 имелся хотя бы один из известных факторов риска НАЖБП, любые фенотипические признаки хронического заболевания печени (печеночные стигматы), любые отклонения в показателях крови (берутся из медицинской документации), характеризующие поражение печени, включая активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), уровень протромбинового времени, глюкозы, холестерина, триглицеридов, количество тромбоцитов.

К этой группе относили пациентов со следующими данными в материалах первичной медицинской документации: гепатомегалия и спленомегалия, признаки расширения воротной и селезеночной вен, патологические изменения в структуре паренхимы печени по результатам УЗИ, наличие гистологических признаков НАЖБП, полученных при чрескожной биопсии печени, изменения эластограмм печени или положительные тесты при лабораторных неинвазивных исследованиях.

*Шаг III.* У каждого пациента с подозрением на НАЖБП при включении в исследование осуществлялись:

- повторная оценка показателей биохимического анализа крови через 1 месяц (предполагаемый срок проведения анализа с учетом правил амбулаторной практики) при наличии отклонения какого-либо параметра на визите 1;
- дополнительные лабораторные анализы крови (при наличии имевшихся изменений) по следующим показателям — активность щелочной

фосфатазы, уровень билирубина, альбумина, протромбинового времени, гамма-глобулина, сывороточного железа;

— детальная регистрация режима приема алкоголя в случае изменения статуса его приема.

Пациента относят в группу с подозрением на цирроз печени, если по данным физикального осмотра в условиях амбулаторной практики обнаружено не менее двух из нижеперечисленных признаков:

- телеангиоэктазии;
- иктеричность склер;
- пальмарная эритема;
- «хлопающий» тремор;
- гепатомегалия или спленомегалия;
- диаметр воротной вены более 12 мм или неоднородная структура печени по данным УЗИ.

**Шаг IV.** Все обследованные, у которых исключен диагноз цирроза печени и отмечается повышение активности АлАТ/АсАТ и/или ГГТП более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы по результатам не менее двух последовательных лабораторных анализов с интервалом 1 месяц и у которых имеются признаки стеатоза по данным УЗИ, классифицируются в группу неалкогольного стеатогепатита.

**Шаг V.** Пациенты, у которых исключен диагноз цирроза печени и не наблюдается повышение активности трансаминаз или других печеночных показателей (результаты не подтверждаются двумя последовательными лабораторными анализами с интервалом 1 месяц), а также у которых имеются признаки стеатоза печени по данным УЗИ, включаются в группу неалкогольного стеатоза.

**Шаг VI.** Больные с НАСГ и НАС составляют группу с неалкогольной формой нецирротической жировой болезни печени (НАНЦЖБП).

Лица с выявленным НАС/НАСГ/НАЖБП были отнесены к группе с подозрением на аутоиммунный гепатит и направлены к гепатологу для уточнения диагноза при обнаружении следующих изменений в биохимических показателях:

- отношение показателей ЩФ/АлАТ <3;
- уровень гамма-глобулина  $\geq 1,5$  верхней границы нормы.

Все пациенты, направленные на консультацию, возвращались с заключением и установленным диагнозом от гепатолога к врачу общей практики, терапевту, гастроэнтерологу.

Обследованные из групп НАС/НАСГ/НАЖБП были распределены в группу с подозрением на гемохроматоз (болезнь Вильсона) и направлены к гепатологу для уточнения/подтверждения диагноза при обнаружении:

- повышенного уровня сывороточного железа;
- патологической пигментации.

После заключения гепатолога с установленным диагнозом пациенты получали направление к врачу общей практики, терапевту, гастроэнтерологу.

С учетом того, что болезнь Вильсона принадлежит к наиболее редкой генетической патологии печени (заболеваемость 20:1 000 000), обычно проявляющейся в детстве, и отсутствуют ее диагностические тесты в рутинной практике, никакие дополнительные данные не собирались кроме факта установления диагноза.

**Шаг VII.** В случае подозрения на наличие *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), назначались компьютерная томография и чрескожная биопсия печени вне рамок настоящего исследования.

Применявшиеся статистические методы носили описательный характер. Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Выбор оценочного критерия зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна–Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных выполняли с помощью критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25% и 75% квартили. Анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS9.3 (SAS Institute Inc, США).

Регистрацию *нежелательных реакций* (НР) и *серьезных нежелательных реакций* (СНР) в ходе всего периода исследования осуществляли в рамках процедур фармаконадзора, принятых в ЛПУ. Данные по фармаконадзору регистрировали путем заполнения формы НР/СНР.

Исследование DIREG 2 проводилось под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации и Национального интернет Общества специалистов по внутренним болезням в партнерстве с представительством в России фармацевтической компании «Санофи». Национальными координаторами исследования выступили академик РАН В.Т. Ивашкин и профессор О.М. Драпкина.

## Результаты исследования

Исследование выполнено в 16 городах РФ с участием 1031 специалиста — врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, педиатров, которые обеспечивают амбулаторное обслуживание населения. Набор пациентов проводили с 09 сентября 2013 г. по 30 июня 2014 г. В исследование были включены 50 145 человек, из них 18 846 мужчин (средний возраст  $48,2 \pm 17,2$  года) и 31 299 женщин (средний возраст  $54,7 \pm 15,7$  года). Распределение обследуемых по возрасту и полу показано на рис. 1. Отмечено, что в возраст-

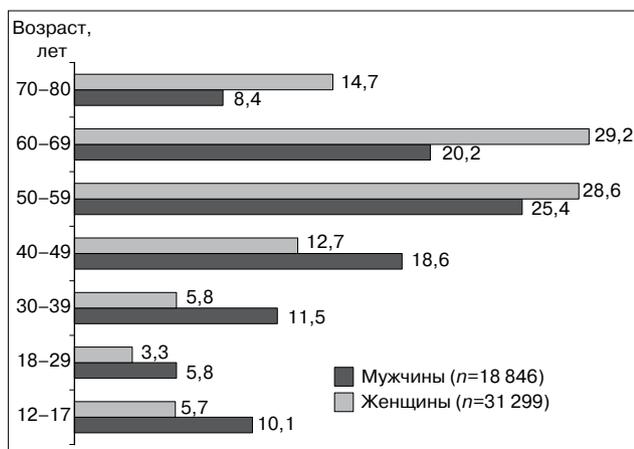


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту, %

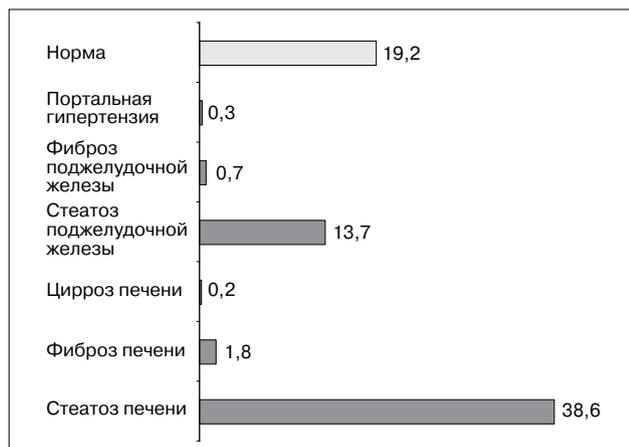


Рис. 2. Распределение пациентов с патологией печени, поджелудочной железы и селезенки, выявленной во время УЗИ при включении в исследование, %

ной категории до 50 лет преобладали мужчины, а начиная с 50-летнего возраста — женщины.

По результатам УЗИ чаще встречались неоднородная структура печени (55,5%), увеличение размеров последней (45,8%) и гетерогенная структура поджелудочной железы (36,5%). На основании полученных данных установлена высокая доля стеатоза печени (38,6%) и стеатоза поджелудочной железы (13,7%). Нормальные показатели УЗИ были выявлены в 19,2% случаев (рис. 2).

На визите 2 зарегистрированы сопутствующие заболевания и состояния с распространенностью в следующей ранжированной последовательности: артериальная гипертензия — 68,0%, ожирение — 57,0%, гиперхолестеринемия — 56,4%, гипертриглицеридемия — 35,5%, метаболический синдром — 31,4%, климактерический синдром — 24,6%, сердечно-сосудистые заболевания (кроме гипертонии) — 23,1%, сахарный диабет — 22,2%.

Физикальное обследование показало скудную клиническую симптоматику — у 80,0% пациентов в печеночных стигматов обнаружено не было. Из признаков поражения печени выявлены: телеангиэктазии — 4,9%, желтушность склер — 2,3%,



Рис. 3. Распространенность факторов риска НАЖБП в общей популяции, %

«хлопающий» тремор — 2,3%, пальмарная эритема — 1,7%. В 15,7% случаев при перкуссии и пальпации определялась гепатомегалия и/или спленомегалия.

В исследовании оценивались следующие факторы риска развития НАЖБП: ожирение, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, СД 2-го типа, гиперлипидемия, возраст 45–55 лет у женщин, абдоминальное ожирение (рис. 3). Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 92,4% пациентов. Первое ранговое место (80,5%) занимало наличие ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>. При этом большинство больных имели избыточную массу тела или страдали ожирением. Абдоминальное ожирение в соответствии с измерениями обхвата талии и рекомендациями IDF (2005) [29, 42] было диагностировано в 67,2% случаев. Гиперлипидемия выявлялась у 68,6% пациентов. Вопреки нашим ожиданиям распространенность СД 2-го типа в исследованной популяции заняла последнее ранговое место и составила 22,8%.

Доля пациентов с установленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ вне зависимости от причины обращения, включая лиц с подозрением на диагноз НАЖБП (имеющих ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, метаболический синдром, артериальную гипертензию, отклонения от нормы уровня холестерина крови) составила 37,3% (ДИ 36,7–37,8%). Соотношение цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции равнялось 1:44,5, а НАСГ и НАС — 1:3,1 (см. таблицу). Ни одного НР/СНР за период проведения исследования не отмечено.

## Обсуждение результатов исследования

DIREG 2 является самым масштабным эпидемиологическим исследованием в России в 2013–2015 гг. по количеству как исследователей, так и принявших в нем участие пациентов. Среди исследований, направленных на изучение рас-

Возрастное распределение стадий НАЖБП в общей изучаемой популяции, абс. число (%)

Стадия НАЖБП	Возраст, лет							
	12–17	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–80	Всего
НАС	79 (2,14)	291 (13,69)	951 (23,92)	2095 (28,06)	4200 (30,56)	4378 (33,83)	2125 (34,26)	14119 (28,16)
НАСГ	28 (0,76)	118 (5,55)	406 (10,21)	864 (11,57)	1505 (10,95)	1182 (9,13)	460 (7,42)	4563 (9,10)
НАНЦЖБП	107 (2,90)	409 (19,25)	1357 (34,13)	2959 (39,63)	5705 (41,52)	5560 (42,96)	2585 (41,68)	18682 (37,26)
Цирротические формы	3 (0,08)	8 (0,38)	19 (0,48)	61 (0,82)	135 (0,98)	136 (1,05)	58 (0,94)	420 (0,84)
Изучаемая популяция, <i>n</i>	3693	2125	3976	7466	13742	12941	6202	50145

пространенности НАЖБП, оно является на сегодняшний день самым крупным в мире. В 2007 г. в России было проведено эпидемиологическое исследование распространенности НАЖБП DIREG (30754 пациента), до этого изучение эпидемиологических особенностей данной нозологии у населения различных регионов России не проводилось [10, 34, 35].

Оценка заболеваемости НАЖБП представляет определенные методологические сложности из-за различных диагностических подходов и бессимптомного течения заболевания у многих пациентов. К настоящему времени в перечне заболеваний МКБ 10 отсутствует единый код, отражающий полноту диагноза НАЖБП. Рекомендовано использовать один из нижеприведенных кодов [21]:

- К 73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- К 73.9 — хронический гепатит неуточненный;
- К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- К 74.6 — другой и неуточненный цирроз печени.

Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, для установления диагноза НАЖБП необходимо наличие признаков стеатоза (по данным неинвазивных методов визуализации изображений или результатам биопсии печени), отсутствие причин для вторичной жировой дистрофии органа вследствие чрезмерного потребления алкоголя, лекарственных препаратов, вызывающих жировое перерождение печени, или наследственных заболеваний. У некоторых пациентов подозрение на НАЖБП может возникать на основании случайных находок при лабораторно-инструментальных исследованиях. У таких пациентов проводится оценка факторов риска и исключаются другие причины, вызывающие стеатоз [33].

Полученные результаты о численности пациентов с установленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ вне зависимости от причины обращения, включая лиц с подозрением на НАЖБП (37,3%), выглядят особенно драматично в сравнении с результатами 7-летней давности. Тогда в ходе исследования

DIREG 1 распространенность НАЖБП достигала 27%. Рост данного показателя более чем на треть в течение 7 лет заставляет задуматься о причинах и определить комплекс неотложных мер по изменению ситуации.

Вызывает беспокойство увеличение доли НАСГ в структуре НАЖБП с 16,8 до 24,4% — НАНЦЖБП зарегистрирована у 18682 пациентов, из них 4563 с НАСГ (24,4%) и 14119 с НАС (75,6%). Этот факт согласуется с международными данными, в соответствии с которыми распространенность стеатоза составляет 20–40%. При этом, количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [49, 56]. Несомненно требуется провести более детальное сопоставление результатов этих двух эпидемиологических исследований, чтобы понять причины такого положения и наметить «дорожную карту» действий.

Впечатляющая динамика роста заболеваемости НАЖБП в Российской Федерации, диктует необходимость определения мер, направленных на ее снижение и предупреждение серьезной патологии, связанной с развитием НАЖБП при отсутствии должной диагностики и терапии. Речь идет о циррозе и онкологических заболеваниях, до 95% которых составляет гепатоцеллюлярная карцинома — быстро прогрессирующая форма рака с высокой смертностью. По частоте встречаемости ГЦК занимает сегодня 5-е место среди злокачественных опухолей, выявляемых у человека, и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных новообразований в мире [14, 40, 48, 52, 55, 57].

Хотя хронические гепатиты В и С на сегодняшний день являются наиболее значимыми факторами риска цирроза и развивающейся на его фоне ГЦК, известно, что неалкогольный стеатогепатит в настоящее время также рассматривается в качестве заболевания с высоким риском трансформации в цирроз печени. По статистике цирроз развивается у каждого 5-го больного НАСГ [32, 53]. Весьма интересны опубликованные в 2015 г. данные эпидемиологического исследования ассоциации НАЖБП и ГЦК в США. Если в 54,9%

случаев ГЦК были связаны с хроническим гепатитом С, в 16,4% — с *алкогольной болезнью печени* (АБП), то в 14,1% — с НАЖБП (при этом с хроническим гепатитом В связано всего 9,5% ГЦК). В период с 2004 по 2009 г. зафиксирован ежегодный рост распространенности ГЦК, обусловленной НАЖБП, на 9%. Принимая во внимание эту динамику, авторы сделали вывод, что основной причиной ГЦК в США становится НАЖБП [58].

В рамках выполненного исследования мы установили распространенность НАСГ в общей популяции в 9,1%. Ориентируясь на приведенные выше данные статистики, оправданно предположить, что при отсутствии лечения у 913 из них в будущем разовьется цирроз печени с последующим формированием ГЦК. В относительных значениях это потенциально составит около 4,9% от всех имеющих НАЖБП, или 1,8% от всей исследуемой популяции (на момент скрининга распространенность цирротических форм составила 0,8%). На рис. 4 схематически представлены этапы и вероятность развития этих фатальных заболеваний.

Если на ранних этапах изменение образа жизни, контроль факторов риска и гепатотропная терапия позволяют контролировать и устранять НАЖБП, то консервативное лечение цирроза способно только замедлить его развитие и возможную трансформацию в ГЦК. В итоге — радикальными методами терапии становятся хирургические, включая трансплантацию печени.

В мире ежегодно выполняется более 25 000 подобных операций. Однако потребность в них, по данным UNOS, составляет от 20 до 30 на 1 млн населения, т. е. минимум в 4 раза больше. В Европе количество посмертных доноров печени за последние годы уменьшилось (с 2064 в 2010 г. до 1980 в 2014 г.), также как и количество трансплантаций печени (с 1793 в 2010 г. до 1646 в 2014 г.). Время ожидания операций составляет сейчас около 1 года [38].

В России специалисты говорят о критическом дефиците необходимых трансплантатов [23]. В 2014 г. в стране было выполнено всего 302 пересадки печени (2,1 на 1 млн населения). Хотя



Рис. 4. Структура исходов НАЖБП

это на 30 (11,0%) трансплантаций больше, чем в 2013 г., и на 59 (24,3%) больше, чем в 2012 г., потребность в подобных операциях растет опережающими темпами. Лист ожидания трансплантации печени увеличился на 56,8% в 2013 г. и еще на 24,0% — в 2014-м, составив 949 человек [6, 7].

По данным Минздрава РФ (2014 г.), потребность в рассматриваемых операциях составила около 2000, при этом было выполнено только 13,6% от указанной величины [28]. Эти реалии заставляют смещать акценты с высокотехнологичной оперативной помощи пациентам с циррозом и ГЦК на превенцию данных состояний. Определенно контроль НАЖБП на возможно более ранних этапах крайне важен и может рассматриваться в качестве профилактики развития серьезных необратимых заболеваний — цирроза и рака печени.

Оставляя за рамками настоящей публикации проблемы ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами, вносящими свой вклад в заболеваемость циррозом и ГЦК, остановимся на методах лечения НАЖБП, являющихся своего рода профилактикой развития цирроза и рака печени, обусловленных указанной патологией. Это тем более актуально в условиях, когда Министерству здравоохранения РФ пришлось пересмотреть подходы к снижению смертности на ближайшую перспективу из-за резкого уменьшения количества женщин фертильного возраста — теперь сохранить и приумножить численность населения можно только за счет снижения смертности, а не увеличения рождаемости [18].

С точки зрения фармакоэкономики и оценки технологий здравоохранения предупреждение развития цирроза и ГЦК более выгодно для государства, чем затраты на терапию и уход за пациентами с данными нозологиями. Следует отметить, что системные исследования по определению экономического ущерба, связанного с потерей здоровья населения различных возрастных групп, снижением качества жизни у самих пациентов с циррозом и ГЦК и их родственников, в России не проводились.

Публикации в сфере оценки технологий здравоохранения, посвященные, как правило, экономическому обоснованию применения лекарственных препаратов, формированию ценообразования на медицинские услуги, в основном носят узкоспециальный характер и не учитывают стоимость общественного здоровья в масштабах страны и отдельных регионов, а также экономический ущерб от недопроизводства валового внутреннего продукта из-за снижения уровня здоровья [3, 5, 12, 24]. Однако доступны данные 2008 г. по социально-экономическому бремени, обусловленному расходами на медицинское обслуживание больных с ГЦК — с учетом стадии заболевания они составили в РФ 2,64 млрд руб. [3, 12].

Лечение пациентов с циррозом печени и/или ГЦК требует больших интеллектуальных и финан-

совых затрат, связанных с пересадкой печени и поддерживающей терапией. Трансплантация печени стоит порядка 100 тыс. долларов США, а последующая иммуносупрессивная терапия на протяжении всей жизни — еще около 1000–1500 долларов в месяц.

В связи со сказанным оправданно своевременное выявление и консервативная терапия НАЖБП как патологии, ведущей при отсутствии лечения к развитию рассмотренных серьезных и затратных осложнений. Более углубленные фармакоэкономические исследования в этом направлении также необходимы [3, 5].

Лечение НАЖБП основано на коррекции метаболического синдрома и на собственно гепатотропной терапии. Среди немедикаментозных методов — это диетотерапия, изменение образа жизни (в том числе минимизация стрессовых факторов), нормализация массы тела, ежедневная физическая активность умеренной интенсивности. Медикаментозная терапия имеет целью повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. В этих целях используются инсулинсинтетайзеры (метформин), статины, витамин Е, тиазолидиндиониды (глитазоны) [8]. Одним из приоритетов в ведении пациентов с НАЖБП является применение в составе комплексной терапии гепатотропных препаратов, обладающих антиоксидантным, антипролиферативным и антифибротическим потенциалом [43].

Многочисленными исследованиями подтверждена роль фосфолипидов в функционировании клеточных мембран как гепатоцитов, так и других органов и тканей [15, 20, 43]. В международные клинические рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП входят фосфатидилхолин и омега-3 жирные кислоты, являющиеся составными элементами фосфолипидов. Так, при сочетании НАЖБП и гипертриглицеридемии применение омега-3 рекомендует Американская гастроэнтерологическая ассоциация [33]. Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organization, WGO) омега-3 и омега-6 жирные кислоты (увеличение их в рационе) предлагаются для лечения гипертриглицеридемии или снижения массы тела у пациентов с НАЖБП [45]. Фосфатидилхолин в качестве гепатотропной терапии вместе с другими протекторными и противовоспалительными препаратами включен в Рекомендации Китайского национального консенсуса по НАЖБП [39]. Результаты ряда российских и зарубежных клинических исследований *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ) в качестве гепатотропной терапии подтверждают эффективность и безопасность такого подхода к ведению больных с патологией печени (термины ЭФЛ, полифенилфосфатидиловые молекулы — ПФХ, или PPL в зарубежной литературе, обозначают стандартное содержание 3-*sn*-фосфатидилхолина

на уровне 73–79% в лекарственных формах для приема внутрь и 92–96% для внутривенного введения [26]).

Три рандомизированных сравнительных исследования с участием пациентов со стеатозом печени на фоне применения ЭФЛ показали снижение в сыворотке крови уровня биохимических маркеров функции печени в сравнении с контрольной группой [36, 41, 47]. Заслуживают внимания два рандомизированных, одно слепое и одно открытое исследование пациентов с НАЖБП, имеющих диабет, ожирение или же оба фактора [30, 31, 54, 59]. Во всех исследованиях наблюдалось значительное улучшение функции печени при терапии ЭФЛ по сравнению с контрольной группой: снижение активности трансаминаз (три исследования), уровня липидов в сыворотке крови (три исследования), уменьшение степени выраженности ультрасонографических признаков стеатоза (четыре исследования). При этом в одном исследовании уменьшение признаков стеатоза было подтверждено гистологически. ЭФЛ включены и в разработанные в 2015 г. Российским обществом по изучению печени методические рекомендации для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» [8].

Также представляет трудности дифференциальная диагностика НАЖБП и АБП. Термин НАЖБП означает отсутствие злоупотребления алкоголем в настоящем или в недавнем прошлом. В то же время не существует точного понятия чрезмерного употребления алкоголя для пациентов с подозрением на НАЖБП. Определение, какое количество спиртных напитков считать избыточным, в опубликованных исследованиях по НАЖБП разнится — от более чем одной порции (примерно 10 г этанола) ежедневно до более 40 г этанола в сутки; к тому же не всегда учитывается пол [46]. Согласно данным последнего консенсуса и Рекомендациям американской ассоциации по изучению заболеваний печени, чрезмерным для кандидатов на включение в клинические исследования следует считать прием алкоголя более 21 стандартной порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин на протяжении предшествующих 2 лет.

Целесообразно также использование валидизированных опросников для количественной оценки потребления алкоголя. При несоответствии предоставляемых сведений клинической картине необходим опрос родственников пациента [33, 51]. При этом цирроз печени у злоупотребляющих алкоголем развивается чаще, чем при НАЖБП — около 15% случаев стеатоза печени у таких пациентов завершаются формированием цирроза [24, 37]. Для уточнения этих аспектов требуются дальнейшие эпидемиологические исследования распространенности стеатоза с учетом дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП.

В 2014 г. принята Государственная Программа развития здравоохранения до 2020 г. и определены приоритеты в ее реализации на период 2013–2020 гг. Согласно Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации главенствующее место в Программе занимают формирование культуры здорового образа жизни; внедрение инновационных технологий в здравоохранение. Среди прочего Концепцией поставлена задача по обеспечению прорыва в повышении эффективности человеческого капитала и создании комфортных социальных условий, а также развитию технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний, в том числе через развитие государственно-частного партнерства [19, 25]. Наши усилия в полной мере отвечают целям и задачам Программы, среди которых — обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья, как можно более раннее выявление заболеваний и недопущение их прогрессирования до стадии, приводящей к госпитализации. Реализация указанных мер направлена на улучшение показателей временной потери трудоспособности работающего контингента. Формирование у людей ответственного отношения к своему здоровью, создание условий для ведения здорового образа жизни, коррекция и регулярный контроль поведенческих и биологических факторов риска на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях должны стать важнейшим направлением деятельности.

Проведенное исследование может считаться первым шагом в контексте принятой Государственной Программы развития здравоохранения, но следует предпринимать дальнейшие шаги для повышения осведомленности о проблеме НАЖБП как медицинских работников, так и населения РФ с целью предупреждения развития более серьезных заболеваний печени. Решение этих задач возможно через

медико-социальные инициативы, реализуемые посредством государственно-частного партнерства.

## Заключение

Подчеркивая важность повышения осведомленности общества о растущей проблеме НАЖБП в РФ, считаем необходимым организовать постоянно действующий Экспертный совет по НАЖБП с участием ведущих гастроэнтерологов, терапевтов и лидеров мнений смежных терапевтических направлений. Задачами Экспертного совета будет определение путей информирования о проблеме НАЖБП как специалистов здравоохранения, так и пациентов. Одним из методов может являться организация региональных научно-практических конференций в рамках непрерывного профессионального образования врачей, где предоставлялись бы актуальные сведения по алгоритмам диагностики и терапии НАЖБП.

Говоря о работе с населением, важно исправить распространенный стереотип, когда пациент уверен, что если он не злоупотребляет алкоголем, то у него отсутствует риск развития стеатоза, стеатогепатита, цирроза и рака печени. Как известно, Всемирный день борьбы с гепатитом (*англ.* World Hepatitis Day) проводится ежегодно 28 июля под эгидой ВОЗ и Международного альянса по борьбе с гепатитом. Основной целью при этом является стремление увеличить количество лиц, знающих об угрозе различных форм гепатита [13]. Учитывая впечатляющий рост распространения НАЖБП, оправданно сделать День борьбы с НАЖБП, поскольку данная патология, хотя и не является смертельной сама по себе, но, как и вирусный гепатит, может приводить к развитию инвалидирующих жизнеугрожающих заболеваний, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

## Список литературы

1. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю.* Неалкогольный стеатоз печени — «аккорд» метаболических нарушений. Украинский тер журн 2011; 1:5.
1. *Babak O.Ya., Kolesnikova Ye.V., Dubrov K.Yu.* Non-alcoholic liver steatosis - a set of metabolic disorders. *Ukrainsky ter zhurn* 2011; 1:5.
2. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В., Куричная Е.Г., Сытник К.А.* Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология* 2013; 47(1):54-9.
2. *Babak O.Ya., Kolesnikova Ye.V., Shut I.V., Kurinnaya Ye.G., Sytnik K.A.* The effect of genetic polymorphism on development of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 47(1):54-9.
3. *Базин И.С., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В.* Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2010; 2:22-7.
3. *Bazin I.S., Omelyanovsky V.V., Avksent'yeva M.V.* Analysis of social and economic burden of hepatocellular carcinoma in Russia. *Medical technologies: estimation and choice* 2010; 2:22-7.
4. *Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И.* Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2015; 1:31-8.
4. *Blinov D.V., Zimovina U.V., Ushakova T.I.* Pharmacoepidemiologic estimation of hepatotropic therapy in everyday clinical practice. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* 2015; 1:31-8.
5. *Виколов Г.Х.* Медико-социальные и экономические аспекты гепатита В в Российской Федерации. *Фарматека* 2011; 5(218):21-6.
5. *Vikulov G.H.* Medical, social and economic aspects of hepatitis B in the Russian Federation. *Farmateka* 2011; 5(218):21-6.
6. *Гомье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологического общества* 2014; 2:5-23.

6. *Got'ye S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2013. VI report of the Russian transplantology society registry. Vestnik transplantol i iskusstvennykh organov 2014; 2:5-23.
7. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантолог и искусственных органов. 2015; 2:7-22.
7. *Got'ye S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M.* Donor service and organ transplantation in the Russian Federation in 2014. VII report of the Russian transplantology society registry. Vestnik transplantol i iskusstvennykh organov. 2015; 2:7-22.
8. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. РОПИП 2015; 32 с.
8. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines for practitioners/ Ed. V.T. Ivashkin. RSL 2015; 32 p.
9. *Драпкина О.М.* Алгоритм действий врача общей практики с целью выявления неалкогольной жировой болезни печени: Справочник поликлинического врача 2014; 09:28-31.
9. *Drapkina O.M.* Management algorithm of general practitioner for detection of non-alcoholic fatty liver disease: guide for outpatient practitioners 2014; 09:28-31.
10. *Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(4):32-8.
10. *Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24 (4): 32-8.
11. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* НАЖБП. Современный взгляд на проблему. Лечащий врач 2010; 5(5):57-61.
11. *Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T.* NAFLD: modern insight of the issue. Lechashchy vrach, 2010; 5(5):57-61.
12. *Игнатьева В.И., Авксентьева М.В.* Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 3:3-11.
12. *Ignat'yeva V.I., Avksentyeva M.V.* Methodological analysis of studies of social and economic burden of diseases in the Russian Federation within the framework of development of standard technique of disease expenditure analysis for application in healthcare technologies estimation. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. 2014; 3:3-11.
13. Кампании ВОЗ. Всемирный день борьбы с гепатитом. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2015/event/ru/>. Доступ на 24.06.2015.
13. Campaigns of the WHO. The world hepatitis day. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2015/event/ru/>. Access on 24.06.2015.
14. *Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахмаева М.Л.* Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2012; 5:3-11.
14. *Kucheryavy Yu.A., Stukova N.YU., Akhtayeva M.L.* Chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma - links in one and the same chain. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2012; 5:3-11.
15. *Липатова Л.В.* Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010; 3:20-7.
15. *Lipatov L.V.* Neuroimmune mechanisms of epilepsy as a key to pathogenic treatment of disease. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya 2010; 3:20-7.
16. *Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция 2012; 4:18-21.
16. *Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at pregnant women with obesity. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya 2012; 4:18-21.
17. *Макаров И.О., Павлов Ч.С., Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Муравей А.Ю.* Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности. Акушерство, гинекология и репродукция 2013; 1:22-5.
17. *Makarov I.O., Pavlov Ch.S., Shemanayeva T.V., Voyevodin S.M., Muravey A.Yu.* The modern approach for treatment of chronic hepatitis at pregnancy. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya 2013; 1:22-5.
18. Материалы встречи министра здравоохранения РФ В. Скворцовой с членами комитета Совета Федерации РФ по социальной политике. 24.03.2015. Ремедиум. <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=65259>. Доступ на 26.06.2015.
18. Proceedings of Minister of Healthcare of the Russian Federation V.Skvortsova meeting with members of Council of the Federation Committee on Social Policy. 24.03.2015. Remedium. <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=65259>. Accessed 26.06.2015.
19. Об утверждении новой редакции Государственной программы «Развитие здравоохранения». Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294. <http://government.ru/docs/11908/>. Доступ на 15.07.2015.
19. Approval of new edition of the State program «Development of public health services». The Russian Federation government resolution, April, 15, 2014 № 294. <http://government.ru/docs/11908/>. Access on 15.07.2015.
20. *Одинак М.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Прокудин М.Ю.* Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010; 3:45-50.
20. *Odinak M.M., Bazilevich S.N., Dyskin D.E., Prokudin M.Yu.* Potential and experience of application of the functional methods of neurovisualization in epileptology. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya 2010; 3:45-50.
21. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. Русск. мед. журн. 2010; 28:1742.
21. *Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Bulichenko M.A., Vorobyev A.V., Nikonov Ye.L., Ivashkin V.T.* Non-alcoholic fatty liver disease in internal medicine. Rus Med J. 2010; 28:1742.
22. *Пальгова Л.К.* Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium medicum. Гастроэнтерология 2014; 1:18-23.
22. *Pal'gova L.K.* Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and applied aspects. Are there any ways out? Consilium medicum. Gastroenterology 2014; 1:18-23.
23. *Погребниченко И.В.* Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.143 с.
23. *Pogrebniichenko I.V.* Effective utilization of the multiorgan donor liver for transplantation. MD degree thesis. M., 2014. 143 p.
24. *Полуванов В.А.* Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эсливер Форте и Эссенциале Форте Н. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2009; 1:7-11.
24. *Polivanov V.A.* Pharmacoeconomical analysis of alcoholic liver disease treatment in steatosis and hepatitis stage by Essliver Forte and Essentiale Forte N. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya 2009; 1:7-11.

25. Развитие здравоохранения. Государственная программа Российской Федерации. Министерство здравоохранения РФ. 2014.
25. Development of public health services. The state program of the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation. 2014.
26. *Sas E.I., Блинов Д.В., Зимовина У.В.* Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. Клиническая перспектива гастроэнтерологической гепатологии 2015; 1:9-17.
26. *Sas Ye.I., Blinov D.V., Zimovina U.V.* Features of patients receiving essential phospholipids treatment in everyday clinical practice. Klin perspektivy gastroenterologicheskoy gepatologii 2015; 1:9-17.
27. *Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Ульяновский медико-биол журн 2014; 1:35-47.
27. *Cherkashina Ye.A., Petrenko L.V., Yevstigneyeva A.Yu.* Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnostics, treatment. Ulyanovskiy mediko-biol zhurn 2014; 1:35-47.
28. *Яковлева Т.В.* Выступление на 7-м Всерос съезде трансплантологов. 28-30 мая 2014 г.
28. *Yakovleva T.V.* Report on 7-th All-Russia congress of transplantologists. On May, 28-30, 2014.
29. *Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.* IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome — a new worldwide definition. Lancet 366(9491):1059-62.
30. *Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J.* Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. Indian J Clin Pract 2006; 16:21-4.
31. *Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G.* Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition. 1998; 131:237-46.
32. *Chagas A.L., Kikuchi L.O.O., Oliveira C.P.M.S., et al.* Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? Braz J Med Biol Res 2009; 42(10):958-62.
33. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Mae Deiehl A., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142:1592-609.
34. *Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. J Hepatol 2011; 54, 332.
35. *Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. Am J Clin Med Res 2015; 3(2):31-6.
36. *Du Q.* Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. Chin J Gastroenterol Hepatol 2004; 13:21-4.
37. EASL Clinical practical guidelines: Management of alcoholic liver disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.
38. Eurotransplant Annual Report 2014. Eurotransplant International Foundation 2014. 160 p.
39. *Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M., Wang B.Y., Lu L.G., Shi J.P., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. J Dig Dis 2011; 12:38-44.
40. *Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., et al.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. Wld J Gastroenterol 2008; 14(27):4300-8.
41. *Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.J., Johannes K.J.* Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med Chir Dig 1988; 17:61-85.
42. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112(17):2735-52.
43. *Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M.* Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63:643-59.
44. *Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y.* Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. J Hepatol 2010; 52:138-9.
45. *La Brecque D.K., Abbas Z., Anania F., Faenchi P. et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2014; 48(6):467-73.
46. *Liagnpunsakul S., Chalasani N.* What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? Am J Gastroenterol 2012; 107(7):976-8.
47. *Liang H.* Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules. Chinese Med Fact Mine 2006; 19:43.
48. *Mazzanti R., Gramantieri L., Bolondi L.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. Mol Asp Med 2008; 29(1-2):130-43.
49. *Mishra A., Younossi Z.M.* Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Exp Hepatol. 2012; 2:135-44.
50. *Pacana T., Fuchs M.* The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2012; 16:599-613.
51. *Sanyal A.J., Brunt E.M., Kleiner D.E., Kowdley D.E., Chalasani N., Lavine J.E., Ratziu V., McCullough A.* End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2011; 54:344-53.
52. *Shariff M.I.F., Cox I.J., Gomaa A.I., et al.* Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. Exp Rev Gastroenterol 2009; 3(4):353-67.
53. *Takuma Y., Nouse K.* Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. Wld J Gastroenterol 2010; 16(12):1436-41.
54. *Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H.* Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Focus 2008; 23.
55. *Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C.* Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. ISRN Oncol 2012; 2012:1-12.
56. *Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B.* Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. J Pediatrics 2013; 162(3):496-500.
57. *Yang J.D., Roberts L.R.* Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. Infect Dis Clin North Am 2010; 24(4):899-919.
58. *Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan C., Mishra A., Erario M., Hunt S.* Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009. Hepatology 2015 Aug 14. doi:10.1002/hep.28123. [Epub ahead of print]
59. *Yin D., Kong L.* Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J Q 2000; 15:277-8.

# Ингибитор комплекса репликации NS5A даклатасвир в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С

М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

## NS5A replication complex inhibitor daclatasvir in the basis of chronic hepatitis C interferon-free therapy

M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin

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.** Проанализировать противовирусную активность нового ингибитора комплекса репликации NS5A даклатасвира у больных с хронической HCV-инфекцией в отношении разных генотипов, в том числе у пациентов с неудачным опытом противовирусной терапии, с циррозом печени, в составе разных схем лечения.

**Основные положения.** Даклатасвир — ингибитор NS5A, доказавший свою высокую противовирусную активность в отношении всех генотипов вируса гепатита С. При назначении препарата совместно с пегилированным интерфероном и рибавирином ранее не леченым пациентам удалось сократить длительность терапии с 48 до 24 недель и повысить частоту *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) до 87% при 1b генотипе, до 100% — при 4-м генотипе.

Даклатасвир не уступает по эффективности и в составе схем с включением других препаратов, обладающих прямым противовирусным действием. В комбинации с асунапревиром (ингибитор протеазы второй волны) он показал высокую частоту УВО как у не леченных ранее пациентов (91%), так и в группах «трудных для лечения» больных — с циррозом печени, не ответивших на предыдущую терапию (до 83%).

Квадротерапия с пегилированным интерфероном, рибавирином и асунапревиром позволила еще более повысить эффективность лечения у больных

**The aim of review.** To analyze antiviral activity of a new NS5A replication complex inhibitor daclatasvir in patients with chronic HCV-infection in relation to different genotypes, including patients with failure of previous antiviral therapy, with liver cirrhosis, within different modes of treatment.

**Summary.** Daclatasvir is NS5A inhibitor which has proven high antiviral activity in relation to all hepatitis C virus genotypes. Prescription of the drug in combination to pegylated interferon and ribavirin for treatment-naive patients made possible to reduce treatment duration from 48 to 24 weeks and to increase frequency of *sustained virologic response* (SVR) to 87% in 1b genotype and to 100% — in 4-th genotype.

Daclatasvir is no less effective within treatment modes that include other direct-acting antiviral agents as well. In combination to asunaprevir (second wave protease inhibitor) it demonstrated high rate of SVR both in untreated patients (91%), and in «difficult to treat» groups patients — with liver cirrhosis and nonresponders to the previous therapy (up to 83%).

Quadrotherapy including pegylated interferon, ribavirin and asunaprevir has allowed to increase treatment efficacy in nonresponders with 1b genotype even more (up to 98,9% of SVR). Combination of daclatasvir and sofosbuvir is considered to be effective as well, demonstrating 96% rate of SVR in patients with the 3-rd genotype without liver cirrhosis, irrespective of treatment experience. A safety profile and tolerability of daclatas-

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

с 1b генотипом, не ответивших на применявшуюся до этого терапию (до 98,9% УВО). Успешной считается также комбинация даклатавира и софосбувира, продемонстрировавшая 96% УВО у пациентов с 3-м генотипом без цирроза печени, независимо от опыта лечения. Профиль безопасности и переносимости даклатавира хороший, сравнимый с группой плацебо. Препарат пока не зарегистрирован в России, в скором времени ожидается его одобрение в сочетании с асунапревиром.

**Заключение.** Клинические исследования показали, что комбинация даклатавира как с другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием, в частности с асунапревиром, так и с пегилированным интерфероном и рибавирином существенно повышает эффективность терапии у разных категорий пациентов с хронической HCV-инфекцией; позволяет сократить в определенных группах больных длительность лечения. Препарат обладает хорошим профилем безопасности, в том числе при лечении цирроза печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, препараты, обладающие прямым противовирусным действием, ингибиторы NS5A, даклатавир, асунапревир.

vir is good, comparable to placebo group. The drug is not registered in Russia yet, its approval in combination to asunaprevir is expected soon.

**Conclusion.** Clinical trials have demonstrated that combination of daclatasvir with other medications possessing direct antiviral action, in particular with asunaprevir, and with pegylated interferon and ribavirin significantly increases treatment response rate at different categories of patients with chronic HCV-infection; that allows to reduce treatment duration of these patients groups. The drug possesses favorable safety profile, including at treatment of liver cirrhosis.

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, direct acting antiviral agents, inhibitors NS5A, daclatasvir, asunaprevir.

**В**ирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронической формы, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярного рака. Соответственно необходимость эффективного лечения таких пациентов не вызывает сомнений.

До 2011 г. стандартная схема лечения гепатита С включала пегилированный интерферон и рибавирин, что обеспечивало достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) примерно у 40–50% больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом (длительность терапии составляла от 48 до 72 недель в зависимости от скорости исчезновения ВГС) и до 80% при генотипах 2 и 3 (длительность лечения 24 недели). Противовирусное действие указанной комбинации препаратов основано преимущественно на стимуляции иммунного ответа пациента [1].

Схемы терапии с включением пегилированного интерферона и рибавирина сопровождаются обременительным профилем побочных эффектов, существенно снижающих приверженность больных к лечению. Около 50% пациентов испытывают во время лечения слабость, головную боль и лихорадку; многие подвержены депрессии, раздражительности, нарушениям сна; отмечается повышенный риск развития цитопении [2, 3]. Кроме того, назначение интерферона противопо-

казано больным с аутоиммунными заболеваниями, декомпенсированным циррозом печени и сердечной или легочной недостаточностью. Наличие большого числа побочных реакций, ограниченная эффективность лечения, особенно у пациентов с предыдущим неудачным опытом противовирусной терапии, создавало предпосылки для активного поиска дополнительных мишеней лечения и изучения новых факторов-предикторов ответа на противовирусную терапию [4].

### Препараты, обладающие прямым противовирусным действием

Новая эра в лечении хронического гепатита С наступила с открытием, изучением и внедрением в клиническую практику препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, которые в английской транскрипции имеют название *direct antiviral agents* и имеют аббревиатуру ДАА. Общепринятой аббревиатуры в русской транскрипции пока нет. Мишенями препаратов этого класса преимущественно служат неструктурные белки ВГС: 1) сериновая протеаза (белок NS3/4A) — разрезает вновь синтезированный вирусный полипротеин и готовит его к репликации; 2) РНК-зависимая-РНК-полимераза (белок NS5B) — обеспечивает сборку новой вирусной частицы; 3) белок NS5A — один из основных белков комплекса репликации, обеспечивающий репликацию вируса и сборку вирионов. Жизненный цикл ВГС и участие в нем неструктурных белков коротко представлены на рис. 1.

Ингибиторы NS3/4A обладают высоким противовирусным потенциалом, но низким барьером резистентности, активны в отношении нескольких генотипов ВГС, кроме 3-го. Сначала в клинической практике стали применяться ингибиторы сериновой протеазы первой волны — телапревир и боцепревир, зарегистрированные в Америке и Европе в 2011 г., в России — в 2013 г. Частота УВО при этом повысилась до 69–88% с применением телапревира в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином и до 59–68% с использованием боцепревира [5–10]. Позже появился ингибитор NS3/4A второй волны симепревир, добавление которого повысило эффективность лечения до 84% [11].

Принимая во внимание высокую частоту побочных реакций, лимитированную 1-м генотипом противовирусную активность и низкий барьер резистентности, а также разнообразие лекарственных взаимодействий, EASL и AASLD в своих рекомендациях по ведению больных с хроническим гепатитом С в 2014 г. ограничили применение ингибиторов протеазы первой волны до определенных категорий больных. В США и странах Европы уже зарегистрированы и применяются новые «прямые» противовирусные препараты, более безопасные и хорошо переносимые. Одним из этих препаратов является даклатасвир (Daklatasvir, компания-производитель «Bristol-Myers Squibb»).

### Характеристика препарата даклатасвир

Даклатасвир — первый из ингибиторов NS5A, обладающий пангенотипической активностью. Исследования *in vitro* продемонстрировали значения  $EC_{50}$  в диапазоне от пикомолярного до низкого наномолярного при всех генотипах ВГС [12]. Ингибиторы NS5A связываются с 1-м доменом белка NS5A и блокируют как репликацию и сбор-

ку вирусных частиц, так и выход их из клетки. [13]. Благодаря такому воздействию на две точки приложения ингибиторы NS5A сразу после их приема индуцируют быстрое и значительное снижение вирусной нагрузки.

Даклатасвир может применяться в комбинации как с пегилированным интерфероном/рибавирином, так и с ингибиторами NS3/4A или с ингибиторами NS5B. Препарат одобрен в Европе в августе 2014 г. под торговым названием Daklinza для лечения пациентов с 1–4-м генотипами. Назначается в дозе 60 мг 1 раз в день. Комбинация даклатасвира с ингибитором NS3/4A, асунапревиром зарегистрирована в Японии как первая безинтерфероновая схема лечения пациентов с 1-м генотипом, в том числе больных циррозом печени [14]. Подобная комбинация ожидает одобрения и в России.

### Клинические исследования с применением даклатасвира в различных комбинациях для лечения больных хроническим гепатитом С

Комбинация даклатасвира с пегилированным интерфероном и рибавирином продемонстрировала высокую частоту УВО у пациентов с 1-м и 4-м генотипами и возможность сократить длительность лечения с 48 до 24 недель у большинства больных. Частота УВО на 12-й неделе ( $УВО_{12}$ ) при применении даклатасвира в течение 24 недель в составе тройной терапии (с пегилированным интерфероном и рибавирином) составляла 87% у больных с 1b генотипом и 100% у пациентов с 4-м генотипом, не получавших раньше лечение [15].

Все больший интерес стали представлять безинтерфероновые схемы терапии. Лечение даклатасвиром показало высокую эффективность в клинических исследованиях при применении его в двух комбинациях — с асунапревиром и софосбувиром.

Асунапревир (Asunaprevir, BMS-650032, компания-производитель «Bristol-Myers Squibb») относится к ингибиторам протеазы второй волны, потенциально активным против генотипов 1, 4, 5 и 6, что доказано *in vitro* [16]. В рамках клинических исследований препарат назначается в дозе 100 мг 2 раза в день. В свете предстоящей регистрации комбинации даклатасвира и асунапревира в России особый интерес представляют результаты исследования HALLMARK-DUAL [17], на которых следует остановиться более подробно.



Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита С

*Цель исследования HALLMARK-DUAL* — оценить эффективность и безопасность комбинации даклатасвира и асунапревира в лечении пациентов с 1b генотипом ВГС, как не леченных ранее, так и получавших противовирусную терапию.

*Обоснование для проведения исследования:* Во-первых, в большинстве стран мира, в том числе в России, 1b генотип преобладает над 1a генотипом [18]. Во-вторых, в японских исследованиях III фазы с включением комбинации даклатасвира и асунапревира была показана высокая частота УВО и хорошая переносимость препаратов пациентами с 1b генотипом, не ответивших ранее на стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином (81%), а также с непереносимостью данной схемы и противопоказаниями к ее назначению (87%) [19].

*Дизайн исследования:* Это мультикогортное исследование III фазы, охватившее 18 стран мира. Всего в него было включено 643 больных с генотипом 1b, которые были распределены на три группы: 1) не получавшие ранее лечение, 2) не ответившие или частично ответившие на предыдущую стандартную терапию, 3) с непереносимостью/противопоказаниями к стандартной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Примечательно, что в последнюю группу вошли пациенты с высокой степенью выраженности фиброза и с компенсированным циррозом, осложнившимся тромбоцитопенией. Все больные в течение 24 недель получали двойную терапию даклатасвиром 60 мг в день и асунапревиром 100 мг 2 раза в день. Пациенты первой группы были рандомизированы на две подгруппы: в первой назначали даклатасвир и асунапревир, во второй — плацебо на протяжении 12 недель для сравнения данных о безопасности и переносимости (этой подгруппе далее была назначена

двойная терапия в рамках другого исследования также в течение 24 недель). За всеми пациентами, участвовавшими в исследовании, проводилось наблюдение после окончания терапии в течение 24 недель. Первичной конечной точкой служила доля пациентов, находившихся на лечении даклатасвиром и асунапревиром, достигших УВО на 12-й неделе.

*Результаты исследования:* Общая частота УВО<sub>12</sub> после терапии составила 91% в первой группе, 82% во второй и 83% в третьей. Была проведена оценка вирусологического ответа в зависимости от исходных характеристик больных, таких как пол, возраст, раса, уровень вирусемии до начала лечения, генотип IL28B, наличие/отсутствие цирроза. Результаты данного анализа отражены на рис. 2.

Обращает внимание, что уровень УВО был одинаков у пациентов с циррозом и без него (84 и 85% соответственно). Неудача в процессе двойной терапии была во многом обусловлена вирусологическим прорывом. У лиц, не достигших УВО на 12-й неделе (16%), исходно наблюдалась более высокая частота мутаций резистентности NS5A в позициях L31 и Y93 и/или NS3, хотя некоторые пациенты, исходно имевшие эти мутации, все равно достигли УВО. Основываясь на этих данных, можно рекомендовать в клинической практике определять мутации резистентности перед началом двойной терапии.

Даклатасвир может успешно применяться и в составе квадротерапии (даклатасвир + асунапревир + пегилированный интерферон + рибавирин) у «трудной для лечения» категории больных с 1-м генотипом при неудачной попытке противовирусной терапии в анамнезе. Из доступных на сегодняшний день за рубежом альтернативных схем лечения у такой категории пациентов высокую эффективность продемонстрировали только

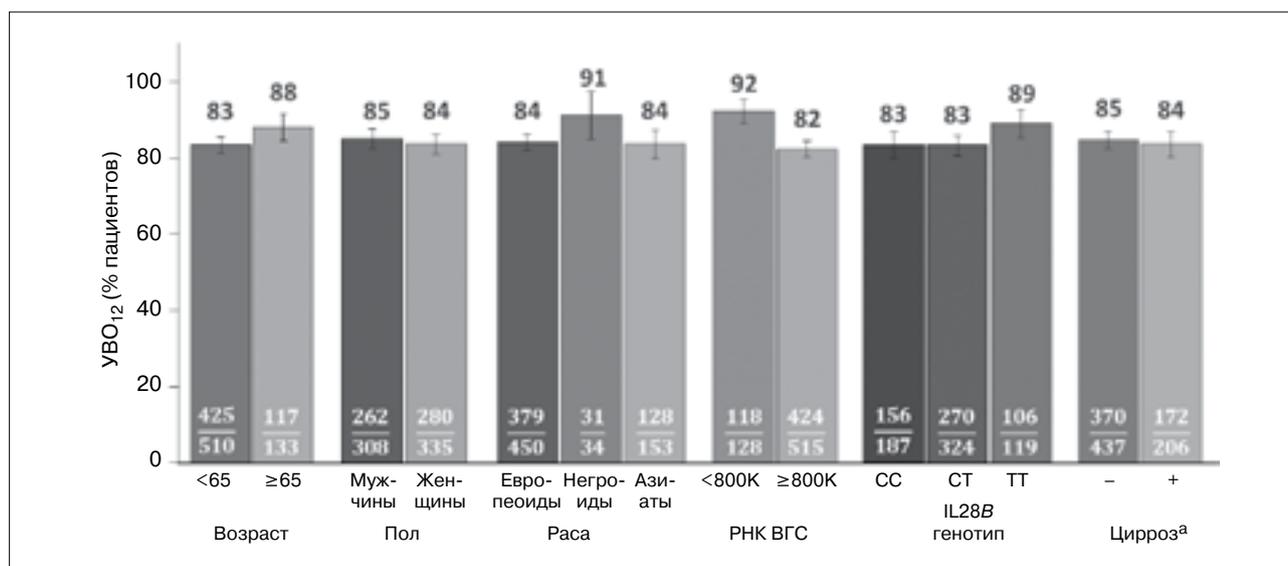


Рис. 2. Вирусологический ответ в зависимости от исходных характеристик в исследовании HALLMARK-DUAL [18]

комбинации софосбувира и симепревира (около 94% УВО) [20], а также даклтасвира и софосбувира (95–100% УВО) [21].

Результаты исследования Па фазы показали, что четырехкомпонентная схема с включением даклтасвира, асунапревира, пегилированного интерферона и рибавирина на 24-недельный срок приводит к достижению УВО более чем у 90% больных с 1-м генотипом, не ответивших ранее на лечение [22].

Эти данные получили подтверждение в исследовании III фазы HALLMARK-QUAD, оценивавшего УВО на 12-й неделе после завершения терапии пегилированным интерфероном, рибавирином, даклтасвиром и асунапревиром среди пациентов с 1-м и 4-м генотипами, не ответивших на предыдущее лечение стандартной схемой [23]. Длительность квадротерапии составляла 24 недели. Частота УВО достигала 93% у пациентов с 1-м генотипом и 100% у больных с 4-м генотипом. При этом УВО чаще регистрировался у обследуемых с 1b генотипом по сравнению с 1a (98,9 и 86,9% соответственно), что представляет особый интерес для российской популяции в связи с преобладанием 1b генотипа. Пол, возраст, генотип по IL28B и наличие цирроза печени не оказывали значимого влияния на успех лечения. Частота УВО была аналогичной среди пациентов с нулевым или частичным ответом на ранее проводившуюся стандартную терапию.

Недавно опубликованы результаты мультицентрового исследования комбинации даклтасвира и софосбувира в группах пациентов с 1–3-м генотипами, как не получавших ранее лечения, так и с опытом противовирусной терапии [21].

Применялись различные режимы (софосбувир + даклтасвир с рибавирином или без него), продолжительность терапии варьировала от 12 до 24 недель. К удивлению исследователей, 98% из 126 ранее не леченных больных с 1-м генотипом и 98% из 41 больного, не ответивших до этого на лечение с включением ингибиторов протеазы, достигли УВО через 12 недель после окончания 24-недельного курса. Среди пациентов с 2-м и 3-м генотипами УВО регистрировался в 92 и 89% случаев соответственно. Более того, УВО остается таким же высоким, достигая почти 100%, и в случае сокращения продолжительности лечения до 12 недель у больных с 1-м генотипом, ранее не леченных.

Известно, что ожидается одобрение комбинации даклтасвира и софосбувира в США в качестве одной из возможных схем терапии больных с 3-м генотипом. Прошение об одобрении данной схемы было продиктовано результатами исследования III фазы ALLY-3, продемонстрировавшего высокую частоту УВО на 12-й неделе после окончания терапии: 90% у пациентов, не получавших ранее лечение, и 86% у больных с неудачным опытом противовирусной терапии. УВО регистрировался чаще (96%) у обследуемых с 3-м генотипом без цирроза печени независимо от опыта лечения [24].

Согласно рекомендациям EASL от 2015 г., комбинация даклтасвира и софосбувира может назначаться больным без цирроза с генотипами 1–6, как не леченным ранее, так и получавшим стандартную терапию в течение 12 недель. У лиц с компенсированным циррозом такая комбинация должна применяться в сочетании с рибавирином

Безопасность терапии даклтасвиром (DCV) + асунапревиром (ASV), у пациентов, ранее не получавших терапию, по сравнению с плацебо (12 недель – двойной слепой период) в исследовании HALLMARK-DUAL [17]

Показатель	DCV + ASV (n=205)*	Плацебо (n=102)	Различие с плацебо (95% ДИ)
Серьезные НЯ	7 (3)	1 (1)	Нет данных
НЯ, приведшие к прекращению терапии	3 (1)	0	–
Частые НЯ (≥10%):			
головная боль	42 (20)	17 (17)	–
слабость	35 (17)	18 (18)	–
тошнота	23 (11)	12 (12)	–
диарея	22 (11)	10 (10)	–
Лабораторные отклонения 3/4-й степени:			
гемоглобин (<90 г/л)	0	1 (1,0)	–1,0 (–2,9;0,9)
нейтрофилы (<0,75×10 <sup>9</sup> кл/л)	2 (1,0)	1 (1,0)	0 (–2,3;2,4)
АлАТ (>5×ВГН)	4 (2,0)	2 (2,0)	0 (–3,3;3,3)
АсАТ (>5×ВГН)	3 (1,5)	1 (1,0)	0,5 (–2,0;3,0)
общий билирубин (>2,5×ВГН)	0	1 (1,0)	–1,0 (–2,9;0,9)

\*n=203 для нарушений в лабораторных тестах 3/4-й степени по причине исключения 2 пациентов, которые выбыли из исследования до выполнения первого теста.

НЯ – нежелательные явления, ВГН – верхняя граница нормы.

(12 недель) или без рибавирина (24 недели) при 1-м, 4-м, 5-м и 6-м генотипах, в сочетании с рибавирином (24 недели) при 3-м генотипе и без рибавирина (12 недель) при 2-м генотипе [25].

Препарат даклатасвир показал высокую эффективность и в составе безинтерферновой схемы с включением асунапревира и беклабувира у не получавших лечения пациентов с 1-м генотипом без цирроза [26]. Беклабувир (Beclabuvir, BMS-791325, компания-производитель «Bristol-Myers Squibb») — нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B. У 92% пациентов (61 из 66) удалось достичь УВО на 12-й неделе после лечения, при этом частота УВО была одинаковой в группах с разной продолжительностью терапии — 12 или 24 недели. Данная комбинация представляет клинический интерес как безинтерферновая схема с короткой длительностью лечения; продолжаются исследования этого режима при 1b генотипе, а также в «трудных» категориях больных.

### Обзор безопасности

Даклатасвир обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Это было продемонстрировано в рамках клинических исследований на более чем 5500 пациентов, получавших препарат в режиме как монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием. Профиль безопасности даклатасвира при совместном применении с пегилированным интерфероном/рибавирином, проанализированный на 1100 пациентах, был аналогичен профилю безопасности режима пегилированный интерферон/рибавирин [27]. Не требуется изменения дозы для пациентов с циррозом классов В и С.

Наглядно профиль безопасности даклатасвира был продемонстрирован в исследовании HALLMARK-DUAL, где *нежелательные явления* (НЯ) при использовании двойной терапии (даклатасвир + асунапревир) были проанализированы в сравнении с группой, получавшей плацебо на протяжении 12 недель [17] — см. таблицу. Серьезные побочные эффекты были

зарегистрированы у 6% пациентов с примерно одинаковым распределением по группам. Всего 2% больных прервали терапию в связи с развитием нежелательных явлений, которые по большей части были представлены обратимым повышением активности сывороточных трансаминаз. Самыми частыми побочными действиями в группе обследованных пациентов были слабость, головная боль, тошнота и диарея. Следует акцентировать внимание на том, что частота нежелательных явлений и лабораторных отклонений 3/4-й степени в группе, получавшей даклатасвир + асунапревир, была низкой и сопоставимой с таковой в группе плацебо.

### Заключение

В настоящее время во всем мире большое значение придается разработке и внедрению препаратов, обладающих прямым противовирусным действием. Эти препараты способны индуцировать высокую частоту УВО среди разных категорий больных и лишены значительного числа побочных эффектов.

Даклатасвир — первый препарат из группы ингибиторов NS5A, который показал высокую потенциальную противовирусную активность в отношении всех генотипов и клиническую эффективность как у не леченных ранее больных, так и у пациентов с неудачным опытом лечения. Даклатасвир может успешно применяться у этих больных в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином или другими препаратами, обладающими прямым противовирусным действием.

Большие надежды в лечении пациентов с хронической HCV-инфекцией, в том числе в категории «трудных» для терапии больных (лица, страдающие циррозом печени, пациенты, не ответившие на предыдущее лечение) возлагаются на комбинацию даклатасвира с асунапревиром или софосбувиром. В этом аспекте представляет особый клинический интерес предстоящая в ближайшее время регистрация в России комбинации даклатасвира и асунапревира.

### Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(6):4-10.
1. *Ivashkin V.T.* Immune system and liver damages at chronic hepatitis B and C. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(6):4-10.
2. *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347(13):975-82.
3. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358(9286):958-65.
4. *Lisa C. Casey, William M. Lee.* Hepatitis C Virus Therapy Update 2013. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29(3):243-9.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2014.
5. Guidelines on diagnostics and treatment of hepatitis C in adults, Ministry of Health of the Russian Federation. М., 2014.
6. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364(25):2405-16.

7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения хронического гепатита С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):36-44.
7. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O. Modern modes of treatment of chronic hepatitis C. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):36-44.
8. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H., et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 365(11):1014-24.
9. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1207-17.
10. Poordad F., McCone J.Jr., Bacon B.R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1195-206.
11. Manns M., Marcellin P., Poordad F.P.F., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. J Hepatol 2013; 58(Suppl. 1):568.
12. Gao M., Nettles R.E., Belem A., Snyder L.B., Nguyen V.N., Fridell R.A., et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. Nature 2010; 465:96-100.
13. McGovern D.R., Masaki T., Ping L.F., et al. Kinetic analyses of antiviral suppression by NS5A inhibitors reveal early and potent inhibition of viral assembly and release of infectious virus. Hepatology 2013; 58(Suppl. 1):246.
14. [http://www.drugs.com/nda/daclatasvir\\_150312.html](http://www.drugs.com/nda/daclatasvir_150312.html)
15. Hézode C., Hirschfield G.M., Ghesquiere W., Sievert W., Rodriguez-Torres M., Shafran S.D., et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012; 56(Suppl. 1):553-4.
16. McPhee F., Sheaffer A.K., Friberg J., et al. Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032). Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5387-96.
17. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Cheng-Yuan Peng, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014; 384:1597-605.
18. Cornberg M., Razavi H.A., Alberti A., et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int 2011; 31(Suppl. 2):30-60.
19. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K., et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014; 59:2083-91.
20. Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R., Rodriguez-Torres M., Younossi Z.M., Corregidor A., et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve, patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014; doi:10.1016/S0140-6736(14)61036-9.
21. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I., et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014; 370:211-21.
22. Lok A.S., Gardiner D.F., Hézode C., Lawitz E.J., Bourlière M., Everson G.T., et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without Peg IFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. J Hepatol 2014; 60(3):490-9. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.019.
23. Jensen D., Sherman K.E., Hézode C., Pol S., Zeuzem S., de Ledinghen V., et al. on behalf of the HALLMARK-QUAD Study Team. Daclatasvir and asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in HCV genotype 1 or 4 non-responders. J Hepatol (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.018>
24. David R. Nelson, James N. Cooper, Jacob P. Lalezari, Eric Lawitz, Paul J. Pockros, Norman Gitlin, et al. On behalf of the ALLY-3 Study Team University. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. doi:10.1002/hep.27726].
25. L recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
26. Gregory T. Everson, Karen D. Sims, Maribel Rodriguez-Torres, Christophe Hézode, Eric Lawitz, Marc Bourlière, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. Gastroenterology 2014; 146:420-9.
27. Jacobson I., Dimitrova D., Hughes E., et al. Safety profile of daclatasvir in combination with peginterferon alfa and ribavirin in 1100 patients with chronic HCV infection treated in phase 2 studies [abstract 1203]. J Hepatol 2013; 58(Suppl. 1):489.

# Перспективы создания аутологичных гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности

М.Н. Евсеева<sup>1</sup>, А.Ф. Шептулина<sup>2</sup>, Ю.П. Рубцов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>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

## The perspectives of autologous hepatocytes generation for the treatment of liver failure

M.N. Evseeva<sup>1</sup>, A.F. Sheptulina<sup>2</sup>, Yu.P. Rubtsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Biochemistry and Molecular Medicine Department, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

<sup>2</sup> 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.** Проанализировать основные клеточные источники получения гепатоцитов для создания искусственной печени, описать ключевые особенности каждого из подходов, рассмотреть их достоинства и недостатки.

**Основные положения.** Пересадка искусственной печени могла бы стать альтернативой традиционной трансплантации. Для создания искусственной печени необходимы специализированные клетки. К настоящему времени предоставлено несколько источников получения гепатоцитоподобных клеток. В обзоре также рассмотрены альтернативные подходы к лечению печеночной недостаточности: ингибирование процесса эпителиально-мезенхимной

**The aim of the review.** To analyze the main cell-based sources of hepatocyte for artificial liver generation, to describe the key features of each approach, to discuss benefits and shortcomings.

**Summary.** Artificial liver transplantation could be an alternative for traditional transplantation. For the artificial liver generation specialized cells are required. So far several sources of hepatocyte-like cells generation are known. This review presents alternative approaches for liver failure treatment: inhibition of epithelial-mesenchymal transformation, e.g. by induction of proliferation (gene therapy with HGF), and by influence on immune imbalance (T-regulatory lymphocytes application).

**Евсеева Мария Николаевна** – аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: mr.urfin-juice@yandex.ru; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1. Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Evseeva Mariia N.** – post-graduate, Biochemistry and Molecular Medicine Department, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. Contact information: mr.urfin-juice@yandex.ru, Russia 119192, Moscow, Lomonosovsky av., 27, bld.1.

**Шептулина Анна Фароковна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Sheptulina Anna F.** – post-graduate, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology.

**Рубцов Юрий Петрович** – доцент, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры биохимии и молекулярной медицины ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: yrubtsov@gmail.com; 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1. Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

**Rubtsov Yury P.** – assistant professor, senior scientist, Biochemistry and Molecular Medicine Deptment, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University. Contact information: yrubtsov@gmail.com; 119192, Moscow, Lomonosovsky av. 27, bld. 1.

трансформации, например, за счет индукции пролиферации (генно-терапевтические конструкции на основе HGF), воздействия на дисбаланс со стороны иммунной системы (применение Т-регуляторных лимфоцитов).

**Заключение.** Анализ основных источников аутологичных гепатоцитов позволит определить приоритетные направления будущих исследований, а также выработать дальнейшие шаги для прогресса в лечении печеночной недостаточности.

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, фиброз печени, аутологичные гепатоциты, индуцированные плюрипотентные клетки, мезенхимные стромальные клетки.

На сегодняшний день единственным способом лечения недостаточности органа является его пересадка. Печеночная недостаточность может быть исходом вирусных и аутоиммунных гепатитов, наследственных заболеваний, интоксикаций. Трансплантация печени в России осуществляется с 1990 г., однако количество операций еще невелико. Например, в 2010 г. в России было проведено 1380 трансплантаций, для сравнения, в США — 6320 [1].

Вместе с тем даже в случае успешно проведенной операции продолжительность жизни пациента ниже, чем средняя продолжительность жизни в популяции. Это обусловлено пожизненным приемом иммуносупрессивных препаратов, направленных на подавление реакции отторжения.

Таким образом, недостаток донорских органов и снижение продолжительности жизни реципиентов после операции являются на сегодняшний день неразрешенными проблемами.

Одним из возможных путей их решения может стать создание искусственной печени [2]. Существует несколько подходов к реализации данного подхода, например 3D-биопринтирование [3] или использование техник децеллюляризации [2] для создания соединительнотканного каркаса. Как в первом, так и во втором случае важным вопросом становится источник получения специализированных клеток.

В качестве источника получения функциональных клеток печени могут выступать *эмбриональные стволовые клетки* (ЭСК), *мезенхимные стромальные клетки* (МСК) взрослого организма, *стволовые клетки печени* (СКП)-предшественники гепатоцитов, гепатоциты, полученные методом прямого репрограммирования, *индуцированные плюрипотентные стволовые клетки* (ИПСК).

**Цель** настоящего обзора — проанализировать основные способы получения гепатоцитов (см. рисунок).

**Conclusion.** Evaluation of the main sources of autologous hepatocytes would provide insights into priority directions of future studies, and lead to progress in liver failure treatment.

**Key words:** liver failure, liver fibrosis, autologous hepatocytes, induced pluripotent cells, mesenchymal stromal cells.\*

\*Резюме на английском языке опубликовано в авторской редакции.

### Получение гепатоцитов из эмбриональных стволовых клеток

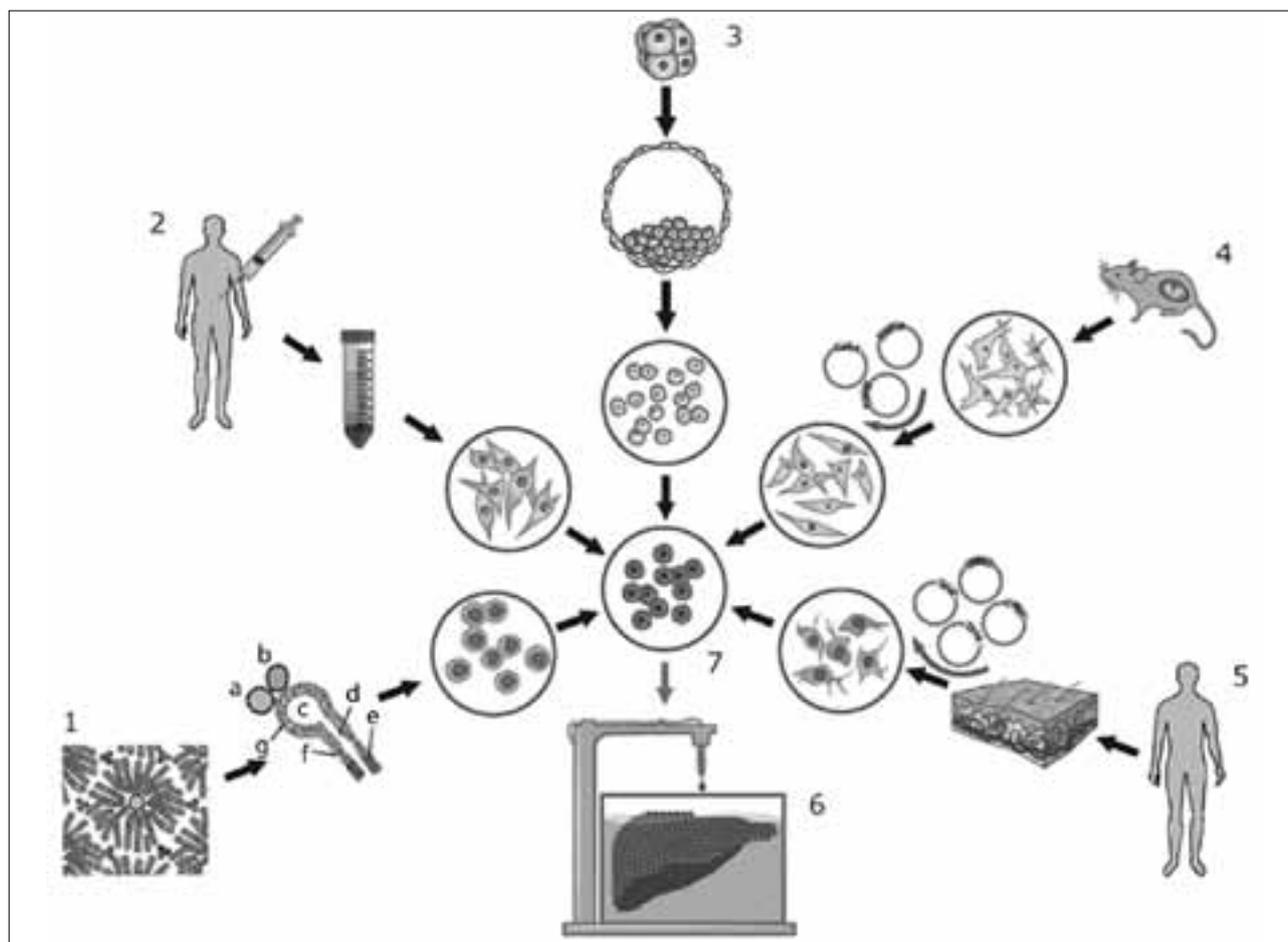
Эмбриональные стволовые клетки — плюрипотентные клетки внутренней зародышевой массы эмбриона на предимплантационной стадии: эти клетки обладают способностью к самообновлению, что позволяет им почти неограниченно делиться. ЭСК можно направленно дифференцировать в клетки трех зародышевых листков [4].

Успешную дифференцировку эмбриональных стволовых клеток человека и мыши в *гепатоцитоподобные клетки* (ГПК) удалось осуществить в нескольких лабораториях [5, 6]. Общая стратегия заключается в последовательном добавлении факторов роста и цитокинов, которые, согласно данным по эмбриогенезу, играют ключевую роль в дифференцировке печени [7].

Например, для формирования эндодермы из эмбриональных клеток необходимо добавление активина А [8]. Для дальнейшей дифференцировки эндодермы в гепатоцитарном направлении используют комбинацию *костных морфогенетических белков* (BMP), *фактора роста фибробластов* (FGF) и активина А. Для достижения созревания дифференцированных клеток в культуральную среду добавляют *фактор роста гепатоцитов* (HGF), *онкостатин М* (OSM) и *дексаметазон* (Dex) [5–10].

Полученные гепатоцитоподобные клетки по морфологии сходны с эпителиальными и экспрессируют характерный набор генов: альбумин, тромбин-антитромбиновый комплекс и цитохром P-450. Кроме того, им свойственны функциональные характеристики гепатоцитов: накопление гликогена, секреция альбумина, синтез мочевины, захват индоцианина зеленого, индуцибельная активность СYP.

Между тем применение ЭСК до сих пор ограничено в связи с их выраженной иммуногенностью и опасениями этического характера.



#### Основные способы получения гепатоцитов

1 — собственные стволовые клетки печени расположены в области каналов Геринга. а — печеночная артерия, б — портальная вена, с — внутридольевой желчный проток, d — желчный каналец, e — гепатоциты, f — стволовые клетки печени, g — холангиоциты; 2 — получение аутологических гепатоцитов из мезенхимных стромальных клеток жировой ткани. Подкожную жировую клетчатку извлекают с помощью резекции или липоаспирации. Полученную жировую ткань подвергают ферментативной обработке, центрифугируют и высевают на культуральный пластик. Затем с помощью проточной цитометрии сортируют прикрепившиеся клетки и выделяют популяцию мезенхимных клеток; 3 — получение гепатоцитов из эмбриональных стволовых клеток. Выделяют клетки внутренней зародышевой массы эмбриона и культивируют их на пластике без добавления сыворотки. На первом этапе производят индукцию энтодермы с помощью активина А, на втором — дифференцировку в гепатоцитарном направлении; 4 — метод прямого репрограммирования: впервые продемонстрирован на *мышинных эмбриональных фибробластах* (МЭФ). После выделения МЭФ трансдуцируют вирусными конструкциями, несущими ключевые гены гепатоцитарной дифференцировки (GATA4, HNF1a, Foxa3). Через 10–14 дней клетки приобретают морфологические и функциональные характеристики гепатоцитов; 5 — метод прямого репрограммирования: фибробласты кожи трансдуцируют вирусными конструкциями, несущими гены плюрипотентности (Sox2, Oct4, Klf4, c-Myc). Полученные плюрипотентные клетки дифференцируют в гепатоциты по аналогии с эмбриональными стволовыми клетками. Аутологичные гепатоциты (7) можно использовать для создания искусственной печени, например, с помощью биопринтинга (6)

#### Получение гепатоцитов из мезенхимных стромальных клеток

Мезенхимные стромальные клетки представляют собой мультипотентные клетки, которые обнаруживают в костном мозге, пупочном канатике, жировой ткани, плаценте, мышцах и др. В ряде исследований показана способность МСК взрослого человека под действием определенных факторов принимать *in vitro* фенотип гепатоцитоподобных клеток. В настоящем обзоре в качестве потенциальных источников для получения гепатоцитов будут рассмотрены *стромальные клетки*

*костного мозга* (СККМ) и *стромальные клетки жировой ткани* (СКЖТ).

СККМ были открыты и выделены в 1970 г. Фриденштейном [11]. На поверхности СККМ присутствуют маркеры CD44, CD73, CD90, CD105, CD166, CD49e, CD51, CD54, CD59, CD71, в то же время окрашивание антителами не позволяет обнаружить молекулы CD34, CD45, CD14, CD79. СККМ принято считать стволовыми клетками взрослого организма, поскольку они могут делиться в недифференцированном состоянии и, в соответствующих условиях культивирования, приобретать фенотип адипо-, хондро-, остеоцитов

и др. [12]. Впервые возможность СККМ приобретать фенотип ГПК была продемонстрирована K.D. Lee и соавт. [13]: при культивировании СККМ в среде с добавлением FGF4 и HGF на 7-й день отмечалось повышение экспрессии HNF3b, GATA4, СК19, транзитрина и альфафетопротейна. Кроме того, данные клетки обладали рядом функциональных свойств, характерных для гепатоцитов: они секретируют мочевину, альбумин, экспрессировали мРНК P-450, запасали гликоген и захватывали липопротеины низкой плотности (ЛПНП).

Учитывая, что дифференцировка гепатоцитов *in vivo* происходит в трехмерных условиях, в ряде статей описано получение трехмерных каркасов, сконструированных для моделирования более естественных условий дифференцировки. Стоит выделить исследование, в котором для направленной дифференцировки СККМ [15] использовали трехмерные нанопористые каркасы из полиэпсилонкарбоната. СККМ успешно адгезировали на каркасе, отмечалась их активная пролиферация. Деление клеток сопровождалось экспрессией специфических для гепатоцитарной дифференцировки мРНК (альбумин, альфафетопротейн, СК18, СК19 и цитохром P-450). Сходные результаты получены и при использовании нанопористого другого состава [16]. Отличительной особенностью трехмерного культивирования является продолжительное непрерывное ведение культуры.

При направленной дифференцировке СККМ в гепатоциты существенную роль играют некоторые сигнальные пути. Так, например, для ранней стадии сокультивирования СККМ с гепатоцитами характерна экспрессия генов Notch-1 и Jagged-1 [16].

Talens–Visconti и соавт. [18] провели исследование, в котором сравнивали эффективность дифференцировки в гепатоцитарном направлении СККМ и СКЖТ. В результате авторам удалось показать, что оба типа клеток сопоставимы по способности к дифференцировке в ГПК. Кроме того, в данном исследовании была впервые продемонстрирована способность дифференцированных СКЖТ экспрессировать CYP2E1 и CYP3A4.

### Стромальные клетки жировой ткани

СКЖТ представляют собой популяцию клеток, выделенную из жировой ткани и обладающую характеристиками стволовых клеток: способностью к самообновлению и дифференцировке в другие типы клеток.

Стромальные клетки жировой ткани являются доступным и удобным альтернативным источником получения гепатоцитов [19, 20]. Впервые возможность получения гепатоцитоподобных клеток из СКЖТ была показана M.J. Seo и соавт. [20]. Для направленной дифференцировки авторы использовали HGF, OSM и диметилсульфок-

сид (DMSO). Функциональные характеристики полученных клеток включали экспрессию мРНК альбумина, альфафетопротейна, СК18 и СК19, захват ЛПНП и синтез мочевины. Чтобы провести функциональную характеристику гепатоцитоподобных клеток *in vivo*, в исследовании создали модель печеночной недостаточности у NOD/SCID мышей, индуцированную CCl<sub>4</sub>. В хвостовую вену вводили дифференцированные СКЖТ. По данным иммуногистохимии на 10-й день введенные клетки синтезировали альбумин и были локализованы в печени.

В другом исследовании [21] для направленной дифференцировки СКЖТ использовали CD105+ (эндоглин) клетки. Индукцию гепатоцитарной дифференцировки производили добавлением коктейля факторов *гепатоцитарной дифференцировки* (HIFC): HGF, FGF1 и FGF4. После этого культивирование продолжали в среде с добавлением онкостатина М и дексаметазона. В течение 3 нед гепатоцитарной индукции отмечали морфологические изменения СКЖТ: клетки изменили вытянутую, уплощенную веретеновидную форму на округлую эпителиальную, появились плотные межклеточные контакты, стали видимыми желчные протоки. В последующие две недели происходило созревание ГПК. За это время существенно увеличилось количество клеток, захватывающих ЛПНП. Важной оценкой функциональных свойств полученных гепатоцитоподобных клеток стала их трансплантация мышам с CCl<sub>4</sub>-индуцированным поражением печени, при этом наблюдалось улучшение ряда функций печени — снижение уровня аммиака и аланинаминотрансферазы в периферической крови.

В недавней публикации H. Okuga и соавт. [22] для индукции гепатоцитарной дифференцировки СКЖТ применяли метод флотирующих культур — культивирование клеток на чашках со слабым прикреплением, при использовании которого клетки образовывали кластеры. Функциональные характеристики полученных гепатоцитов оценивали как *in vitro*, так и *in vivo*. Например, уровень мРНК ALB, AFP, G6Pase, CYP3A7 и CYP3A4 дифференцированных СКЖТ был сопоставим с уровнем мРНК первичных гепатоцитов (в отличие от прочих исследований, где значения для дифференцированных клеток были существенно ниже, чем в контроле). Полученные клетки вводили мышам с CCl<sub>4</sub>-индуцированным поражением печени. Чтобы избежать слияния клеток, дифференцированные СКЖТ пересаживали под капсулу почки. Согласно данным гистологического исследования, клетки прижились под капсулой и синтезировали альбумин (иммуногистохимия). После пересадки было отмечено существенное по сравнению с контролем снижение уровня билирубина в крови. Это снижение было обратно пропорционально уровню мРНК MRP2 (транспортер

билирубина, белок множественной устойчивости к лекарствам 2).

### Стволовые клетки печени

В нормальных условиях обновление гепатоцитов не выражено, в этом случае только 0,01% клеток вступают в митоз [23, 24]. В случае повреждения клетки печени начинают активно делиться: после удаления  $\frac{2}{3}$  печени у грызунов орган полностью восстанавливает свою массу через 1–2 нед. Гепатоциты обладают очень высокой способностью к самообновлению [23, 24] и могут производить более чем 80 удвоений [25, 26]. Пролиферация гепатоцитов продолжается до тех пор, пока не будет достигнута исходная масса органа [23, 24, 27, 28].

В ряде случаев регенеративного потенциала гепатоцитов недостаточно либо характер травмы ограничивает их пролиферацию. Тогда в процесс восстановления вовлекаются клетки-предшественники (овальные клетки у грызунов), расположенные в области перехода протокового эпителия в печеночные хорды (каналы Геринга): возникает так называемая протоковая реакция [29, 30].

Экспериментально индуцировать появление овальных клеток можно, если в рацион крыс при низком содержании в нем холина добавлять 2-ацетиламинофлуорин (2-AAF) [30–32], который блокирует пролиферацию гепатоцитов, после чего выполнить частичную гепатэктомию. Однако получить овальные клетки таким способом возможно только у крыс. Для осуществления данной процедуры у мышей применяют рацион с низким содержанием холина с добавлением либо этионина, либо 3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидрохоллидина [33, 34].

Клетки, аналогичные овальным клеткам грызунов, появляются у человека в случае какого-либо патологического процесса (вирусный гепатит, злокачественные новообразования печени и массивная интоксикация лекарственными препаратами). Их наличие в паренхиме здорового органа взрослого организма до сих пор остается под вопросом [35–37].

Однако в недавно опубликованной работе K. Fujiyama и соавт. проследили судьбу клеток, синтезирующих фактор транскрипции Sox9 и расположенных в выстилке желчевыводящих протоков [38]. Исследователи охарактеризовали эти клетки как стволовые клетки печени и предложили отличать их от клеток эпителия по экспрессии фактора транскрипции Foxl1 и специфического маркера CD133 (проминина-1) [39–41].

Интересные данные были получены в исследовании, в ходе которого C. Dogrell и соавт. выяснили, что выделить СКП можно из здоровой печени мыши [42]. Накопленные в последнее время сведения позволяют предположить, что сходные клетки, синтезирующие ЕрСАМ (молекулу кле-

точной адгезии эпителиальных клеток), можно обнаружить в печени взрослого человека [43].

ЕрСАМ-положительные клетки успешно поддерживают в культуре без утраты фенотипа в течение 30 дней. Дифференцировать их в гепатоциты можно применяя стандартный протокол культивирования в присутствии онкостатина М и DMSO. Дифференцированные клетки экспрессируют маркеры гепатоцитарной дифференцировки — глюкозо-6-фосфатазу, тиразинминотрансферазу, карбамоил-фосфатсинтетазу, триптофан-2,3-диоксигеназу [43].

Таким образом, ЕрСАМ+ клетки являются перспективным источником получения аутологичных гепатоцитов. Но возможность получения большого объема аутологичных гепатоцитов из этих клеток вызывает сомнения.

### Получение гепатоцитов методом прямого репрограммирования

Одним из первых упоминаний о методе прямого репрограммирования соматических клеток можно считать работу R.L. Davis: введение кДНК одного гена (MyoD) в фибробласты мыши было достаточно для их репрограммирования в миоциты [44].

Еще один пример успешного прямого репрограммирования — эктопическая экспрессия фактора транскрипции GATA1 в моноцитах. В результате в последних отмечали экспрессию генов эритроидно-мегакариоцитарного ростка [45]. Внесение одного фактора транскрипции, GATA1, было достаточно, чтобы ингибировать экспрессию моноцитарных маркеров [46, 47].

Две независимые группы исследователей предложили репрограммировать фибробласты в гепатоциты напрямую, используя факторы транскрипции гепатоцитарной дифференцировки [48, 49]. После инициирования клеток авторы оценивали изменения уровней экспрессии гепатоцитарных маркеров (альфафетопротеин, альбумин) и выбрали оптимальные для репрограммирования сочетания факторов транскрипции: Hnf4a и Foxa1/2/3 [48]; Gata4, Hnf1a, Foxa3 [50]. Кроме того, для эффективного репрограммирования требовалось инактивировать функцию p19Arf [49]. Полученные методом прямого репрограммирования клетки были названы iHep.

Общим ограничением метода репрограммирования следует считать неполноту дифференцировки полученных клеток. Была продемонстрирована следующая функциональная характеристика клеток iHep: приживление в печени мышей, гомозиготных по Fah<sup>-/-</sup> (модель печеночной недостаточности в отсутствие фермента фумарилацетатгидролазы). В отличие от первичных гепатоцитов степень приживления iHep была невысокой, что сказалось на низкой выживаемости мышей после трансплантации.

Стоит отметить, что введенные клетки после приживления продолжили созревание, поскольку обнаруживалось прекращение экспрессии маркера ранней дифференцировки альфафетопротеина [49]. После удаления внесенных факторов репрограммирования направленность дифференцировки сохранилась [48, 49].

### Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Введение четырех факторов транскрипции — Sox2, Oct4, Klf4, c-Myc — позволяет превратить часть соматических клеток в плюрипотентные. Метод предложен в 2006 г. К. Takahashi и S. Yamanaka [50]. Недостатком метода является низкий выход плюрипотентных клеток. В недавно опубликованной работе A. Soufi и соавт. предложены способы повышения эффективности репрограммирования до 80–100% [51]. При этом авторы подчеркивают зависимость эффективности от эпигенетической модификации гистонов. Полученные плюрипотентные клетки можно направленно дифференцировать. К настоящему моменту предложено несколько способов получения гепатоцитов из ИПСК [52, 53].

Большинство протоколов направлено на этапное моделирование гепатоцитарной дифференцировки с применением активина А для индукции эндодермы и онкостатина М и DMSO для созревания гепатоцитов.

Применение ИПСК имеет серьезные ограничения. Наиболее значимое из них — неполная дифференцировка и, как следствие, возможное присутствие плюрипотентных клеток в итоговой популяции клеток. Введение указанной смеси клеток *in vivo* может привести к развитию опухолей — тератом. Детальное изучение ИПСК и разработка способов, которые помогут избавиться от недифференцированных клеток в результирующей популяции позволят решить эту проблему в будущем.

### Заключение

Каждый из описанных выше подходов к получению гепатоцитов имеет ряд преимуществ и ограничений.

Многообещающим является использование стволовых клеток печени — полученные гепатоциты аутологичны, нет необходимости вносить векторные конструкции, а значит, снижен риск мутагенеза и злокачественной трансформации. Вместе с тем вызывает сомнение возможность получить специализированные клетки в требуемом объеме в связи с тем, что резидентные стволовые клетки имеют ограниченный потенциал делений.

Использование эмбриональных стволовых клеток удобно, так как дает возможность получить

достаточное количество гепатоцитов. Кроме того, поскольку эмбриональные клетки плюрипотентны, то несложно осуществить их направленную дифференцировку в клетки — производные эндодермы. Основные ограничения этого подхода — соображения этического характера и высокая иммуногенность ЭСК.

Преимуществом ИПСК является получение аутологичных клеток высокой степени дифференцировки. К числу недостатков относят следующие: эффективность процесса дифференцировки невысока, трансплантация примеси недифференцированных клеток опасна возникновением тератом — большое значение имеет отбор полностью дифференцированных клонов.

В последнее время предложены решения представленных выше проблем. Часто цена этого решения — снижение эффективности дифференцировки.

Мезенхимные клетки взрослого организма могут выступать удобной альтернативой выбранным подходам. Они аутологичны, обладают пластичностью при дифференцировке в пределах зародышевого листка, возможно их выделение в большом объеме (стромальные клетки жировой ткани). Ограничением является происхождение этих клеток: из-за существенных эпигенетических различий репрограммировать производные мезенхимы в производные эндодермы затруднительно.

Метод прямого репрограммирования, сохраняя основные преимущества индуцированных плюрипотентных клеток, позволяет обойтись без индукции плюрипотентности. Данное обстоятельство снижает риск возникновения тератокарцином *in vivo*.

Основным недостатком прямого репрограммирования можно считать ограниченное количество делений, а также высокую вероятность неполного соответствия полученных клеток оригиналу.

Таким образом, на сегодняшний момент только метод индуцированной плюрипотентности позволяет «стирать» старый фенотип клеток, что необходимо для достижения максимального подобия с целевыми клетками.

Очевидно, дальнейшее развитие репрограммирования будет связано с оптимизацией метода индуцированной плюрипотентности или будет предложен другой способ контролируемого изменения эпигенетического статуса клетки.

Необходимость получения специализированных клеток печени обусловлена потребностью заменить трансплантацию от донора аутологичной искусственной печенью. Но, возможно, это не единственный подход к лечению.

Известно, что печень обладает высоким регенеративным потенциалом [54]. Однако механизм регенерации в результате хронического повреждения остается не до конца изученным. Представления о восстановительных процессах в печени эволюционировали от гипотезы о нали-

чий какого-то одного наиболее важного участника, обеспечивающего «включение» регенерации, до множества дублирующих друг друга каскадов, действующих по мере необходимости последовательно или одновременно [55–58]. Так, например, ни в одной нокаутной модели ни репликация ДНК, ни клеточная пролиферация полностью не блокируются, т. е. 100% летальности грызунов после гепатэктомии в объеме  $\frac{2}{3}$  достичь не удается. Иными словами, какого-либо ключевого гена, задействованного в процессе регенерации печени, видимо, не существует.

Важно отметить, что тип повреждения определяет будущую картину восстановления. Процесс регенерации печени после гепатэктомии можно обозначить лишь условно, поскольку он идет скорее не за счет деления, а за счет компенсаторного увеличения количества сохранных гепатоцитов. Вероятно, в процессах возмещения гепатоцитов после гепатэктомии и восстановления ткани после некроза паренхимы участвуют разные сигнальные каскады [56, 57]. Восстановление массы печени после гепатэктомии осуществляется за счет репликации существующих гепатоцитов, при этом активации клеток-предшественников не происходит [57].

Иная картина при повреждении галактозамином. В этом случае наблюдается репликация и дифференцировка внутрипеченочных клеток предшественников [58, 59]. Согласно данным М.И. Yovchev и соавт. [60], после воздействия на клетки печени D-галактозамином удалось выделить бипотентные прогениторные клетки печени, которые обладали как эпителиальными, так и мезенхимными характеристиками. Было показано, что эти клетки могут подвергаться *эпителиально-мезенхимной* (ЭМТ) и *мезенхимно-эпителиальной* (МЕТ) трансформации [60, 61].

ЭМТ — процесс утраты клетками эпителиальных и приобретения мезенхимных характеристик (меняются форма клеток и их адгезивные свойства). Обратный процесс обозначается как МЕТ. Именно последний оказывает существенное влияние на успех репрограммирования [62].

Способность к ЭМТ *in vitro* была продемонстрирована для гепатоцитов, холангиоцитов и кле-

ток Ито. Например, первичные гепатоциты печени крыс, выделенные после индукции фиброза с помощью СС14, обладали рядом характеристик мезенхимных клеток [63]. Поскольку гепатоциты могут подвергаться ЭМТ *in vitro*, можно предположить, что в развитии фиброза данный процесс также имеет место.

Учитывая возможную роль ЭМТ в течении фиброза, альтернативным терапевтическим подходом можно считать внесение генетических конструкций для коррекции патологического процесса *in vivo*. Так, ингибирование процесса ЭМТ, сопряженное с «включением» МЕТ, возможно с помощью плазмиды с геном HGF (фактор роста гепатоцитов). В этом случае HGF вводят в печень грызунам методами невирусной доставки [67]. Возможно использование малых интерферирующих РНК к CTGF (фактор роста коллагена) [65].

Лечение поражений печени во многом зависит от этиологии. С недавних пор печень стали все чаще рассматривать как лимфоидный орган. Для нее характерна высокая иммунологическая толерантность. Потеря толерантности может быть причиной развития аутоиммунной патологии — аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит.

*Регуляторные Т-клетки* (T-reg), видимо, играют главенствующую роль в поддержании баланса между иммунотолерантностью и активацией иммунной системы в печени. Показано, что T-reg (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) влияют на патогенез аутоиммунного гепатита [66], поэтому еще одним терапевтическим подходом в лечении аутоиммунного гепатита, возможно, станет модулирование функции T-reg [67].

Авторы статьи выражают благодарность Всеволоду Арсеньевичу Ткачуку и своим близким за помощь и поддержку.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 14-15-00439 «Механизмы развития функциональной гетерогенности мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека».

#### Список литературы

1. Wertheim J.A., Petrowsky H., Saab S., Kupiec-Weglinski J.W., Busuttill R.W. Major challenges limiting liver transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2011; 11(9):1773-84.
2. Pedro M. Baptista, Mohummad M. Siddiqui, Genevieve Lozier, Sergio R. Rodriguez, Anthony Atala, Shay Soker. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid. *Hepatology* 2011; 53(2).
3. Gruene M., Pflaum M., Deiwick A., Koch L., Schlie S., Unger C., Wilhelmi M., Haverich A., Chichkov B.N. Adipogenic differentiation of laser-printed 3D tissue grafts consisting of human adipose-derived stem cells. *Biofabrication* 2011; 3(1).
4. Reubinoff B.E., Pera M.F., Fong C.Y., Trounson A., Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation *in vitro*. *Nat Biotechnol* 2000; 18:399-404.
5. Cai J., Zhao Y., Liu Y., Ye F., Song Z., Qin H., Meng S., Chen Y., Zhou R., Song X., Guo Y., Ding M., Deng H. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional hepatic cells. *Hepatology* 2007; 45(5):1229-39.

6. Duan Y., Catana A., Meng Y., Yamamoto N., He S., Gupta S., Gambhir S.S., Zern M.A. Differentiation and enrichment of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells* 2007; 25(12):3058-68.
7. Snykers S., de Kock J., Rogiers V., Vanhaecke T. *In vitro* differentiation of embryonic and adult stem cells into hepatocytes: state of the art. *Stem Cells* 2009; 27:577-605.
8. D'Amour K.A., Agulnick A.D., Eliazer S., Kelly O.G., Kroon E., Baetge E.E. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol* 2005; 23:1534-41.
9. Kubo A., Shinozaki K., Shannon J.M., Kouskoff V., Kennedy M., Woo S., Fehling H.J., Keller G. Development of definitive endoderm from embryonic stem cells in culture. *Development* 2004; 131:1651-62.
10. Shiraki N., Umeda K., Sakashita N., Takeya M., Kume K., Kume S. Differentiation of mouse and human embryonic stem cells into hepatic lineages. *Genes Cells* 2008; 13(7):731-46.
11. Friedenstein, A. J. P.-S. I., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *The Journal of Embryological Experimental Morphology* 1966; 16:381-90.
12. Liu H., Kim Y., Sharkis S., Marchionni L., Jang Y.Y. *In vivo* liver regeneration potential of human induced pluripotent stem cells from diverse origins. *Sci Transl Med* 2011; 3(82):1-19.
13. Lee K.D., Kuo T.K., Whang-Peng J., Chung Y.F., Lin C.T., Chou S.H., Chen J.R., Chen Y.P., Lee O.K. *In vitro* hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Hepatology* 2004; 40(6):1275-84.
14. Kazemnejad S., Allameh A., Soleimani M., Gharehbaghian A., Mohammadi Y., Amirizadeh N., Jazayeri M. Biochemical and molecular characterization of hepatocyte-like cells derived from human bone marrow mesenchymal stem cells on a novel three-dimensional biocompatible nanofibrous scaffold. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2):278-87.
15. Lin N., Lin J., Bo L., Weidong P., Chen S., Xu R. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells in an alginate scaffold. *Cell Prolif* 2010; 43(5):427-34.
16. Okumoto K., Saito T., Hattori E., Ito J.I., Adachi T., Takeda T., Sugahara K., Watanabe H., Saito K., Togashi H., Kawata S. Differentiation of bone marrow cells into cells that express liver-specific genes *in vitro*: implication of the Notch signals in differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304(4):691-5.
17. Taléns-Visconti R., Bonora A., Jover R., Mirabet V., Carbonell F., Castell J.V., Gomez-Lech M.J. Hepatogenic differentiation of human mesenchymal stem cells from adipose tissue in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *World J Gastroenterol* 2006; 12(36):5834-45.
18. Aurich I., Mueller L.P., Aurich H., Luetzkendorf J., Tisljar K., Dollinger M.M., Schormann W., Walldorf J., Hengstler J.G., Fleig W.E., Christ B. Functional integration of hepatocytes derived from human mesenchymal stem cells into mouse livers. *Gut* 2007; 56(3):405-15.
19. Banas A., Teratani T., Yamamoto Y., Tokuhara M., Takeshita F., Osaki M., Kawamata M., Kato T., Okochi H., Ochiya T. IFATS series: *in vivo* therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells (at-mescs) after transplantation into mice with liver injury. *Stem Cells* 2008; 26(10):2705-12.
20. Seo M.J., Suh S.Y., Bae Y.C., Jung J.S. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(1):258-64.
21. Koniaris L.G., McKillop I.H., Schwartz S.I., Zimmers T.A. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003; 197:634-59.
22. Okura H., Komoda H., Saga A., Kakuta-Yamamoto A., Hamada Y., Fumimoto Y., Lee C.M., Ichinose A., Sawa Y., Matsuyama A. Properties of hepatocyte-like cell clusters from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part C Methods* 2010; 16(4):761-70.
23. Fausto N., Campbell J.S. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003; 120(1):117-30.
24. Riehle K.J., Dan Y.Y., Campbell J.S., Fausto N. New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(Suppl. 1):203-12.
25. Overturf K., al-Dhalimy M., Ou C.N., Finegold M., Grompe M. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. *Am J Pathol* 1997; 151(5):1273-80.
26. Michalopoulos G.K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176(1):2-13.
27. Michalopoulos G.K. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007; 213(2):286-300.
28. Alison M.R., Golding M., Sarraf C.E., Edwards R.J., Lalani E.N. Liver damage in the rat induces hepatocyte stem cells from biliary epithelial cells. *Gastroenterology* 1996; 110(11):182-90.
29. Theise N.D., Saxena R., Portmann B.C., Thung S.N., Yee H., Chiriboga L., Kumar A., Crawford J.M. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30:1425-33.
30. Tatematsu M., Ho R.H., Kaku T., Ekem J.K., Farber E. Studies on the proliferation and fate of oval cells in the liver of rats treated with 2-acetylaminofluorene and partial hepatectomy. *Am J Pathol* 1984; 114(3):418-30.
31. Kofman A.V., Morgan G., Kirschenbaum A., Osbeck J., Hussain M., Swenson S., Theise N.D. Dose- and time-dependent oval cell reaction in acetaminophen-induced murine liver injury. *Hepatology* 2005; 41(6):1252-61.
32. Santoni-Rugiu E., Jelnes P., Thorgeirsson S.S., Bisgaard H.C. Progenitor cells in liver regeneration: molecular responses controlling their activation and expansion. *APMIS* 2005; 113(11-12):876-902.
33. Preisegger K.H., Factor V.M., Fuchsbichler A., Stumptner C., Denk H., Thorgeirsson S.S. Atypical ductular proliferation and its inhibition by transforming growth factor beta1 in the 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine mouse model for chronic alcoholic liver disease. *Lab Invest* 1999; 79(2):103-9.
34. Wang X., Foster M., Al-Dhalimy M., Lagasse E., Finegold M., Grompe M. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (Suppl. 1):11881-8.
35. Roskams T., Katoonizadeh A., Komuta M. Hepatic progenitor cells: an update. *Clin Liver Dis* 2010; 14(4):705-18.
36. Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001; 33:738-50.
37. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39:1477-87.
38. Furuyama K., Kawaguchi Y., Akiyama H., Horiguchi M., Kodama S., Kuhara T., Hosokawa S., Elbahrawy A., Soeda T., Koizumi M., Masui T., Kawaguchi M., Takaori K., Doi R., Nishi E., Kakinoki R., Deng J.M., Behringer R.R., Nakamura T., Uemoto S. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nat Genet* 2011; 43(1):34-41.
39. Alison M., Islam S., Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol* 2009; 217(2):282-98.
40. Gouw A.S.H., Clouston A.D., Theise N.D. Ductular reactions in human liver: diversity at the interface. *Hepatology* 2011; 54(5):1853-63.
41. Rountree C.B., Mishra L., Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55(1):298-306.
42. Dorrell C., Erker L., Schug J., Kopp J.L., Canaday P.S., Fox A.J., Smirnova O., Duncan A.W., Finegold M.J., Sander M., Kaestner K.H., Grompe M. Prospective isolation of a bipotential clonogenic liver progenitor cell in adult mice. *Genes Dev* 2011; 25(11):1193-203.

43. Yoon S.M., Gerasimidou D., Kuwahara R., Hytioglou P., Yoo J.E., Park Y.N., Theise N.D. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) marks hepatocytes newly derived from stem/progenitor cells in humans. *Hepatology* 2011; 53(3):964-73.
44. Davis R.L., Weintraub H., Lassar A.B. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell* 1987; 51(6):987-1000.
45. Pevny L., Simon M.C., Robertson E., Klein W.H., Tsai S.F., D'Agati V., Orkin S.H., Costantini F. Erythroid differentiation in chimaeric mice blocked by a targeted mutation in the gene for transcription factor GATA-1. *Nature* 1991; 349:257-60.
46. Visvader J.E., Elefanty A.G., Strasser A., Adams J.M. GATA-1 but not SCL induces megakaryocytic differentiation in an early myeloid line. *EMBO J* 1992; 11(12):4557-64.
47. Kulesa H., Frampton J., Graf T. GATA-1 reprograms avian myelomonocytic cell lines into eosinophils, thrombocytes, and erythroblasts. *Genes Dev* 1995; 9(10):1250-62.
48. Sekiya S., Suzuki A. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. *Nature* 2011; 475(7356):390-3.
49. Huang P., He Z., Ji S., Sun H., Xiang D., Liu C., Hu Y., Wang X., Hui L. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature* 2011; 475(7356):386-9.
50. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4):663-76.
51. Soufi A., Donahue G., Zaret K.S. Nature Facilitators and impediment of the pluripotency reprogramming factors' initial engagement with the genome. *Cell* 2012; 151(5):994-1004.
52. Song Z., Cai J., Liu Y., Zhao D., Yong J., Duo S., Song X., Guo Y., Zhao Y., Qin H., Yin X., Wu C., Che J., Lu S., Ding M., Deng H. Efficient generation of hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. *Cell Res* 2009; 19(11):1233-42.
53. Si-Tayeb K., Noto F.K., Nagaoka M., Li J., Battle M.A., Duris C., North P.E., Dalton S., Duncan S.A. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cell. *Hepatology* 2010; 51(1):297-305.
54. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration. *Hepatology* 2006; 43(2, Suppl. 1):597-608.
55. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol* 2000; 32:19-31.
56. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration. *Science* 1997; 276:60-6.
57. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:836-847.
58. Lemire J.M., Shiojiri N., Fausto N. Oval cell proliferation and the origin of small hepatocytes in liver injury induced by D-galactosamine. *Am J Pathol* 1991; 139:535-52.
59. Dabeva M.D., Shafritz D.A. Activation, proliferation, and differentiation of progenitor cells into hepatocytes in the D-galactosamine model of liver regeneration. *Am J Pathol* 1993; 143:1606-20.
60. Yovchev M.I., Grozdanov P.N., Zhou H., Racheria H., Guha C., Daveva M.D. Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver. *Hepatology* 2008; 47:636-47.
61. Pagan R., Martin I., Liobera M., Vilaro S. Epithelial-mesenchymal transition of cultured rat neonatal hepatocytes is differentially regulated in response to epidermal growth factor and dimethyl sulfoxide. *Hepatology* 1997; 25(3):598-606.
62. Bedzhov I., Alotaibi H., Basilicata M.F., Ahlborn K., Liszewska E., Brabletz T., Stemmler M.P. Adhesion, but not a specific cadherin code, is indispensable for ES cell and induced pluripotency. *Stem Cell Res* 2013; 11(3):1250-63.
63. Valdes F., Alvarez A.M., Locascio A., Vega S., Herrera B., Fernandez M., et al. The epithelial mesenchymal transition confers resistance to the apoptotic effects of transforming growth factor beta in fetal rat hepatocytes. *Mol Cancer Res* 2002; 1(1):68-78.
64. Zhang S.H., Wen K.M., Wu W., Li W.Y., Zhao J.N. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(6):602-7.
65. Yang D., Gao Y.H., Tan K.B., Zuo Z.X., Yang W.X., Hua X., Li P.J., Zhang Y., Wang G. Inhibition of hepatic fibrosis with artificial microRNA using ultrasound and cationic liposome-bearing microbubbles. *Gene Ther* 2013; 20(12):1140-8.
66. Longhi M.S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Regulatory T cells in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2012; 57(4):932-3.
67. Longhi M.S., Hussain M.J., Kwok W.W., Mieli-Vergani G., Ma Y., Vergani D. Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53(2):536-47.

# Компьютерно-томографические характеристики гемодинамики в узлах гепатоцеллюлярной карциномы зависят от степени гистологической дифференцировки

У.Н. Туманова<sup>1</sup>, Н.И. Яшина<sup>1</sup>, Е.А. Дубова<sup>2</sup>, Г.Г. Кармазановский<sup>1</sup>, А.И. Щеголев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

## Computer-tomography features of hemodynamics in hepatocellular carcinoma foci depend on the stage of histological differentiation

U.N. Tumanova<sup>1</sup>, N.I. Yashina<sup>1</sup>, Ye.A. Dubova<sup>2</sup>, G.G. Karmazanovsky<sup>1</sup>, A.I. Schegolev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vishnevsky institute of surgery of the Russian academy of medical sciences, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal government-financed institution «Kulakov Federal Center on Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель исследования.** Определение компьютерно-томографических (КТ) денситометрических характеристик гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) разной степени гистологической дифференцировки и корреляций в оценке степени васкуляризации при КТ и морфологическом исследовании.

**Материал и методы.** Работа основана на клинико-морфологических сопоставлениях, выполненных у 19 больных (12 мужчин и 7 женщин в возрасте 18–72 лет), страдающих ГЦР без сопутствующего цирроза печени. На дооперационном этапе всем больным проводилась спиральная КТ с болюсным контрастным усилением (по четырем фазам исследования), на основании которой рассчитывали значения артериального и венозного КТ-приростов плотности образования, а также КТ-показатель степени васкуляризации. Морфометрический анализ кровеносных сосудов в ткани ГЦР проводили на иммуногистохимических препаратах, окрашенных CD34 и CD105.

**Результаты.** По данным КТ и результатам иммуногистохимических исследований наиболее васку-

**Aim of investigation.** To define computer-tomography (CT) densitometry features of *hepatocellular carcinoma* (HCC) at different stages of histological differentiation and to correlate CT vascularisation degree to morphological features.

**Material and methods.** The study was based on the clinical and morphological data of 19 patients (12 men and 7 women, aged 18–72 years), with *hepatocellular carcinoma* (HCC) without coexistent liver cirrhosis. At a preoperative stage all patients underwent helical CT with bolus contrast enhancement (four phases study), with estimation of arterial and venous density gain of the lesion and CT-vascularization index. The morphometric analysis of HCC blood vessels was carried out in immunohistochemical specimens stained for CD34 and CD105.

**Results.** According to CT and immunohistochemistry data highly differentiated carcinomas were the most vascularized (hypervascular), while poorly differentiated HCC were the least vascularized. Hemodynamic functionality in moderately-differentiated tumor nodes was significantly higher as compared to well differentiated

Туманова Ульяна Николаевна — младший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского». Контактная информация: u.n.tumanova@gmail.com; 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Tumanova Ulyana N. — junior research associate, department of radiological methods of diagnostics and treatment, Vishnevsky institute of surgery. Contact information: u.n.tumanova@gmail.com; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27

ляризованным (гиперваскулярным) является высокодифференцированный, а наименее васкуляризованным — низкодифференцированный ГЦР. Гемодинамическая функциональность в узлах умереннодифференцированной опухоли значительно выше по сравнению с высокодифференцированной. Низкодифференцированный вариант характеризуется снижением как общего числа сосудов, так и количества новообразованных сосудов, что лежит в основе перехода клеток на анаэробный путь функционирования.

**Заключение.** Снижение гистологической дифференцировки и соответственно повышение степени злокачественности новообразования сочетается с уменьшением суммарной площади артериальных сосудов. Компьютерно-томографические показатели следует использовать в качестве дополнительных критериев степени злокачественности карциномы, а также для оценки эффективности лечения.

**Ключевые слова:** васкуляризация, гемодинамика, гепатоцеллюлярный рак, компьютерная томография, степень дифференцировки.

tumor. The poorly differentiated tumor was characterized by decrease in both total number of blood vessels, and the quantity of neovasculatures that underlies transition of cells to anaerobic way of metabolism.

**Conclusion.** Decrease in histological differentiation grade and concomitant gain of malignant potential of neoplasm is associated to reduction of the total area of arterial blood vessels. Computer - tomography scores should be applied as additional criteria of the tumor malignant potential and for estimation of treatment efficacy as well.

**Key words:** vascularisation, hemodynamics, hepatocellular carcinoma, computer tomography, degree of differentiation.

**Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)** — наиболее частое первичное злокачественное новообразование печени, развивающееся как правило, на фоне цирроза [1]. К сожалению, единственным эффективным методом терапии является только ранняя трансплантация печени, поскольку средняя продолжительность жизни больных после выявления ГЦР составляет в среднем 6–9 мес [2]. Прогноз заболевания и выбор тактики лечения в основном зависят также от размеров первичной опухоли и распространенности метастазов [3, 4]. При этом рост первичного узла и способность к метастазированию определяются степенью дифференцировки клеток и васкуляризацией опухоли [5].

Ведущими методами неинвазивной диагностики и соответственно определения последующей терапии и прогноза ГЦР считаются лучевые методы исследования [2, 6]. Выполнение динамической *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) позволяет получить больше информации об особенностях васкуляризации опухолевого узла по сравнению с обычными методами, а также облегчает дифференциальную диагностику его морфологической принадлежности [7].

**Цель** настоящего исследования состояла в определении компьютерно-томографических денситометрических характеристик ГЦР разной степени гистологической дифференцировки и корреляций в оценке степени васкуляризации при КТ и морфологическом исследовании.

## Материал и методы исследования

Работа основана на клинико-морфологических сопоставлениях у 19 больных (12 мужчин и 7

женщин в возрасте 18–72 лет), оперированных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского по поводу ГЦР без сопутствующего цирроза печени.

На дооперационном этапе всем больным проводилась мультиспиральная КТ с болюсным контрастным усилением на аппаратах «Philips Brilliance 64 СТ». Инъекцию контрастного препарата выполняли двухголовчатым автоматическим иньектором «OptiVantage DH» (Mallinckrodt Inc) со скоростью 4 мл/с. Для запуска сканирования использовался программный пакет «bolus tracking» («погоня за болюсом»). Анализировались четыре фазы: *нативная* (НФ), *артериальная* (АР), *венозная* (ВФ), отсроченная. На полученных КТ-сканах определяли локализацию, размеры, границы и денситометрические показатели образования. Участки ткани опухоли, в которых не наблюдалось изменения картины после введения контрастного вещества, расценивали как области некроза и исключали из последующего анализа.

На основании полученных денситометрических показателей в разные фазы сканирования рассчитывали значения *артериального* (АП) и *венозного* (ВП) КТ-приростов плотности образования. Артериальный прирост определяли как разность КТ-плотностей опухоли в *артериальную* и *нативную фазы*. Венозный прирост рассчитывали как разность КТ-плотностей образования в *артериальную* и *венозную фазы* с учетом *коэффициента разницы концентрации прироста* (КРКП) по печеночной артерии и воротной вене. Отрицательные значения ВП свидетельствовали об отсутствии дополнительного притока крови и соответственно наличии оттока контрастного вещества из новообразования в венозную фазу. В этих случаях раз-

ницу КТ-плотностей в артериальную и венозную фазы расценивали как нулевую.

КРКП рассчитывается как отношение значений степени прироста плотности в аорте в артериальную фазу к значениям прироста плотности в воротной вене в венозную фазу. Использование КРКП позволяет математически нивелировать разницу концентраций контрастного вещества в приносящих кровеносных сосудах (аорте и воротной вене) и соответственно определить истинное значение КТ-показателя васкуляризации опухоли [8].

Компьютерно-томографический показатель степени васкуляризации образования, соответствующий сумме значений АП и ВП, отражает уровень накопления контрастного препарата, поступающего по печеночной артерии и воротной вене, а следовательно, позволяет косвенно судить об общем количестве притекающей крови. Оценка *отсроченной фазы* проводилась с целью идентификации узлов ГЦР, их структуры и включений (соединительная ткань, некроз, кровоизлияние, кальцинаты).

Полученный после резекции операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому анализу. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Степень гистологической дифференцировки определяли согласно рекомендациям ВОЗ по Международной гистологической классификации опухолей печени [9]. У 6 пациентов диагностирован *высокодифференцированный* (ВД), у 9 — *умереннодифференцированный* (УД), у 3 — *низкодифференцированный* (НД) вариант ГЦР.

Морфологическое исследование кровеносных сосудов в ткани опухоли осуществляли на гистологических препаратах путем иммуногистохимического анализа с использованием готовых к употреблению моноклональных мышинных антител к CD34 (клон QBEnd/10), кроличьих поликло-

нальных антител к CD105 и с помощью полимерной системы детекции производства «Spring Bioscience». Предварительную демаскировку антигена проводили путем кипячения образцов в растворе цитратного буфера с pH 6,0, блокирование эндогенной пероксидазы — путем обработки срезов 0,3% раствором перекиси водорода в течение 15 мин. В качестве фонового красителя применяли гематоксилин.

Морфометрический анализ препаратов выполняли при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы «AxioVision» («Carl Zeiss»). При большом увеличении микроскопа ( $\times 400$ ) оценивали количество и площадь сечения кровеносных сосудов с последующим определением морфологического показателя васкуляризации (удельной площади сечения сосудов в поле зрения).

Для статистической обработки результатов применяли программный пакет «Statistica 6.0». Рассчитывали *среднее значение* (M), *стандартное отклонение* (SD), *ошибку среднего* (m). Взаимосвязь параметров изучали при помощи корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции. Силу связи оценивали по 3 степеням: сильная ( $r \geq 0,7$ ), средняя ( $0,3 \leq r < 0,7$ ), слабая ( $r < 0,3$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

При проведении МСКТ установлено, что показатели КТ-плотности ткани опухоли зависят от степени ее гистологической дифференцировки и фазы исследования (табл. 1). Наибольшие значения средней плотности ткани новообразования в нативную фазу наблюдаются при ВД ГЦР (рис. 1). При УД и НД формах рака плотность меньше показателей при ВД варианте на 11,6 и 20,8% соответственно.

Таблица 1

Денситометрические характеристики ткани ГЦР различной степени дифференцировки на разных фазах КТ-исследования (M $\pm$ SD ед. Н)

Параметр	Форма рака		
	ВД	УД	НД
КТ-плотность в НФ	41,3 $\pm$ 9,0	36,5 $\pm$ 4,5	32,7 $\pm$ 12,4
КТ-плотность в АФ	72,3 $\pm$ 21,2	79,3 $\pm$ 20,1	65,3 $\pm$ 5,0
Прирост КТ-плотности в АФ по сравнению с НФ	31,0 $\pm$ 12,9	42,8 $\pm$ 20,0	32,7 $\pm$ 13,0
КТ-плотность в ВФ	86,8 $\pm$ 20,6	85,0 $\pm$ 11,3	62,0 $\pm$ 10,9
Прирост КТ-плотности в ВФ по сравнению с НФ	45,5 $\pm$ 13,2	48,4 $\pm$ 10,3	29,3 $\pm$ 9,2
Прирост КТ-плотности в ВФ по сравнению с АФ	15,3 $\pm$ 11,4	11,2 $\pm$ 9,8	3,3 $\pm$ 3,0
КТ-показатель кровенаполнения	46,3 $\pm$ 11,6	49,2 $\pm$ 20,1	36,0 $\pm$ 11,5
Прирост плотности в ВФ по сравнению с АФ и с учетом КРКП	48,3 $\pm$ 38,7	28,5 $\pm$ 21,7	7,8 $\pm$ 6,9
КТ-показатель васкуляризации	79,3 $\pm$ 34,1	66,5 $\pm$ 19,4	40,5 $\pm$ 9,7

НФ — нативная фаза, АФ — артериальная фаза, ВФ — венозная фаза

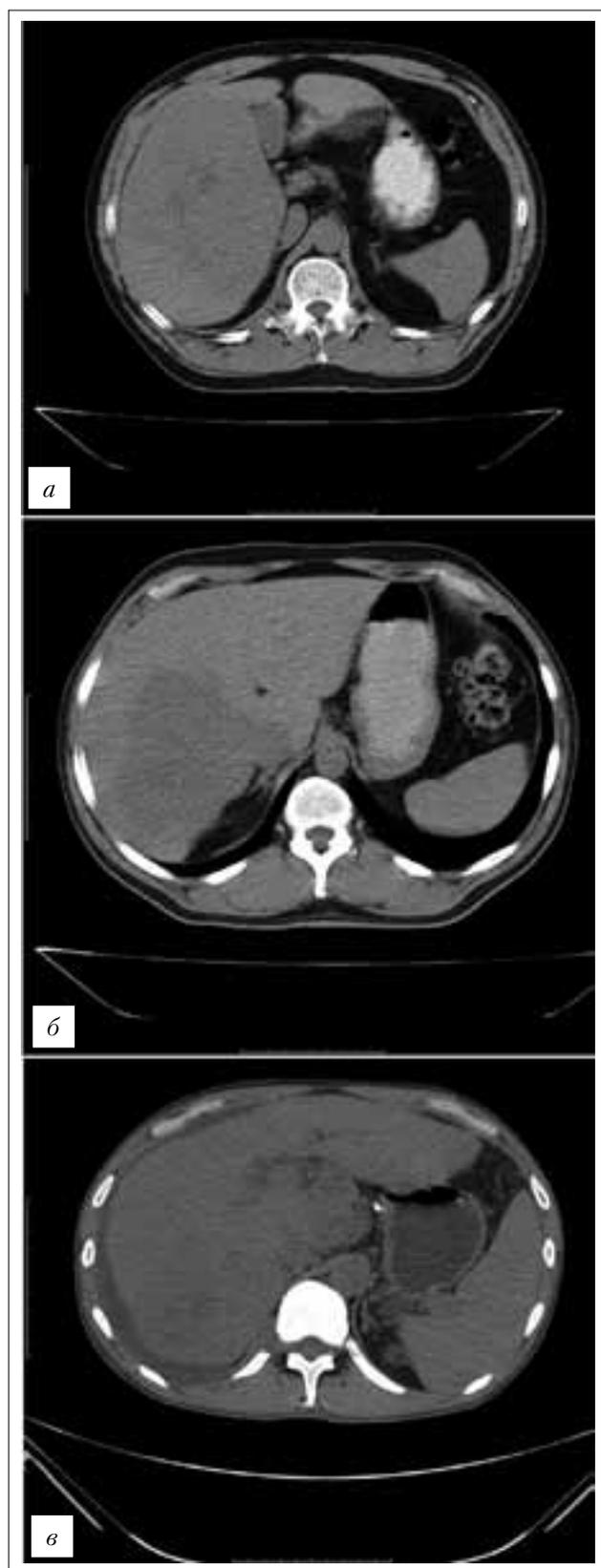


Рис. 1. Компьютерные томограммы: ВД (а), УД (б) и НД (в) варианты ГЦР в нативную фазу

В артериальную фазу МСКТ отмечается повышение плотности опухолевой ткани по сравнению с показателями нативной фазы (рис. 2). Наибольший прирост и наибольшие значения средней КТ-плотности зарегистрированы при УД, наименьшие — при НД ГЦР.

Венозная фаза исследования по сравнению с артериальной характеризуется дальнейшим увеличением КТ-плотности опухолевой ткани при ВД (на 20,1%) и УД (на 7,2%) вариантах и, напротив, незначительным снижением показателей НД рака (на 5,1%,  $p > 0,05$ ) — рис. 3. Вследствие этого максимальные значения КТ-плотности наблюдаются при ВД, а минимальные — при НД ГЦР.

Наибольшие значения прироста КТ-плотности опухолевой ткани в артериальную фазу сканирования по сравнению с нативной фазой установлены при УД ГЦР, превышающие соответствующие показатели при ВД (на 38,1%) и НД (на 30,9%) вариантах. Уровень прироста КТ-плотности ткани в венозную фазу по сравнению с артериальной был меньше, чем в предыдущую фазу. При этом наибольшие значения венозного прироста наблюдаются при ВД ГЦР, превышающие соответствующие показатели при УД форме на 36,6%, а при НД варианте в 4,6 раза ( $p < 0,05$ ).

В результате наибольшие значения КТ-показателя кровенаполнения ткани опухоли зарегистрированы при УД ГЦР, а наиболее низкие — при НД варианте. В свою очередь, наиболее высокие значения КТ-показателя васкуляризации, рассчитанные с учетом КРКП, установлены для ВД варианта ГЦР; УД и НД варианты имеют меньшие значения на 16,1 и 48,9% соответственно.

Данные морфологического исследования степени васкуляризации опухолевой ткани, проведенного путем морфометрии иммуногистохимических препаратов с использованием антител к CD34 и CD105, представлены в табл. 2. Наибольшее количество сосудов, экспрессирующих CD34, отмечается на препаратах ВД ГЦР. При УД и НД формах их количество в ткани на 32,5 и 45,3% соответственно меньше. Максимальные значения средней площади сечения сосудов установлены при НД ГЦР, а минимальные — при УД ГЦР. Однако наибольшие значения суммарной площади сосудов в поле зрения, так называемая степень васкуляризации, характерны для ВД рака. Минимальная степень васкуляризации наблюдается при НД форме.

При иммуногистохимической реакции с антителами к CD105 в опухолевой ткани, независимо от степени ее гистологической дифференцировки, выявляется меньшее количество кровеносных сосудов по сравнению с CD34 позитивными сосудами. Однако зависимость их от степени гистологической дифференцировки в целом аналогична. Наибольшие значения средней площади CD105 позитивных сосудов отмечаются при НД ГЦР

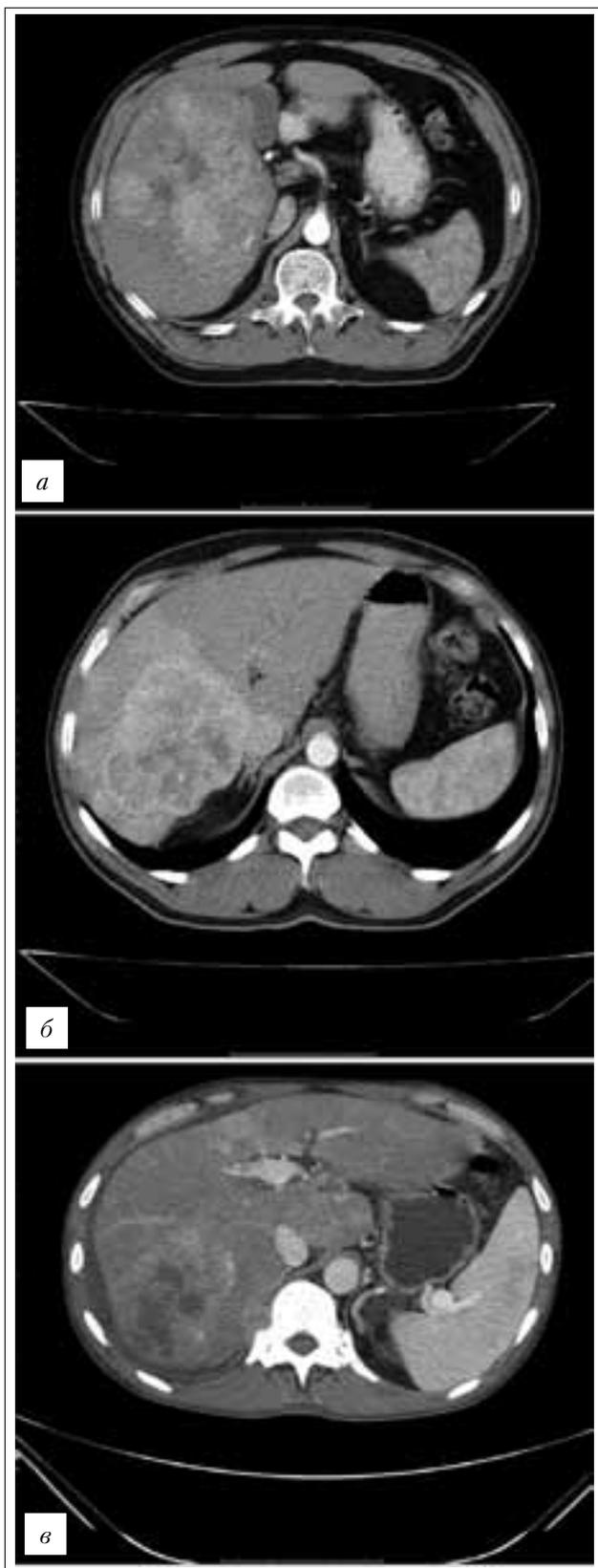


Рис. 2. Компьютерные томограммы: ВД (а), УД (б) и НД (в) варианты ГЦР в артериальную фазу

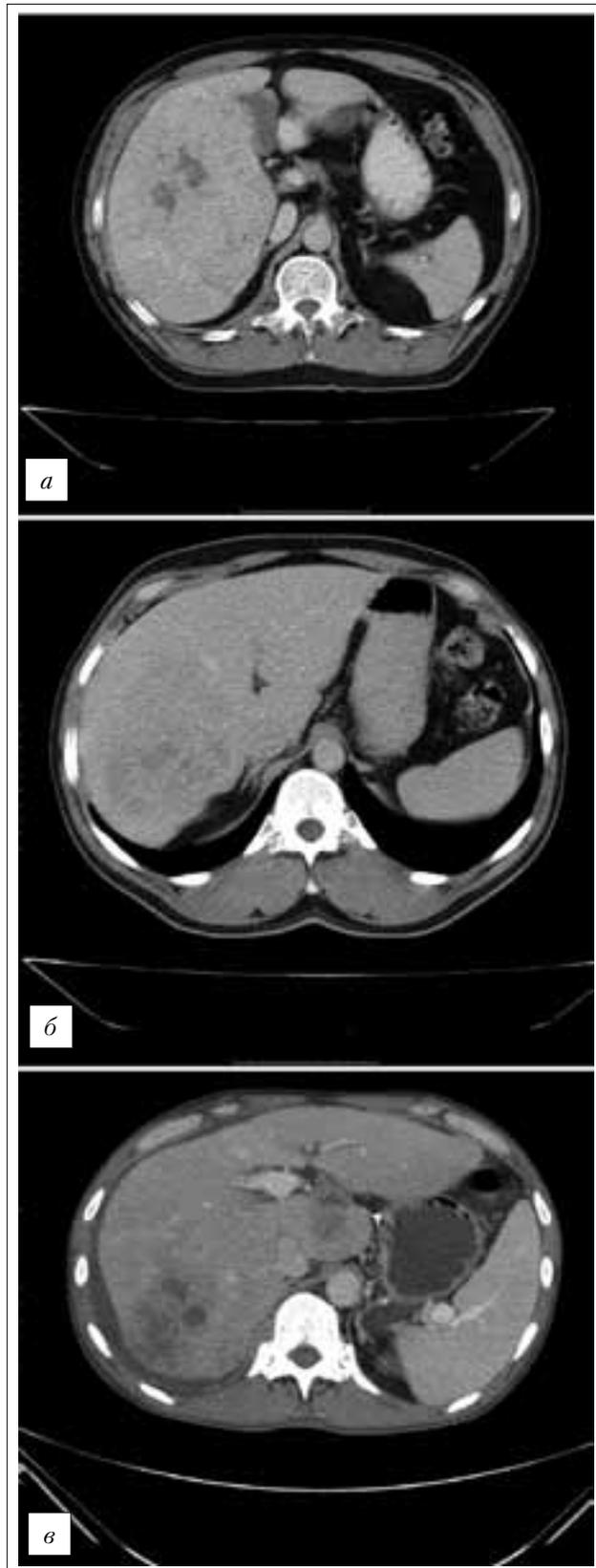


Рис. 3. Компьютерные томограммы: ВД (а), УД (б) и НД (в) варианты ГЦР в венозную фазу

Таблица 2

Морфометрические характеристики сосудов, экспрессирующих CD34 и CD105, в ткани опухоли различной степени дифференцировки (M±m)

Маркёр	ГЦР	Количество сосудов	S	S сум.
CD34	ВД	23,4±1,9	283,8±22,7	6640,9±482,3
	УД	15,8±1,2	265,4±23,2	4193,3±288,5
	НД	12,8±0,9	305,8±25,1	3914,2±282,1
CD105	ВД	14,5±1,9	232,4±19,9	3369,8±211,5
	УД	14,3±1,3	209,6±16,9	2997,3±263,6
	НД	6,1±0,5	284,5±22,2	1735,5±142,7

S — средняя площадь сечения, S сум. — удельная площадь сечения сосудов

Таблица 3

Коэффициенты корреляций морфологического показателя васкуляризации с КТ-показателями приростов и васкуляризации в ткани опухоли различной степени дифференцировки

Маркёр	ГЦР	АП	ВП	КТ ПВ
CD34	ВД	0,73	-0,36	0,30
	УД	-0,84	0,71	-0,30
	НД	0,34	-0,92	-0,20
CD105	ВД	0,33	0,03	0,53
	УД	0,83	-0,91	-0,13
	НД	-0,91	0,33	-0,99

АП — артериальный прирост, ВП — венозный прирост, КТ ПВ — компьютерно-томографический показатель васкуляризации

(превышение показателей ВД и УД вариантов рака на 22,4 и 35,7% соответственно). Суммарные значения площади просвета кровеносных сосудов в поле зрения (степень васкуляризации), установленные при ВД ГЦР, были на 12,4 и 94,2% больше соответствующих показателей УД и НД рака.

Результаты корреляционного анализа морфологического показателя васкуляризации и КТ-характеристик кровенаполнения представлены в табл. 3. Суммарная площадь сечения сосудов на гистологических препаратах ВД ГЦР с антителами к CD34 имеет положительную сильную связь только с КТ-показателем артериального прироста плотности опухолевой ткани. Площадь CD105 положительных сосудов имеет средней силы положительные связи с артериальным приростом плотности и показателями васкуляризации опухолевого узла.

В наблюдениях УД ГЦР показатель артериального прироста имеет сильную положительную корреляцию с CD34 окрашенными сосудами и сильную отрицательную — с CD105 позитивными сосудами. В то же время показатель венозного прироста, наоборот, прямо коррелирует с CD34 позитивными сосудами и обратно — с окрашенными CD105. При НД ГЦР в ткани опухоли определяются сильные отрицательные корреляции площади CD34 позитивных сосудов с КТ-параметром венозного прироста, а также площади CD105

выявленных сосудов с КТ-показателями артериального прироста и васкуляризации опухолевого узла.

Следует также добавить, что суммарная площадь сосудов, измеренная на гистологических препаратах с реакцией CD34 и CD105 и отражающая степень васкуляризации новообразования, имеет сильную положительную связь ( $r=0,74$ ) в ткани ВД ГЦР, средней силы отрицательную связь ( $r=-0,50$ ) в узлах УД ГЦР и практически отсутствует ( $r=0,07$ ) в наблюдениях НД рака.

Развитие карциномы и ее прогрессирование представляет собой пошаговый процесс, характеризующийся увеличением степени тканевого и клеточного атипизма, а соответственно снижением степени дифференцировки и повышением степени злокачественности [5]. Параллельно этому изменяются и процессы внутриопухолевого ангиогенеза и гемодинамики, необходимые для прогрессирующего роста клеток и способствующие их метастазированию.

Подобные процессы характерны и для ГЦР печени, однако в отличие от других органов, имеющих только артериальное кровоснабжение, ткань печени кровоснабжается и печеночной артерией, и портальной веной. Наличие такого двойного (артериального и венозного) кровоснабжения закономерно сказывается на различных клинико-инструментальных характеристиках ткани

опухоли. Так, КТ-исследование с контрастным усилением позволяет сравнить органы, а также очаговое патологическое образование и окружающую паренхиму по степени накопления контраста в разные фазы исследования и тем самым судить о степени васкуляризации.

Наличие единственного артериального притока крови и более выраженного ангиогенеза лежит в основе повышенного поступления контрастного вещества в артериальную фазу сканирования и соответственно получения визуальной картины гиперваскулярного образования в большинстве наблюдений карцином. Вместе с тем, поскольку около 20–25% крови поступает в печень по печеночной артерии, а остальные 75–80% — через воротную вену, то максимальное накопление контрастного препарата происходит в портальную (венозную) фазу КТ-исследования. Необходимо добавить, что васкуляризация в большой мере зависит также от размеров опухоли и степени ее гистологической дифференцировки [10].

Указанные особенности строения печени и обусловили цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ степени васкуляризации ткани ГЦР разной степени дифференцировки по данным компьютерного и морфологического исследований.

Уже в нативную фазу КТ-исследования нами установлена зависимость значений плотности опухолевой ткани от гистологической дифференцировки ГЦР. Снижение степени последней (и соответственно повышение степени злокачественности) характерно уменьшением значений плотности образования. В артериальную фазу отмечается повышение денситометрических показателей во всех новообразованиях. Наибольшие значения КТ-плотности зарегистрированы при УД ГЦР. В венозную фазу выявлено еще более выраженное повышение денситометрических показателей в наблюдениях ВД и УД ГЦР (максимальные значения КТ-плотности установлены при ВД варианте).

Подобные изменения КТ денситометрических показателей, обусловленные поступлением контрастного вещества, в определенной мере отражают особенности гемодинамики и васкуляризации ткани опухоли разной степени дифференцировки. Действительно, для предопухолевых поражений печени, в частности аденоматозной гиперплазии, характерно наличие только одного портального притока к узлу в отличие от узла карциномы, получающего кровь лишь по печеночной артерии [11]. Как было установлено [12, 13], прогрессирование ГЦР сопровождается уменьшением числа портальных трактов с одновременным образованием так называемых непарных артерий, что приводит к снижению портального притока и увеличению артериального. В последующем в ткани опухоли образуются синусоидоподобные

пространства, подвергающиеся капилляризации, что характеризует процессы неоангиогенеза.

При этом изменения внутриузловой гемодинамики, выявленные методом ангиографии, ультрасонографии (УЗИ) [14] и компьютерной томографии во время печеночной артериографии (СТНА), хорошо коррелируют со степенью гистологической дифференцировки опухоли. Показано, что повышение уровня артериальной васкуляризации сопровождается уменьшением степени гистологической дифференцировки. В этой связи УЗ-ангиография и СТНА способствуют определению степени злокачественности образования даже при отсутствии гистологических результатов [15].

Мы солидарны с вышеприведенными данными и считаем, что КТ-характеристики ГЦР могут использоваться для определения степени его дифференцировки и соответственно злокачественности. Рассчитанный нами с учетом КРКП [8] показатель васкуляризации имеет максимальные значения в наблюдениях ВД ГЦР и минимальный — при НД ГЦР. Кроме этого, значения КТ-показателя васкуляризации согласуются и с полученными нами результатами морфометрического определения выраженности васкуляризации ткани карцином.

Как известно, морфологическое изучение ангиогенеза и васкуляризации в ткани опухоли проводится путем оценки плотности микрососудов, изучения особенностей сосудистого рисунка, а также экспрессии ангиогенных факторов. В свою очередь, плотность микрососудов (microvessel density, MVD) определяется как общее их количество либо как удельная площадь их просвета на исследуемой площади ткани (в поле зрения микроскопа) [16].

В онкоморфологии рекомендованным способом является иммуногистохимическое выявление эндотелиальных клеток сосудов. Наиболее часто для оценки ангиогенеза в ткани новообразований используются антитела к CD34 и CD105. CD34 относится к панэндотелиальным маркерам, поскольку реагирует с большинством эндотелиальных клеток. CD105 (эндоглин) является гомодимерным мембранным гликопротеином, способным взаимодействовать с трансформирующим фактором роста 1 и 3 и усиливать пролиферацию эндотелиоцитов. По мнению Ф. Такака и соавт. [17], CD105 экспрессируется в активированных эндотелиальных клетках, маркируя тем самым только участки неоангиогенеза. Так, плотность микрососудов на препаратах гепатоцеллюлярного рака с реакцией на CD105 была в 2,5 раза меньше по сравнению с таковой при окраске CD34 [18].

На полученных иммуногистохимических препаратах под малым увеличением микроскопа определяют так называемые «горячие точки (hot spot)», т. е. участки ткани с максимальной васкуляризацией (наибольшим числом сосудов), в которых

под большим увеличением и производят подсчет их количества в поле зрения [19]. Другим способом оценки степени васкуляризации является определение суммарной и удельной площади поперечного сечения кровеносных сосудов в поле зрения [20]. Использование такого параметра, отражающего количество и размеры сосудов, на наш взгляд, более целесообразно при сопоставлении морфологических характеристик опухоли с данными КТ [21].

В результате проведенного морфометрического исследования иммуногистохимических препаратов наибольшее количество кровеносных сосудов, в том числе новообразованных, и более высокие значения их суммарной площади просвета выявлены в опухолевой ткани при ВД ГЦР. При снижении степени гистологической дифференцировки (увеличении степени злокачественности) установлено уменьшение количества сосудов (особенно новообразованных) и суммарной площади их просветов. Найденные нами изменения морфометрических показателей подтверждаются данными литературы о меньших значениях внутриопухолевой плотности сосудов и угнетении процессов неоангиогенеза в новообразованиях большего размера и на более поздних стадиях развития [22]. Действительно, диаметр большинства изученных нами новообразований превышал 7 см, что указывает на выраженный опухолевый процесс, несмотря на степень гистологической дифференцировки.

В то же время при корреляционном анализе были выявлены особенности взаимосвязей между морфометрическими характеристиками внутриопухолевых сосудов и денситометрическими КТ-показателями карциномы. Так, наличие в наблюдениях ВД ГЦР сильной положительной связи между КТ-показателем артериального притока и суммарной площадью сечений CD34 и средней силы прямой связи с CD105 позитивными сосудами свидетельствует о том, что приток крови осуществляется в основном по артериальным, в том числе и новообразованным, сосудам. Подобное заключение согласуется с мнением других исследователей [11] о том, что большинство опухолей печени имеет практически только артериальное кровоснабжение.

Наличие разнонаправленных корреляций между площадью сечения сосудов и КТ-показателями артериального и венозного приростов в группе УД ГЦР говорит, видимо, о том, что денситометрические характеристики опухолевого узла зависят главным образом от скорости кровотока и каких-то еще параметров сосудов, а не от их размеров. Установленная нами сильная прямая связь КТ-показателя артериального прироста и CD105 окрашенных сосудов свидетельствует о кровоснабжении опухолевой ткани при УД ГЦР

преимущественно за счет новообразованных сосудов. Последнее, видимо, и объясняет особенности УЗ изучения особенностей гемодинамики в узлах опухоли разной степени дифференцировки: признаки гиперваскуляриности в артериальную фазу чаще проявлялись в наблюдениях УД ГЦР по сравнению с ВД и НД формами [23].

Вместе с тем сильные отрицательные корреляции площади внутриопухолевых CD105 положительных сосудов и КТ-показателей артериального притока и васкуляризации ткани при НД ГЦР подтверждают заключение о выраженных изменениях ангиоархитектоники и соответственно гемодинамики в процессе гепатоканцерогенеза. Так, по мере увеличения размеров опухоли и степени злокачественности отмечается рост количества опухолевых венозных сосудов, в том числе непосредственно отходящих от расширенных синусоидных пространств, и артериовенозных шунтов. На основании результатов морфологических исследований и анализа гемодинамики в опухолевых узлах было показано, что при выраженном ГЦР порталы вены, расположенные вокруг узла, функционируют как основные сосуды оттока крови.

Кроме этого, следует отметить, что эффективность выявления очаговых образований и определения их васкуляриности при КТ-исследовании зависит также от дозы и вида вводимого контрастного вещества, его концентрации, скорости введения и времени сканирования [24].

## Заключение

Таким образом, на основании проведенных компьютерных и морфологических сопоставлений установлено, что васкуляризация узлов опухоли при ГЦР без сопутствующего цирроза печени зависит от степени дифференцировки. При ВД ГЦР в опухолевой ткани идет активное новообразование артериальных сосудов, однако гемодинамика в них снижена.

По мере снижения гистологической дифференцировки и соответственно повышения степени злокачественности отмечается уменьшение суммарной площади артериальных сосудов. При этом гемодинамическая функциональность в опухолевых узлах при УД ГЦР значительно больше по сравнению с ВД вариантом. НД ГЦР характеризуется уменьшением как общего числа сосудов, так и количества новообразованных, что лежит в основе перехода клеток на анаэробный путь функционирования.

КТ-показатели следует использовать в качестве дополнительных критериев степени злокачественности карциномы, а также для оценки эффективности лечения.

## Список литературы

1. *Yang J.D., Roberts L.R.* Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24:899-919.
2. *Silva A.C., Evans J.M., McCullough A.E., et al.* MR Imaging of hypervascular liver masses: A review of current techniques. *RadioGraphics* 2009; 29:385-402.
3. *Nojiri K., Tanaka K., Takeda K., et al.* The efficacy of liver resection for multinodular hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34:2421-6.
4. *Pancoska P., Carr B.I.* Macro- and micro-environmental factors in clinical hepatocellular cancer. *Semin Oncol* 2014; 41:185-94.
5. *Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Тинькова И.О.* Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 252 с.
5. *Schegolev A.I., Mishnev O.D., Tinkova I.O.* Oncological morphology of the liver. М.: Publishing house RGMU, 2006. 252 p.
6. *Gaddikeri S., McNealey M.F., Wang C.L., et al.* Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *Am J Roentgenol* 2014; 203:34-47.
7. *Tarhan N.C., Hatipoglu T., Ercan E., et al.* Correlation of dynamic multidetector CT findings with pathological grades of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:328-33.
8. *Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.* Компьютерная томография в оценке кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака. *Анн хир гепатол* 2013; 18(4):53-60.
8. *Tumanova U.N., Dubova Ye.A., Karmazanovsky G.G., Schegolev A.I.* CT characteristics of the vasculature and blood supply of hepatocellular carcinoma. *Ann khir gepatol* 2013; 18(4):53-60.
9. *Theise N.D., Curado M.P., Franceschi S., et al.* (Eds.) WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010. 205-16.
10. *Iavarone M., Sangiovanni A., Forzenigo L.V., et al.* Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the importance of tumor cell differentiation. *Hepatology* 2010; 52:1723-30.
11. *Matsui O., Kadoya M., Kameyama T., et al.* Benign and malignant nodules in cirrhotic livers. Distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178:493-7.
12. *Kim C.K., Lim J.H., Park C.K., et al.* Neoangiogenesis and sinusoidal capillarization in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic CT and density of tumor microvessels. *Radiology* 2005; 237:529-34.
13. *Asayama Y., Yoshimitsu K., Nishihara Y., et al.* Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2008; 190:28-34.
14. *Kudo M., Tomita S., Tochio H., et al.* Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography): Value in differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 1992; 158:65-74.
15. *Kudo M., Tomita S., Kashida H., et al.* Tumor hemodynamics in hepatic nodules associated with liver cirrhosis. Relationship between cancer progression and tumor hemodynamic change. *Jpn J Gastroenterol* 1991; 88:1554-65.
16. *Sharma S., Sharma M.C., Sarkar C.* Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprosthetic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology* 2005; 46:481-9.
17. *Tanaka F., Otake Y., Yanagihara K., et al.* Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between anti-CD34 antibody and anti-CD105 antibody. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3410-5.
18. *Ho J.W., Poon R.T., Sun C.K., et al.* Clinicopathological and prognostic implications of endoglin (CD105) expression in hepatocellular carcinoma and its adjacent non-tumorous liver. *World J Gastroenterol* 2005; 11:176-81.
19. *Vermeulen P.B., Gasparini G., Fox S.B., et al.* Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumors. *Eur J Cancer* 2002; 38:1564-79.
20. *Zeng W., Gouw A.S.H., van den Heuvel M.C., et al.* Hepatocellular carcinomas in cirrhotic and noncirrhotic human livers share angiogenic characteristics. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1564-71.
21. *Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.* Компьютерно-томографические и морфологические сопоставления степени васкуляризации очаговой узловой гиперплазии печени. *Мол мед* 2013; 4:31-6.
21. *Tumanova U.N., Dubova Ye. A., Karmazanovsky G.G., Schegolev A.I.* Computed tomography and morphological comparisons the vascularization degree of liver focal nodular hyperplasia. *Mol med* 2013; 4:31-6.
22. *El-Assal O.N., Yamanoi A., Soda Y., et al.* Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998; 27:1554-62.
23. *Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R.* Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007; 244:898-906.
24. *Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.* Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии. *Мед визуализация* 2012; 6:42-50.
24. *Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Schegolev A.I.* Densitometry features of hepatocellular carcinoma at helical computer tomography. *Med vizualizaciya* 2012; 6:42-50.

# Фармакогенетические маркёры терапии колоректального рака. Новые подходы для оценки эффективности цитостатических препаратов

Н.Б. Захаржевская, Н.А. Кулемин, Е.А. Бабилова,  
Е.Б. Хомякова, Э.В. Генерозов

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины  
Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

## Pharmacogenetic markers of colorectal cancer treatment. New approaches for cytostatic drugs efficacy estimation

N.B. Zakhazhevskaya, N.A. Kulemin, Ye.A. Babikova, Ye.B. Khomyakova, E.V. Generozov

Federal research and clinical center of physical-chemical medicine, Federal medical biological agency,  
Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Проанализировать и представить данные зарубежных фармакогенетических исследований, посвященных оптимизации лекарственной терапии колоректального рака (КРР), в частности акцентированных на применении препаратов общего цитостатического действия — производных 5-фторурацила, иринотекана, препаратов платины.

**Основные положения.** В структуре онкозаболеваемости во всем мире КРР занимает традиционно ведущие позиции. При этом успех химиотерапии КРР во многом зависит от индивидуальных генетических особенностей пациента, влияющих как на эффективность лекарственного воздействия, так и на степень проявления побочных эффектов. Если для современных препаратов таргетной терапии, таких как цетуксимаб, эффективность и необходимость фармакогенетического обследования является уже доказанной, то в отношении широко используемых препаратов общего цитостатического действия говорится неоправданно мало.

В настоящем обзоре систематизированы и обобщены сведения по наиболее информативным генетическим маркерам, анализ которых может быть использован для оптимизации лечения пациентов

**The aim of review.** To analyze and present data of the foreign pharmacogenetic studies devoted to improvement of pharmacological therapy of colorectal cancer (CRC), in particular those, focused on the drugs with general cytostatic action: 5-fluorouracil derivatives, irinotecan and platinum agents.

**Summary.** In the oncological diseases frequency spectrum CRC traditionally occupies the leading positions all over the world. The success of CRC chemotherapy depends significantly on the individual genetic features of the patient influencing both efficacy of pharmacological effects, and degree of side effects severity. If efficacy and necessity of pharmacogenetic investigation for such drugs of targeted therapy, as cetuximab, is already proven for the present time, it is still underestimated for the widely applied drugs of general cytostatic action.

This review presents systematic and generalized data on the most informative genetic markers which analysis can be used for optimization of treatment of CRC patients at multicomponent modes of chemotherapy, such as FOLFIRI and FOLFOX.

**Key words:** pharmacogenetic markers, colorectal cancer, efficacy of antineoplastic treatment, genetic analysis.

Генерозов Эдуард Викторович — доцент, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. Контактная информация: generozov@gmail.com; 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Generozov Edward V. — lecturer, cand. biol. sci. head of the laboratory of molecular human genetics. Federal research and clinical center of physical-chemical medicine of Federal medical biological agency. Contact information: generozov@gmail.com; 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya str., 1.

с КРР при применении многокомпонентных режимов химиотерапии, таких как FOLFIRI и FOLFOX.

**Ключевые слова:** фармакогенетические маркёры, колоректальный рак, эффективность противоопухолевой терапии, генетический анализ.

**К**олоректальный рак (КРР) является в настоящее время одной из лидирующих онкопатологий в мире. В большинстве случаев КРР диагностируется слишком поздно, когда возможности хирургического и медикаментозного лечения оказываются неэффективными. Свой вклад в это дает и разнообразие клинических форм заболевания, стертость его симптомов на ранних стадиях и недостаточная эффективность методов диагностики [1]. Помимо низкой эффективности, для большинства используемых сегодня схем лечения КРР характерно развитие побочных реакций, обусловленных цитотоксичностью противоопухолевых лекарственных средств [2].

Одним из перспективных направлений как в диагностике, так и терапии КРР является генетическое обследование пациента. Расшифровка генома человека и развитие методических подходов к анализу избранных генетических вариаций сделали генетические тесты более доступными. Генетические маркёры позволяют оценить индивидуальный риск развития заболевания, выявить патологию на раннем этапе и предсказать эффективность назначаемого противоопухолевого лечения [3]. Последнему из упомянутых аспекту — *фармакогенетическому* — традиционно уделяется недостаточно внимания.

Задачей фармакогенетического тестирования является оценка возможных реакций организма на лекарственные средства в зависимости от генетических факторов. Фармакогенетическими маркёрами могут быть как наследственные вариации в геноме — *точечные нуклеотидные полиморфизмы* (SNP), так и соматические мутации в ДНК, возникшие в ходе прогрессирования заболевания [4]. В связи с интенсивными разработками и внедрением в терапию КРР новых таргетных препаратов проведение фармакогенетических тестов стало более частым. Для таких лекарственных средств, как панитумумаб и цетуксимаб, мишенями которых служат рецепторы факторов роста опухоли, предварительный генетический анализ является обязательным в силу его высокой информативности [5]. В то же время возможности фармакогенетического исследования при использовании традиционных, широко применяемых режимов химиотерапии колоректального рака, таких как FOLFIRI (лейковорин + фторурацил + иринотекан) или FOLFOX (лейковорин + фторурацил + оксалиплатин), во многом остаются недооцененными, хотя генетические основы индивидуальной

чувствительности к ингибиторам топоизомеразы, производным платины, фторпиримидинов и других компонентов, входящих в названные схемы, изучены достаточно хорошо [6].

**Целью** настоящего обзора является обобщение и систематизация имеющихся к настоящему времени знаний в области генетических маркёров, перспективных для оценки эффективности лекарственной терапии КРР по схемам FOLFIRI и FOLFOX.

### Производные фторпиримидинов

Применяемые в традиционной противоопухолевой терапии КРР препараты, основанные на производных фторпиримидинов, такие как *5-фторурацил* (5-ФУ), не потеряли своей актуальности и на сегодняшний день [7]. Появились и новые медикаменты этого класса, в частности селективно активируемый опухолью препарат капецитабин, включаемый также в современные режимы комбинированной химиотерапии. Информативные для оценки эффективности лечения маркёры локализованы в генах, отвечающих за метаболизм этих препаратов: гены *тимидинсинтетазы* (TYMS), *метилентетрагидрофолатредуктазы* (MTHFR), *дегидропиримидиндегидрогеназы* (DPD), *уридинмонофосфатсинтазы* (UMPS) и ряд генов семейства цитохромов P-450.

Мишенью 5-ФУ является фермент тимидинсинтетаза. Уровень экспрессии кодирующего его гена TYMS во многом зависит от количества вариаций (2R или 3R) 28-нуклеотидного tandemного повтора, локализованного в 5'-концевой области гена [8]. Было показано, что наличие варианта с тремя повторами (3R) приводит к 4-кратному повышению уровня мРНК гена TYMS, наблюдаемого в ткани опухоли [9]. Таким образом, при указанном варианте компенсируется ингибирование фермента активным производным 5-фторурацила и соответственно снижается эффективность терапевтического воздействия. И наоборот, для гомозиготных пациентов с двумя повторами (генотип 2R/2R) терапия будет наиболее эффективна [10]. Помимо этого, внутри 28-нуклеотидного повтора описан еще и однонуклеотидный полиморфизм G>C (rs34743033), формирующий дополнительные варианты фенотипов высокой или низкой экспрессии гена (см. таблицу) [11].

Степень выраженности побочных эффектов от применения 5-ФУ может, в свою очередь, зависеть от полиморфизма гена DPD, кодирующего дегидропиримидиндегидрогеназу, которая

Генетические вариации, ассоциированные с измененной эффективностью лекарственных препаратов, широко используемых при химиотерапии колоректального рака

Ген / Функция	Полиморфизм (rsID, альтернативное название аминокислотная замена, нуклеотидная замена)*	Молекулярные эффекты	Биологические эффекты
<b>Производные фторпиримидинов</b>			
TYMS / метаболизм пиримидинов, синтез ДНК	rs45445694, TSER*2/TSER*3, —, —	TSER (TS 2R/3R) тандемный повтор 3R/3R — повышение экспрессии гена TYMS	Снижение эффективности терапии 5-FU
	rs34743033, TSER*3, —, G>C	TSER*2/*3 генотип, формирующийся внутри тандемного повтора. Замена G на C приводит к снижению транскрипции гена TYMS	
	rs151264360, 1494del6b, —, —	–6-bp делеция, повышает стабильность мРНК TS +6-bp инсерция, снижает стабильность мРНК TS	Снижение эффективности терапии 5-FU увеличение цитотоксичности терапии
MTHFR / метаболизм фолатов	rs1801133, —, Ala222Val, C677T	Снижает энзиматическую активность MTHFR и уменьшает термостабильность	Повышение эффективности терапии 5-FU
	rs1801131, —, Glu429Ala, A1298C	Снижает активность MTHFR	
DPYD / конверсия 5-ФУ в неактивную форму	rs3918290, —, —, IVS14+1G>A	Формирует неактивный вариант белка	Снижение эффективности терапии 5-FU
	rs75017182, —, —, 1129–5923C>G	Формирует усеченный вариант мРНК гена DPYD	
	rs1801265, —, Cys29Arg, T85C	Снижает экспрессию гена DPYD	
	rs2297595, —, Met166Val, A496G	Мутация в 166 кодоне в 6 раз может снизить активность транспортера электронов	
	rs1801159, —, Ile543Val, A1627G	Снижает экспрессию гена DPYD	
	rs55886062, —, Ile–Ser, T1679G	Мутация может дестабилизировать сайт связывания флавиномононуклеотида	
UMPS	rs1801160, —, Val732Ile, G2194A	Снижает экспрессию гена DPYD	Повышение цитотоксичности терапии 5-FU, развитие побочных эффектов
	rs67376798, —, Asp877Val, A2846T	Мутация может нарушить транспорт электронов и привести к снижению DPD активности	
	rs1801019, —, Gly213Ala, G638C	Повышает оротагтофосфорибозилтрансферазную активность (OPRT) фермента	

<b>Иринотекан</b>		
	rs8175347, -, -, TA повтор	-53(TA) 6>7 снижает активность UGT1A1 -53(TA)6>5 повышает активность UGT1A1 -53(TA)6>8 снижает активность UGT1A1
UGT1A1 / конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs3755319, -, -, T-3279G rs10929302, -, -, G-3156A rs4148323, -, Gly71Arg, G 211A rs35350960, -, Pro229Gln, C686A rs34993780, -, Tyr486Asp, T1456>G	Снижает активность фермента UGT1A
UGT1A7 / конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs17868323, -, Asn129Lys, T387G rs17863778, -, Arg131Lys, C 391A rs11692021, -, Trp208Arg, C622T	Снижает активность фермента UGT1A7
UGT1A9 / конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs45625337, VNTR-118, -, -, (T)9>10	Повышает активность фермента UGT1A9
CE2 / гидролиз СРТ-11 до активного метаболита SN-38	rs72547531, -, Arg98Trp, C100T rs72547532, -, Val206Met, G424A	Снижение активности фермента СРТ-11
СУР3А4 / детоксикация	rs2740574, -, -, A-392G rs4987161, -, Phe189Ser, T566C rs55785340, -, Ser222Pro, T664C rs28371759, -, Leu293Pro, T878C	Изменение фармакокинетики СРТ-11 и увеличение цитотоксичности
ABCG2(BCRP)	rs2622604, -, -, A-17758G rs3109823, -, -, G-3436A	Развитие побочных эффектов (миелосупрессия)
MDR1, ABCB1	rs2032582, -, Ser893Ala/Thr, G2677T/A rs1045642, -, -, C3435T	Резистентность к иринотекану; увеличение цитотоксичности СРТ
<b>Оксалиплатин</b>		
GSTR1 / детоксикация	rs1695, -, Ile105Val, A313G rs1138272, -, Ala114Val, C341T	Резистентность к оксалиплатину определяет цитотоксичность увеличения цитотоксичности
ERCC1 / репарация ДНК	rs11615, -, Asn118=, T354C rs3212948, -, -, 321+74C>G	Понижает транскрипционную активность ERCC1 Снижает транскрипционную активность
ERCC2, XPD / репарация ДНК	rs131812251, Lys751Gln, A>C rs1799793, -, Asp312Asn, G862A	Повышает уровень ДНК повреждений, снижает активность системы репарации
XRCC1 / репарация ДНК	rs25487, -, Arg399Gln, A1196G	Повышает уровень ДНК повреждений Увеличение эффективности терапии

ТР53 / опухолевой супрессор	rs28934576, -, Arg273His, G818A	Снижает активность репарации	Резистентность к оксалиплатину
	<b>Панитумумаб и цетуксимаб</b>		
KRAS / сигнальный путь EGFR	Gly12Asp (GGT>GAT) Gly12Ala (GGT>GCT) Gly12Val (GGT>GTT) Gly12Ser (GGT>AGT) Gly12Arg (GGT>TGT) Gly12Cys (GGT>TGT) Gly13Asp (GGC>GAC) Gly13Ser (GGC>AGC) Gly13Arg (GGC>CGC) Gly13Val (GGC>GTC) Gly13Cys (GGC>TGC) Gly13Ala (GGC>GCC)	Мутации в гене KRAS и BRAF определяют независимую активацию/ингибирование EGFR в ходе анти-EGFR терапии	Резистентность к панитумумабу и цетуксимабу
BRAF / сигнальный путь EGFR	Val600Glu GAG>GAA Val600Asp GAG>GAT Val600Lys GAG>AAG		

\* Обозначение полиморфизма дано в следующем порядке и номенклатуре через запятую: rs идентификатор в базе данных dbSNP NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>), альтернативное название полиморфизма (при его наличии), аминокислотная замена (если применимо), нуклеотидная замена.

осуществляет метаболическую конверсию 5-ФУ в 5-FUH2 (5-флюородегидроурацил) и далее в 5-флюоро- $\beta$ -аланин [12]. Среди генетических механизмов дефицита активности DPD было отмечено отсутствие у некоторых индивидуумов 165-нуклеотидного фрагмента мРНК. Такая делеция часто обозначается как вариант DPYDu2A (rs3918290) [13]. У европейцев она встречается с частотой от 0,9 до 3%, но даже гетерозиготный вариант у больных КРР ассоциируется с выраженным цитотоксическим эффектом от терапии 5-ФУ [14]. Так, у 50% пациентов с генетическим вариантом DPYDu2A при лечении с применением 5-ФУ наблюдалась 4-я степень нейтропении [15]. Помимо этого, в гене DPD описаны дополнительные полиморфизмы, влияющие на степень цитотоксичности производных фторпиримидинов, такие как rs1801160, rs1801159 и другие (см. таблицу) [16].

Кроме DPD в метаболизме 5-ФУ задействована и уридинмонофосфатсинтаза, кодируемая геном UMPS [17]. Среди генетических вариаций, приводящих к повышению *оротатфосфорибозилтрансферазной* (OPRT) активности фермента, можно отметить полиморфизм rs1801019, ассоциированный с развитием цитотоксичности и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [18]. Было показано, что при применении 5-ФУ/*лейковорина* (5-ФУ/ЛВ) с высокой OPRT ферментативной активностью UMPS значительно увеличивается токсический эффект терапии, приводящий к возникновению диареи [19].

Еще одним информативным маркером является полиморфизм в гене MTHFR, кодирующем фермент *метилентетрагидрофолатредуктазу* (MTHFR). Последняя задействована в деметилировании 5–10-метилентетрагидрофолата, который является субстратом для тимидилатсинтетазы [20]. Установлено, что генетически детерминированная пониженная активность MTHFR приводит к сдвигу равновесия между 5–10-метилентетрагидрофолатом и тимидилатсинтетазой, что может обуславливать большую эффективность терапии 5'-фторурацилом [21]. Повсеместно распространенным генетическим вариантом, снижающим активность MTHFR до 30%, является полиморфизм rs1801133 677C>T. Распространенность такого варианта в европейских популяциях достигает 25–30% [22]. Часто в исследование включают дополнительный полиморфизм этого гена — rs1801131 (1298A>C) [23]. Важным следствием присутствия данных полиморфизмов MTHFR является возможность накопления СН<sub>2</sub>ТНФ (метилентетрагидрофолат) в клетках, что определяет их чувствительность к препарату и, в конечном итоге, фармакологическую эффективность лечения с применением 5-ФУ [24].

Таким образом, для оценки терапевтической эффективности 5-ФУ и его производных инфор-

мативен анализ полиморфизмов, по крайней мере, четырех генов – TYMS, DPD, UMPS и MTHFR, обуславливающих различную чувствительность к препарату и выраженность побочных эффектов.

### Иринотекан (кампто, СРТ-11)

К настоящему времени иринотекан занимает позиции одного из ведущих препаратов в большинстве схем химиотерапии колоректального рака. Комбинация иринотекан + 5-ФУ/ЛВ фактически служит стандартом современного лечения КРР [25]. Иринотекан является полусинтетическим производным алкалоида камптотецина. Активный метаболит иринотекана SN-38 стабилизирует комплекс топоизомеразы-I с ДНК, препятствуя его диссоциации и тем самым максимально повреждает клетки, находящиеся в S-фазе [26]. Выявлено, что SN-38 увеличивает противоопухолевый эффект таких цитостатиков, как цисплатин, митомицин С, 5-ФУ и этопозид [27]. Гидролиз СРТ-11 до активного метаболита SN-38 производится с участием карбоксилэстераз CES1 и CES2 [28]. Генетические исследования идентифицировали более 10 полиморфизмов в генах CES1 и CES2, влияющих на токсичность препарата [29]. Наиболее информативными из них являются варианты 100C>T (rs72547531) и 424G>A (rs72547532), связанные с изменением экспрессии гена [30].

В свою очередь, утилизация иринотекана и его метаболитов осуществляется ферментами семейства UGT1A [31]. Поэтому логично ожидать, что полиморфизмы генов UGT1A могут влиять на проявления токсичности препарата. UGT1A обеспечивает конверсию SN-38 до SN-38 глюкуроанида [32]. Генетические варианты, приводящие к снижению экспрессии гена UGT1A1, ассоциированы с большей экспозицией активного метаболита SN-38 и соответственно с повышенной токсичностью терапии иринотеканом [33].

Наиболее охарактеризованным и часто встречающимся вариантом гена UGT1A1 со сниженной экспрессией является вариант с 7 ТА повторами в промоторной области гена. Частота этого варианта варьирует в различных популяциях и достигает 35% у европейцев [34]. Клинические исследования показали, что у гомозиготных пациентов, имеющих 7 динуклеотидных ТА повторов в промоторной зоне гена, значительно выше риск развития тяжелой нейтропении и диареи при лечении высокими дозами иринотекана [35]. Другие варианты генотипов данного повтора также определяют снижение эффективности глюкуронизации SN-38 [36]. Помимо rs8175347 известно более сотни однонуклеотидных полиморфизмов гена UGT1A1. Самые значимые из них в отношении риска токсичности приведены в таблице. Возможность предварительного генотипирования пациентов по данной группе генов позволит сокра-

тить неблагоприятные последствия терапии препаратом СРТ-11.

Из других генов системы детоксикации следует назвать гены семейства цитохромов P-450 CYP3A4 и CYP3A5, ответственные за окисление СРТ-11 [37]. Наиболее информативными полиморфизмами в гене CYP3A4 являются следующие: rs2740574 (-392A>G), rs4987161 (Phe189Ser) и rs55785340 (Ser222Pro). Значительно снижая скорость детоксикации продуктов метаболизма иринотекана, они определяют повышенную цитотоксичность препарата [38].

Обязательным условием эффективного метаболизма иринотекана является активная работа белков-транспортёров промежуточных метаболитов препарата. Так, белок-транспортёр, кодирующийся геном ABCB1, осуществляет транспорт таких соединений, как СРТ-11, SN-38 и SN-38G [39]. Описанные для данного гена полиморфизмы вызывают снижение активности транспортной системы и, как результат, опосредуют развитие лекарственной устойчивости [40]. Для другого транспортёра – белка ABCG2 (ген BCRP) также показано изменение активности при наличии полиморфизмов rs2622604 и rs3109823, что приводит к накоплению СРТ-11 в клетках и способствует развитию побочных эффектов, таких как миелосупрессия [41].

### Оксалиплатин

Высокие показатели цитостатической активности *оксалиплатина* (ОХ) в комбинации 5-ФУ/ЛВ + ОХ (FOLFOX) обеспечили его включение в современные режимы химиотерапии КРР [42]. Несмотря на эффективность сочетанной терапии, в большом проценте случаев наблюдается лекарственная устойчивость, что доказывает высокую степень индивидуальной вариабельности терапевтической эффективности режима FOLFOX [43]. Как и многие другие производные платины, оксалиплатин взаимодействует с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез, последующую репликацию и транскрипцию [44].

Можно выделить две группы полиморфных генов, определяющих терапевтическую эффективность ОХ: гены системы ДНК репарации и гены метаболизма оксалиплатина. Так, увеличение экспрессии генов эксцизионной репарации ДНК (*nucleotide excision repair* – *NER*) приводит к лучшему удалению платиновых аддуктов в ДНК и тем самым к снижению эффективности терапии. За эксцизионную репарацию отвечают гены ERCC1 и ERCC2, функциональные SNP которых могут непосредственно способствовать появлению фенотипа чувствительности к платиновым соединениям, таким как ОХ [45]. Для гена ERCC2 описаны SNP, воздействующие на уровень экспрессии мРНК и таким образом влияющие на чувствитель-

ность опухолевых клеток к химиотерапии [46]. Также охарактеризованы значимые для оценки эффективности ОХ полиморфизмы в 23 экзоне гена XPD (*xeroderma pigmentosum group D*), кодирующего один из основных элементов NER репарации — хеликазу [47].

Помимо влияния SNP на эксцизионную репарацию нуклеотидов, свое влияние на эффективность терапии на основе производных платины могут оказать компоненты аппарата эксцизионной репарации спаренных оснований (BER) [48]. Ключевую роль в этом механизме играет ген XRCC1. Наличие SNP Arg399Gln (1196A>G) в гене XRCC1 ассоциировано с повышением уровня повреждений в ДНК [49]. Соответственно эффективность терапии с применением ОХ у носителей такого генетического варианта должна быть выше, что подтверждено на практике. Так, лучшие результаты лечения у больных с метастатическим КРР, принимающих комбинированную FOLFOX терапию, отмечались при носительстве аллеля Arg399 (1196A). Последующие результаты исследований влияния Arg399Gln (1196A>G) SNP на эффективность лечения с 5-ФУ/ОХ при метастатическом КРР подтвердили значимость указанного полиморфизма в качестве прогностического маркера. У 73 процентов с генотипом Arg399/Arg (1196AA) продемонстрирован положительный ответ на лечение 5-ФУ/ОХ [50].

Дополнительным генетическим фактором, действующим в процессах репарации ДНК, может быть полиморфизм гена, кодирующего белок Trp53. Trp53 взаимодействует с элементами аппарата эксцизионной репарации ДНК: белком ХРС, имеющим сайт узнавания и связывания ДНК; белком ТФПН, регулирующим процесс транскрипции и работу РНК-полимеразы, и РРА, усиливающим связь белка ХРС с поврежденным участком ДНК, что указывает на его роль в осуществлении надзора за процессом репарации ДНК. Было клинически подтверждено, что полиморфизм гена в 273 кодоне приводит к развитию лекарственной устойчивости к ОХ [51].

В системе ферментов, участвующих в метаболизме оксалиплатина, следует отметить и ферменты второй фазы детоксикации — семейство глутатионтрансфераз и ряд транспортных белков с высокой полиморфностью кодирующих их генов. Так, фенотип устойчивости к производным платины может частично определяться и скоростью детоксикации [52]. Глутатион-S-трансфераза ответственна за детоксикацию препаратов, содержащих платину. Наиболее известны полиморфизмы Ile105Val и Ala114Val (rs1695 и rs1138272), влияющие на уровень экспрессии в опухолевой ткани толстой кишки. К примеру, замена Ile в 105 кодоне на Val приводит к снижению активности GSTP, развитию цитотоксических эффектов терапии. Кроме того, у носителей гомозиготного

полиморфизма 105 Val нередко наблюдались нейротоксические эффекты [53]. В группе транспортных белков, относящихся к суперсемейству ABC (ABCC1/MRP1 и ABCC4/MRP4) также охарактеризована группа нуклеотидных полиморфизмов, обуславливающих как развитие резистентности к терапии ОХ [54], так и ряд нуклеотидных замен, ассоциированных с высокой терапевтической эффективностью ОХ, увеличенным сроком ремиссии и безрецидивного течения болезни [55].

Несмотря на то, что в данном обзоре мы намеренно сделали основной акцент на подробном анализе генетических маркеров, определяющих развитие цитотоксичности и резистентности к медикаментам общего цитостатического действия, необходимо кратко упомянуть и о фармакогенетических маркерах новых таргетных препаратов, таких как цетуксимаб и панитумумаб, блокирующих рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). EGFR — это трансмембранный рецептор тирозин-зависимой киназы, контролирующей запуск каскада внутриклеточных сигналов, определяющих дифференцировку, адгезию и апоптоз. Ген K-RAS является важным участником в передаче сигналов от рецептора EGFR в ядро клетки. Около 40% аденокарцином толстой кишки имеют мутации, в результате которых ген начинает передавать активирующие сигналы даже при отсутствии стимулирующих сигналов со стороны EGFR. Пациенты с такой мутацией становятся не восприимчивыми к терапии препаратами на основе моноклональных антител. Мутации в гене BRAF, являющемся частью EGFR-сигнального пути, также ответственны за развитие резистентности к препаратам таргетной терапии [5]. На сегодняшний день при назначении указанных препаратов анализ мутаций генов сигнального пути EGFR является, по существу, обязательной процедурой, позволяющей определить необходимость и оправданность такого достаточно дорогостоящего варианта лечения.

Обобщенная информация по известным и наиболее полноценно охарактеризованным вариациям генов, влияющих на эффективность терапии как препаратами общего цитостатического действия (5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин), так и таргетными препаратами (паманитумаб, цетуксимаб) представлена в сводной таблице.

В целом фармакогенетические исследования в области химиотерапии КРР привели к огромному прогрессу в понимании сложных процессов, регулирующих формирование опухолей и определяющих подходы к индивидуальному лечению заболеваний. Во многом этому способствовало интенсивное развитие технологий генетического анализа. Одномоментные исследования с анализом более 1 млн SNP в геноме пациента, параллельным определением статуса метилирования ДНК, анализом микроРНК и применением техно-

логии полногеномного секвенирования — все это позволяет приблизиться к созданию полноценного индивидуального фармакогенетического молекулярного паспорта больного [56]. Но и сегодня уже многие наработки в области фармакогенетики в целом и противоопухолевых препаратов в частности можно и необходимо внедрять в практику.

Фактически анализ избранных нуклеотидных полиморфизмов перестал быть редкостью. Чаще всего его проводят для оценки генетически детерминированных рисков развития многих мультифакториальных заболеваний. Технически при этом он ничем не отличается от анализа полиморфизмов, информативных для фармакогенетических задач. Увеличивается число молекулярно-диагностических лабораторий, предлагающих такие услуги. Цена подобных исследований с каждым годом становится все ниже и более приемлемой, а информативность анализируемых маркеров возрастает. В случаях, касающихся подбора противоопухолевых препаратов, в том числе при лечении КРР, это становится особенно актуальным вследствие высокой стоимости терапии и большого спектра ассоциированных с ней побочных неблагоприятных реакций. Возможность предваритель-

ного генотипирования пациента до назначения лечения не только снижает риски развития побочных эффектов, но и определяет перспективы для более экономного использования лекарственных средств, эффективность которых для пациентов с выявленной резистентностью к препаратам является низкой, при этом финансовые затраты на терапию весьма обременительны.

Настоящий обзор по перспективным фармакогенетическим маркерам в терапии КРР обусловлен как фактом актуальности этого заболевания в Российской Федерации, так и тем, что в исследовательском аспекте по этому направлению имеется хороший научный задел. В не меньшей степени важны фармакогенетические исследования и разработки и по другим направлениям лекарственной терапии заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Внедрение фармакогенетических тестов в повседневную практику будет являться реальным практическим шагом в реализации концепции персонализированной медицины, основанной не только на индивидуализации лекарственной терапии, но и на генетически обоснованных схемах ранней диагностики и профилактики социально-значимых заболеваний.

Список литературы

1. *Loupakis F., Schirripa M., Zhang W., Falcone A., Lenz H.-J.* Pharmacogenetic Concerns in Metastatic Colorectal Cancer Therapy. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012; 8:263-71 [doi:10.1007/s11888-012-0137-2]
2. *Stoehlmacher J.* Prediction of efficacy and side effects of chemotherapy in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007; 176:81-8 [PMID:17607918]
3. *Gonzalez de Castro D., Clarke P.A., Al-Lazikani B., Workman P.* Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93:252-9 [PMID:23361103 doi:10.1038/clpt.2012.237]
4. *Mates I.N., Jinga V., Csiki I.E., Mates D., Dinu D., Constantin A., Jinga M.* Single nucleotide polymorphisms in colorectal cancer: associations with tumor site and TNM stage. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21(1):45-52. [PMID:22457859]
5. *Heinemann V., Douillard J.Y., Ducreux M., Peeters M.* Targeted therapy in metastatic colorectal cancer - an example of personalised medicine in action. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:592-601 [PMID:23375249 doi:10.1016/j.ctrv.2012.12.011]
6. *Clarke S.J., Yip S., Brown C., van Hazel G.A., Ransom D.T., Goldstein D., Jeffrey G.M., Tebbutt N.C., Buck M., Lowenthal R.M., Boland A., GebSKI V., Zalcbberg J., Simes R.J.* Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. *Eur J Cancer* 2011; 47:1826-36 [PMID:21665462 doi:10.1016/j.ejca.2011.04.024]
7. *Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R.J., Plevin E., Scheiner J.* Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-6 [PMID:13418758]
8. *Horie N., Aiba H., Oguro K., Hojo H., Takeishi K.* Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 1995; 20:191-7 [PMID:7586009]
9. *Pullarkat S.T., Stoehlmacher J., Ghaderi V., Xiong Y.P., Ingles S.A., Sherrod A., Warren R., Tsao-Wei D., Groshen S., Lenz H.J.* Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001; 1:65-70 [PMID:11913730]
10. *Kawakami K., Watanabe G.* Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 2003; 63:6004-7 [PMID:14522928]
11. *Mandola M.V., Stoehlmacher J., Muller-Weeks S., Cesarone G., Yu M.C., Lenz H.J., Ladner R.D.* A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003; 63:2898-904 [PMID:12782596]
12. *Ezzeldin H., Diasio R.* Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4:181-9 [PMID:15377401]
13. *Wei X., McLeod H.L., McMurrough J., Gonzalez F.J., Fernandez-Salguero P.* Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996; 98:610-5 [PMID:8698850 doi:10.1172/JC118830]
14. *Ridge S.A., Sludden J., Brown O., Robertson L., Wei X., Sapone A., Fernandez-Salguero P.M., Gonzalez F.J., Vreken P., van Kuilenburg A.B., van Gennip A.H., McLeod H.L.* Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:151-6 [PMID:9723824]
15. *Lenthe H., de Abreu R.A., Maring J.G., Vreken P., van Gennip A.H.* Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new

- mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4705-12 [PMID:11156223]
16. *Wei X., Elizondo G., Sapone A., McLeod H.L., Raunio H., Fernandez-Salguero P., Gonzalez F.J.* Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics* 1998; 51:391-400 [PMID:9721209 doi:10.1006/geno.1998.5379]
  17. *Evans D.R., Guy H.I.* Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J Biol Chem* 2004; 279:33035-8 [PMID:15096496 doi:10.1074/jbc.R400007200]
  18. *Kitajima M., Takita N., Hata M., Maeda T., Sakamoto K., Kamano T., Ochiai T.* The relationship between 5-fluorouracil sensitivity and single nucleotide polymorphisms of the orotate phosphoribosyl transferase gene in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006; 15:161-5 [PMID:16328050]
  19. *Tsunoda A., Nakao K., Watanabe M., Matsui N., Ooyama A., Kusano M.* Associations of various gene polymorphisms with toxicity in colorectal cancer patients receiving oral uracil and tegafur plus leucovorin: a prospective study. *Ann Oncol* 2011; 22:355-61 [PMID:20647221 doi:10.1093/annonc/mdq358]
  20. *Cohen V., Panet-Raymond V., Sabbaghian N., Morin I., Bohet G., Rozen R.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1611-5 [PMID:12738713]
  21. *Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P., Sheppard C.A., Matthews R.G., Boers G.J., den Heijer M., Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-3 [PMID:7647779 doi:10.1038/ng0595-111]
  22. *Pinedo H.M., Peters G.F.* Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988; 6:1653-64 [PMID:3049954]
  23. *Sohn K.J., Croxford R., Yates Z., Lucock M., Kim Y.I.* Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:134-44 [PMID:14734703]
  24. *Bagley P.J., Selhub J.* A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13217-20 [PMID:9789068]
  25. *Rougier P., Bugat R., Douillard J.Y., Culine S., Suc E., Brunet P., Becouarn Y., Ychou M., Marty M., Extra J.M., Bonnetterre J., Adenis A., Seitz J.F., Ganem G., Namer M., Conroy T., Negrier S., Merrouche Y., Burki F., Mousseau M., Herait P., Mahjoubi M.* Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:251-60 [PMID:8996150] 26.
  26. *Rasheed Z.A., Rubin E.H.* Mechanisms of resistance to topoisomerase I-targeting drugs. *Oncogene* 2003; 22:7296-304 [PMID:14576839 doi:10.1038/sj.onc.1206935]
  27. *Pommier Y., Pourquier P., Urasaki Y., Wu J., Laco G.S.* Topoisomerase I inhibitors: selectivity and cellular resistance. *Drug Resist Updat* 1999; 2:307-18 [PMID:11504505 doi:10.1054/drup.1999.0102]
  28. *Charasson V., Bellott R., Meynard D., Longy M., Gorry P., Robert J.* Pharmacogenetics of human carboxylesterase 2, an enzyme involved in the activation of irinotecan into SN-38. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:528-35 [PMID:15592324 doi:10.1016/j.clpt.2004.08.007]
  29. *Wu M.H., Chen P., Wu X., Liu W., Strom S., Das S., Cook E.H., Rosner G.L., Dolan M.E.* Determination and analysis of single nucleotide polymorphisms and haplotype structure of the human carboxylesterase 2 gene. *Pharmacogenetics* 2004; 14:595-605 [PMID:15475733]
  30. *Kubo T., Kim S.R., Sai K., Saito Y., Nakajima T., Matsumoto K., Saito H., Shirao K., Yamamoto N., Minami H., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Ohno Y., Ozawa S., Sawada J.* Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding carboxylesterase 2 (HCE-2). *Drug Metab Dispos* 2005; 33:1482-7 [PMID:16033949 doi:10.1124/dmd.105.005587]
  31. *Aono S., Yamada Y., Keino H., Hanada N., Nakagawa T., Sasaoka Y., Yazawa T., Sato H., Koizumi O.* Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197:1239-44 [PMID:8280139 doi:10.1006/bbrc.1993.2610]
  32. *Jinno H., Tanaka-Kagawa T., Hanioka N., Saeki M., Ishida S., Nishimura T., Ando M., Saito Y., Ozawa S., Sawada J.* Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:108-13 [PMID:12485959]
  33. *Cecchin E., Innocenti F., D'Andrea M., Corona G., de Mattia E., Biondi P., Buonadonna A., Toffoli G.* Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol* 2009; 27:
  34. *Han J.Y., Lim H.S., Shin E.S., Yoo Y.K., Park Y.H., Lee J.E., Jang I.J., Lee D.H., Lee J.S.* Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006; 24:2237-44 [PMID:16636344 doi:10.1200/JCO.2005.03.0239]
  35. *Hu Z.Y., Yu Q., Zhao Y.S.* Dose-dependent association between UGT1A1\*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:1856-65 [PMID:20335017 doi:10.1016/j.ejca.2010.02.049]
  36. *Iyer L., Hall D., Das S., Mortell M.A., Ramirez J., Kim S., di Rienzo A., Ratain M.J.* Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:576-82 [PMID:10340924 doi:10.1016/S0009-9236(99)70078-0]
  37. *Haaz M.C., Rivory L., Riché C., Vernillet L., Robert J.* Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res* 1998; 58:468-72 [PMID:9458091]
  38. *Xie H.G., Wood A.J., Kim R.B., Stein C.M., Wilkinson G.R.* Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 2004; 5:243-72 [PMID:15102541 doi:10.1517/phgs.5.3.243.29833]
  39. *Innocenti F., Kroetz D.L., Schuetz E., Dolan M.E., Ramirez J., Relling M., Chen P., Das S., Rosner G.L., Ratain M.J.* Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2009; 27:2604-14. [PMID:19349540]
  40. *Maliepaard M., van Gastelen M.A., de Jong L.A., Plum D., van Waardenburg R.C., Ruevekamp-Helmers M.C., Floot B.G., Schellens J.H.* Overexpression of the BCRP/MXR/ABCP gene in a topotecan-selected ovarian tumor cell line. *Cancer Res* 1999; 59:4559-63 [PMID:10493507]
  41. *Cha P.C., Mushiroda T., Zembutsu H., Harada H., Shinoda N., Kawamoto S., Shimoyama R., Nishidate T., Furuhashi T., Sasaki K., Hirata K., Nakamura Y.* Single nucleotide polymorphism in ABCG2 is associated with irinotecan-induced severe myelosuppression. *J Hum Genet* 2009; 54:572-80 [PMID:19696792 doi:10.1038/jhg.2009.80]

42. *Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-37 [PMID:14657227 doi:10.1200/JCO.2004.05.113]
43. *Raymond E., Chaney S.G., Taamma A., Cvitkovic E.* Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9:1053-71 [PMID:9834817]
44. *Meijer C., Mulder N.H., Hospers G.A., Uges D.R., de Vries E.G.* The role of glutathione in resistance to cisplatin in a human small cell lung cancer cell line. *Br J Cancer* 1990; 62:72-7 [PMID:2390486]
45. *Yin M., Yan J., Martinez-Balibrea E., Graziano F., Lenz H.J., Kim H.J., Robert J., Im S.A., Wang W.S., Etienne-Grimaldi M.C., Wei Q.* ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1632-40 [PMID:21278243 doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2169]
46. *Qiao Y., Spitz M.R., Shen H., Guo Z., Shete S., Hedayati M., Grossman L., Mohrenweiser H., Wei Q.* Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes. *Carcinogenesis* 2002; 23:295-9 [PMID:11872635]
47. *Shi Q., Wang L.E., Bondy M.L., Brewster A., Singletary S.E., Wei Q.* Reduced DNA repair of benzo[a]pyrene diol epoxide-induced adducts and common XPD polymorphisms in breast cancer patients. *Carcinogenesis* 2004; 25:1695-700 [PMID:15090466 doi:10.1093/carcin/bgh167]
48. *Lunn R.M., Langlois R.G., Hsieh L.L., Thompson C.L., Bell D.A.* XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoprotein A variant frequency. *Cancer Res* 1999; 59:2557-61 [PMID:10363972]
49. *Monaco R., Rosal R., Dolan M.A., Pincus M.R., Brandt-Rauf P.W.* Conformational effects of a common codon 399 polymorphism on the BRCT1 domain of the XRCC1 protein. *Protein J* 2007; 26:541-6 [PMID:17899335 doi:10.1007/s10930-007-9095-y]
50. *Liang J., Jiang T., Yao R.Y., Liu Z.M., Lv H.Y., Qi W.W.* The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66:493-500 [PMID:19960344 doi:10.1007/s00280-009-1186-3]
51. *Manic S., Gatti L., Carenini N., Fumagalli G., Zunino F., Perego P.* Mechanisms controlling sensitivity to platinum complexes: role of p53 and DNA mismatch repair. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3:21-9 [PMID:12570658]
52. *Townsend D.M., Tew K.D.* The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene* 2003; 22:7369-75 [PMID:14576844 doi:10.1038/sj.onc.1206940]
53. *Chen Y.C., Tzeng C.H., Chen P.M., Lin J.K., Lin T.C., Chen W.S., Jiang J.K., Wang H.S., Wang W.S.* Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX 4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101:530-5 [PMID:19922504 doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01418.x]
54. *Lo H.W., Ali-Osman F.* Genetic polymorphism and function of glutathione S-transferases in tumor drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:367-74 [PMID:17681492 doi:10.1016/j.coph.2007.06.009]
55. *Boige V., Mendiboure J., Pignon J.P., Lorient M.A., Castaing M., Barrois M., Malka D., Trégouët D.A., Bouché O., le Corre D., Miran I., Mulot C., Ducreux M., Beaune P., Laurent-Puig P.* Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCD 2000-05. *J Clin Oncol* 2010; 28:2556-64 [PMID:20385995 doi:10.1200/JCO.2009.25.2106]
56. *Porteous M.* Insights from next generation sequencing of the cancer genome. *J R Coll Physicians Edinb* 2011; 41:323 [PMID:22184570 doi:10.4997/jrcpe.2011.408].

# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Н.Д. Ющук<sup>2</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, О.П. Алексеева<sup>3</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, С.С. Пирогов<sup>4</sup>, А.В. Ткачев<sup>5</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Гастроэнтерологический центр Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## Diagnosics and treatment of infectious esophagitis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, N.D. Yuschuk<sup>2</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, O.P. Alekseyeva<sup>3</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, S.S. Pirogov<sup>4</sup>, A.V. Tkachev<sup>5</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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> 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, the Russian Federation

<sup>3</sup> Gastroenterology center, Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Nizhni Novgorod, the Russian Federation

<sup>4</sup> Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

### Методология

**Методы сбора/селекции доказательств, использованные для разработки настоящих рекомендаций:**

— поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

— доказательной базой для рекомендаций служили публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

**Методы, использованные для оценки уровня и силы доказательств:**

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой и классификацией Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1 и 2).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

— обзоры опубликованных мета-анализов;

— систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблица 1

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полуконтролируемом исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных 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

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>или</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

— консенсус экспертов.

**Экономический анализ:**

— анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Методы валидации рекомендаций:**— внешняя экспертная оценка;  
— внутренняя экспертная оценка.**Описание методов валидации рекомендаций**

Предлагаемые рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которым предложили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

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

Комментарии экспертов тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался и вносимые коррективы регистрировались. В случае их отсутствия указывались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка**

Последние изменения в рассматриваемых рекомендациях были представлены для дискуссии в качестве предварительной версии на Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

Инфекционный эзофагит (K20 по МКБ) может быть вызван грибковыми, вирусными, бактериальными или даже паразитарными агентами. К факторам риска относятся: применение антибиотиков и стероидов, химиотерапия и/или лучевая терапия, злокачественные новообразования и синдромы иммунодефицита, включая синдром приобретенного иммунодефицита [1, 5, 9]. Характерно острое начало с появлением таких симптомов, как дисфагия и одинофагия. Возможны изжога, ощущение дискомфорта за грудиной, тошнота и рвота. Иногда наблюдаются боли в животе, анорексия, потеря веса и даже кашель. Этиология инфекционного эзофагита — преимущественно грибки рода *Candida*. Другие этиологические факторы включают цитомегаловирус и вирус герпеса [12].

### **Кандидозный эзофагит**

Как правило, большинство случаев эзофагита связано с неинфекционными причинами, в основном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Если выявляется инфекционный эзофагит, то следует прежде всего думать, что у данного пациента имеется то или иное нарушение иммунитета.

Хотя *Candida* считается представителем нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека, этот микроорганизм может стать причиной эзофагита. Связано это с нарушением защитных сил макроорганизма. В целом многие виды рода *Candida* могут вызывать развитие клинических синдромов, но чаще всего называют *C. albicans*. Считается, что следует точно идентифицировать вид *Candida*, так как существуют межвидовые отличия, заключающиеся в большей или меньшей устойчивости к антигрибковой терапии.

Местный орофарингеальный кандидоз — это часто встречающаяся инфекция, регистрируемая преимущественно у детей и пожилых пациентов, лиц, имеющих зубные протезы, больных, получающих антибиотики, химиотерапевтическое лечение и/или лучевую терапию на область головы и шеи, у страдающих иммунодефицитными состояниями, такими как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Повышенный риск развития кандидоза имеется и у пациентов, применяющих ингаляционные стероиды [9].

Обычно к симптомам орофарингеального кандидоза относят потерю вкуса, боль при жевании и глотании, а также при попытке надеть зубные протезы. У некоторых больных симптомы отсутствуют.

Диагноз устанавливается главным образом при осмотре полости рта, в процессе которого обнаруживаются бляшки белого цвета, иногда творожистый налет, а под съёмными зубными протезами — зоны гиперемии без бляшек. Подтверждением клинического диагноза служит

выявление в соскобах со слизистой оболочки дрожжевых грибов обычно с псевдогифами при окраске по Граму или после обработки гидроксидом калия.

Кандидоз пищевода наиболее часто диагностируется у больных с гемобластозами, СПИДом, после трансплантации органов и у получающих стероидную терапию [4, 11]. При этом может наблюдаться и кандидоз полости рта, однако его отсутствие не исключает самостоятельный кандидоз пищевода. Кандидозный эзофагит встречается у больных общего профиля в 1–2% случаев, у страдающих сахарным диабетом 1-го типа — в 5–10%, у больных СПИДом — в 15–30% [2].

Наиболее характерным симптомом кандидоза пищевода является одинофагия, т. е. боль по ходу пищевода при проглатывании пищи. Диагноз кандидозного эзофагита устанавливается, как правило, при эзофагоскопии, когда выявляются белые и белесовато-желтые бляшки и бляшкоподобные налеты на слизистой оболочке пищевода.

Зачастую участки белесоватого налета носят диффузный характер, и покрывают всю поверхность слизистой оболочки пищевода. Патогномичным признаком кандидозного эзофагита является тот факт, что налет с трудом снимается биопсийными щипцами и после его удаления остаются участки осаднения слизистой оболочки.

При гистологическом исследовании биопсийного материала из пораженных участков видны дрожжевые грибы с псевдогифами, проникающими в эпителиальный слой слизистой оболочки. Иногда отмечается проникновение микроорганизма в глубокие слои стенки органа. Существует альтернативный способ диагностики — *ex juvantibus*, применяющийся, в частности, у больных СПИДом и заключающийся в пробном лечении системными противогрибковыми препаратами [2, 3].

Одинофагия, если она вызвана кандидозом, должна существенно уменьшиться или исчезнуть в течение 2–3 дней. Если симптомы не исчезают через 3–5 дней, необходимо провести эндоскопическое исследование со взятием биоптата для исключения коинфекции. Вероятность вирусной коинфекции составляет почти 50%. Цитомегаловирусная инфекция и инфекция вируса простого герпеса развиваются у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа, когда количество CD4 составляет <200 клеток/ml [13].

Как было сказано, наиболее часто встречающийся вид грибов рода *Candida*, вызывающий кандидозный эзофагит, это *C. albicans*, хотя иногда могут выявляться и другие виды. Имеются единичные описания криптококкоза, гистоплазмоза, бластомикоза и аспергиллеза. Дифференциальную диагностику кандидозного эзофагита, помимо эзофагитов вирусной этиологии, следует проводить прежде всего с лекар-

ственным эзофагитом, а последнее время и с эозинофильным эзофагитом.

Кандидоз пищевода — в основном вторичное местное проявление инфекции *C. albicans*. Риск заболевания увеличивается у пациентов с выраженным иммунодефицитом, у больных, принимающих ингаляционные кортикостероиды, и лиц с онкологическими заболеваниями. Данный вид эзофагита требует системной, но не местной противогрибковой терапии. В этой группе пациентов с симптомами одинофагии или дисфагии уместна эмпирическая противогрибковая терапия. *Эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) может быть выполнена, если симптомы не стихают примерно после 3 дней лечения, его продолжительность составляет 2–3 недели. Внутривенная терапия может оказаться необходимой у пациентов с тяжелой формой заболевания, которые не могут принимать препараты перорально [2].

Рекомендуемый пероральный препарат флуконазол следует назначать с начальной дозы 400 мг, затем по 200–400 мг один раз в день в течение 2–3 недель, но в упорных случаях применяют и другие азолы, такие как позаконазол, вориконазол или итраконазол в виде раствора. Иные лекарства, в том числе эхинокандины или амфотерицин В, также весьма эффективны [2, 5]. Амфотерицин может использоваться для лечения кандидозного эзофагита в период беременности, что специально отражено в показаниях к клиническому применению препарата. Надо подчеркнуть, что азолы являются тератогенными и не должны использоваться особенно в течение первого триместра беременности. К сожалению, нет данных относительно применения эхинокандинов во время беременности.

В общем, короткий курс терапии азолами при кандидозе пищевода редко приводит к значительным неблагоприятным последствиям. Отмечаются главным образом желудочно-кишечные симптомы, в том числе боль в животе, тошнота, рвота и диарея.

### **Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса**

Поражение пищевода *вирусом простого герпеса* (ВПГ) обычно наблюдается при нарушениях иммунитета, но иногда возможно у здоровых лиц. Как правило, оно обусловлено ВПГ типа 1, хотя сообщалось и о ВПГ типа 2. ВПГ-эзофагит наиболее часто встречается у реципиентов при трансплантации органов и пересадке костного мозга [5, 10].

Герпетический эзофагит является в основном следствием реактивации ВПГ с распространением вируса в пищевод через блуждающий нерв или путем прямого проникновения инфекции из полости рта в пищевод. Многие больные жалуются на одинофагию и/или дисфагию. Лихорадка

и загрудинная боль возможны примерно в 50% случаев. Пациенты могут иметь также сопутствующий *herpes labialis* или язвы ротоглотки.

Диагноз герпетического эзофагита основывается, как правило, на заключении эндоскопического исследования, выводы которого подтверждаются гистологически. Поражения, обычно в виде неглубоких изъязвлений менее 2 см в диаметре, вовлекают слизистую оболочку средне- и нижнегрудного отделов пищевода. Эти язвы четко отграничены от окружающей слизистой оболочки и имеют вид «кратера», покрытого желтоватым налетом, могут располагаться цепочкой; кроме того, может выявляться циркулярный эрозивный эзофагит. Биоптаты должны быть взяты из края изъязвления, где скорее всего будут наблюдаться признаки вирусного цитопатического действия.

При гистологическом исследовании отмечаются многоядерные гигантские клетки с ядрами в виде «матового стекла» и эозинофильными включениями. Дополнительное обследование может предусматривать иммуногистохимический анализ на гликопротеины ВПГ [6].

Лечение при ВПГ-эзофагите зависит от патологии, лежащей в основе иммунного дефицита. Спонтанное выздоровление чаще всего наблюдается в течение 1–2 недель у больных без нарушения иммунитета, хотя некоторые из них могут реагировать более быстро, если приступить к терапии с короткого курса перорального применения ацикловира 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг 3 раза в день в течение 1–2 недель [6, 11].

Пациенты с нарушениями иммунитета должны получать лечение начиная с курса перорального приема ацикловира 400 мг 5 раз в день в течение 2–3 недель. Может быть также назначен фамцикловир 500 мг 3 раза в день или валацикловир по 1 г 3 раза в сутки. Больным с тяжелой одинофагией может потребоваться госпитализация для парентерального введения ацикловира 5 мг/кг 3 раза в день в течение 1–2 недель. Тех, кто демонстрирует быстрое улучшение, можно перевести на пероральную терапию. Пациенты, которые не реагируют на лечение, вероятно, заражены штаммом вируса, устойчивого к воздействию ацикловира в результате мутаций в генах тимидинкиназы или ДНК-полимеразы ВПГ. Вирусы с мутациями тимидинкиназы, как правило, обладают перекрестной устойчивостью к другим препаратам этого класса. В этом случае вариантом может быть терапия фоскарнетом [6].

### **Цитомегаловирусный эзофагит**

*Цитомегаловирус* (ЦМВ) — это, как и вирус простого герпеса, член семейства *Herpesviridae*. ЦМВ-эзофагит наблюдается у пациентов, перенесших трансплантацию, находящихся на длительном диализе, ВИЧ-инфицированных или у тех, кто находится на длительной стероид-

ной терапии. До сих пор не описано ни одного случая ЦМВ-эзофагита у лиц без иммунных нарушений. Среднее время развития заболевания после трансплантации органов составляет около 6 месяцев [10]. У больных, перенесших трансплантацию костного мозга, ЦМВ-инфекция может развиться в среднем через 3 месяца или даже гораздо раньше. Исследования показывают, что около 80% жителей Земли являются ЦМВ-положительными [5].

Патогенез цитомегаловирусной инфекции может включать три механизма. Около 60% случаев представляет первичная инфекция, которая у пациентов с нормальным иммунитетом не вызывает вообще или вызывает минимально выраженные симптомы и, таким образом, ЦМВ может сохраняться в латентной форме в большинстве органов. Примерно в 10–20% в группе с латентно существующей вирусной инфекцией, когда иммунная система хозяина оказывается под угрозой, наблюдается реактивация вируса. Также в 10–20% имеет место суперинфекция [7, 8].

ЦМВ-эзофагит характеризуется такими симптомами, как лихорадка, одинофагия, тошнота, и иногда жгучая загрудинная боль. ЭГДС обычно

выявляет большие одиночные изъязвления или эрозивные участки слизистой оболочки в средне- и нижнегрудном отделах пищевода. Язвы пищевода при ЦМВ-инфекции, как правило, оказываются линейными или продольными и достаточно глубокими.

Дополнительное обследование предусматривает гистологический анализ биопсийного материала и демонстрирует разрушение ткани и наличие внутриядерных или внутриклеточных включений вируса.

Лечение при ЦМВ-эзофагите включает основной курс в течение 3–6 недель, оптимальная продолжительность не определена. Необходимость и длительность поддерживающей терапии являются предметом дальнейшего обсуждения. В общем для достижения ремиссии применяют внутривенное введение ганцикловира 5 мг/кг или фоскарнета 90 мг/кг. В схему поддерживающего лечения у пациентов с рецидивирующим характером заболевания входит пероральный прием 900 мг валганцикловира 2 раза в день. При рецидиве перед поддерживающей терапией вновь требуется провести основной курс лечения [7, 10].

#### Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Болезни пищевода, М., Триада-Х, 2000:111-22.
1. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Esophageal Diseases, 2000: 111-22.
2. *Маев И. В., Бусарова Г.А.* Кандидоз пищевода. Лечащий врач 2002; 6:44-50.
2. *Mayev I.V., Busarova G.A.* Esophageal Candidiasis. Lechaschi vrach 2002; 6:44-50.
3. *Трухманов А.С.,* и др. Кандидамикозный эзофагит, имитирующий ахалазию кардии. СПб:1 РГН, 1995: с. 237.
3. *Trukhmanov A.S., et al.* Candidal esophagitis, mimicking cardiac achalasia. SPb: 1 RGN, 1995: с. 237.
4. *Шевяков М.А.* Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта. Проблемы мед микологии 2000; 2(2):6-10.
4. *Shevyakov M.A.* Candidiasis of gastrointestinal mucosa. Problemy med mikologii 2000; 2 (2): 6-10.
5. *Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я.* Лекции по инфекционным болезням. М.: Медицина, 1986.
5. *Yuschuk N.D., Vengerov Yu.Ya.* The lecture on infectious diseases. M.: Medicine, 1986.
6. *Ющук Н.Д., Маев И.В., Бусарова Г.А.* Герпесвирусные эзофагиты Тер арх 2003; 11:79-83.
6. *Yuschuk N.D., Mayev I.V., Busarova G.A.* Herpes virus esophagites. Ter arkh 2003; 11: 79-83.
7. *Baroco A.L., Oldfield E.C.* Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10(4):409-16.
8. *Bate S.L., Dollard S.C., Cannon M.J.* Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis 2010; 50:1439-47.
9. *Forrest G.* Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. Curr Opin Gastroenterol 2004; 20(1):16-21.
10. *Lemonovich T.L., Watkins R.R.* Update on cytomegalovirus infections of the gastrointestinal system in solid organ transplant recipients. Curr Infect Dis Rep 2012; 14:33-40.
11. *Mönkemüller K.E., Wilcox C.M.* Diagnosis and treatment of esophagitis in AIDS. Compr Ther 2000; 26(3):163-8.
12. *Mulhall B.P., Wong R.K.* Infectious esophagitis. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6(1):55-70.
13. *Wilcox C.M., Rodgers W., Lazenby A.* Prospective comparison of brush cytology, viral culture, and histology for the diagnosis of ulcerative esophagitis in AIDS. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(7):564-7.

# Сравнение клинической и фармакодинамической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов

*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*

## Comparison of clinical and pharmacodynamic features of proton pump inhibitors efficacy in gastroesophageal reflux disease

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov

*Chair of internal diseases propedeutics and Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, 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*

**Цель обзора.** Предоставить данные литературы по клинической, фармакодинамической и экономической эффективности стандартных доз препаратов группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Основные положения.** ИПП — наиболее эффективные лекарственные средства, применяемые в лечении *кислотозависимых заболеваний* (КЗЗ). Контроль уровня интрагастрального pH является ключевым моментом заживления эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, успешности эрадикации инфекции *H. pylori*.

С целью определения функционального состояния слизистой оболочки желудка и эффективности антисекреторной терапии проводится 24-часовая рН-/рН-импедансометрия. Прием ИПП в стандартных дозах обеспечивает кислотосупрессивный эффект продолжительностью до 18 ч. Уже при их

**The aim of review.** To present literature data on clinical presentation, pharmacodynamic and economic efficiency of standard doses of *proton pump inhibitors* (PPI) for *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

**Summary.** PPI are the most effective pharmaceuticals for treatment of *acid-related diseases* (ARD). Control of intragastric pH level is the key moment of healing of erosions and ulcers of the upper gastro-intestinal tract, as well as for *H. pylori* eradication efficacy.

Functional state of stomach mucosa and efficacy of antisecretory therapy was estimated by 24-hour pH or pH-impedance measurement. The standard doses of PPI provided acid-suppressive effect for up to 18 hs. Already after the first dose intake at 24-hour pH monitoring the stomach pH>3 was recorded for 56,1% (±20,94) of total monitoring time, and pH>4 — for 44,0% (±18,72), that promoted rapid symptom relief.

Terms of activation and efficacy of H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors is determined by pH of the media and pKa val-

**Сторонова Ольга Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1  
**Storonova Olga A** — MD, doctor of functional diagnostics department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university.  
Contact information: storonova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

однократном приеме в ходе суточного исследования рН желудка рН>3 регистрируется 56,1% ( $\pm 20,94$ ), а рН>4—44,0% ( $\pm 18,72$ ) времени мониторингования, что способствует быстрому купированию симптомов.

На скорость активации и эффективность применения ингибиторов  $H^+/K^+$ -АТФазы влияют рН среды и значения рКа для каждого лекарственного средства. В том числе интенсивность кислотосупрессивного действия ИПП зависит от путей метаболизма препаратов и генетически обусловленных особенностей системы цитохрома P450. Мутации аллелей CYP2C19 позволяют разделить популяцию обследованных пациентов на группы быстрых, средних и медленных «метаболизаторов», что надо учитывать при назначении того или иного средства. При выборе дозы ИПП или смене одного препарата на другой необходимо руководствоваться таким понятием, как эквивалентные дозировки в соответствии с инструкцией по применению лекарства.

Назначение ИПП при длительной терапии ГЭРБ дает возможность сократить затраты на лечение заболевания с сохранением клинической эффективности.

**Заключение.** ИПП являются препаратами выбора в терапии КЗЗ. Они должны применяться в наименьшей эффективной дозе, в том числе по требованию и прерывистыми курсами. Требуется индивидуальный подход к их назначению, который основан на тщательном анализе клинической картины, а также данных эзофагогастродуоденоскопии, 24-часовой рН-/рН-импедансометрии. Немаловажное значение имеет приемлемое соотношение эффективность/стоимость лечения.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, рН-метрия.

Патологическое воздействие соляной кислоты в условиях снижения защитных свойств слизистой оболочки и нарушения двигательной активности пищевода и желудка является одним из важных патогенетических механизмов развития *кислотозависимых заболеваний* (КЗЗ), таких как *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, включая развивающиеся осложнения (кровотечение), НПВП-ассоциированная гастропатия, синдром Золлингера—Эллисона. Несомненен тот факт, что *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) представляют наиболее эффективные лекарственные средства, применяемые в лечении КЗЗ.

По своей химической структуре ИПП являются производными бензимидазола и имеют единое молекулярное ядро. Молекулы незначительно различаются только химическими радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах, однако именно это придает им индивидуальные

свойства — длительность латентного периода, продолжительность действия препарата, время полувыведения, особенность рН-селективности, взаимодействие с другими одновременно принимаемыми средствами и т. п. Механизм действия ИПП состоит в необратимом блокировании работы фермента  $H^+/K^+$ -АТФазы (протонной помпы, создающей значительный градиент ионов водорода: внутри обкладочной клетки значение рН около 7,3, а в канальцах париетальных клеток желудка оно достигает 0,83), т. е. синтезе соляной кислоты на последнем этапе, чем обеспечивается оптимальный уровень снижения секреции и длительное сохранение достигнутого эффекта [1, 5].

Попадая в тонкую кишку, имеющую нейтральные значения рН, ИПП находятся в непротонированной форме, поэтому легко проникают через биологические мембраны, что создает условия для их хорошего всасывания. Далее накопление ИПП в секреторных канальцах париетальных клеток, активация (протонирование) под действием кисло-

ues for each pharmaceutical. Intensity of acid-suppressive action of PPI depends on drug metabolic pathways and genetically determined features of cytochrome P450 system. Mutations of CYP2C19 alleles allow to divide the studied patients population into groups of rapid, medium and slow «metabolizers» that it is necessary to take into account at prescription of the certain drug. At a choice of PPI dose or shift from one PPI to another it is necessary to be guided by the concept of equivalent dosages according to the instruction leaflet on the drug application.

Long-term maintenance therapy by PPI for GERD enables reduction of expenses for treatment of disease preserving clinical efficacy.

**Conclusion.** PPI are of the drugs of choice in ARD therapy. PPI should be applied in the least effective doze, including on demand treatment and intermittent treatment. The individual approach to PPI prescription, based on the careful analysis of clinical presentation, as well as on data of esophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH or pH plus impedance measurement is required. Reasonable cost to efficacy ratio is no less important.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, rabeprazole, pH-metry.

ты и блокирование  $H^+/K^+$ -АТФазы в значительной степени зависят от показателя *константы диссоциации* (рКа) — величины рН, при которой протонируется половина молекул препарата.

При попадании молекул препарата в среду с рН ниже значения рКа происходит присоединение ионов водорода и переход лекарственного средства в химически активную форму сульфенамид. То есть для активации последующих доз лекарства всегда необходимо присутствие некоторого количества кислоты. Считается, что период полужизни протонной помпы у человека составляет в среднем 48–54 ч, поэтому за 24 ч синтезируется около 20% новых помп, причем большая часть в ночное время. Следовательно, при постоянном утреннем приеме лекарственного препарата к моменту пробуждения в состоянии активности находится примерно 70% из вновь синтезированных помп, в связи с чем ИПП рекомендуется назначать за 30–60 мин до завтрака, чтобы к моменту приема пищи в крови была достигнута необходимая концентрация лекарства [30].

Таким образом, скорость активации и эффективность применения ингибиторов  $H^+/K^+$ -АТФазы зависят от рН среды и значения рКа для каждого лекарственного средства. Кроме того, величина рКа отражает стабильность ИПП в кислой среде. рКа для различных молекул ИПП составляет: рабепразола 4,9, омепразола 4,13, эзомепразола 4,01, лансопразола 4,0, пантопразола 3,96. Иными словами, чем выше показатель рКа, тем препарат быстрее переходит в активную форму и интенсивнее ингибирует кислотообразование.

Оптимальным для активации ИПП является уровень рН от 1,0 до 2,0. Исключение составляет рабепразол, который благодаря высокому показателю рКа легко активируется не только при низком, но и при достаточно высоком уровне рН, т. е. в слабокислой среде. Исследования *in vitro* показывают, что время, необходимое для 50% блокады  $H^+/K^+$ -АТФазы, при рН 1,2 для рабепразола составляет 1,3 мин, тогда как для лансопразола — 2, омепразола — 2,8, пантопразола — 4,6 мин, а при рН 5,1 (в постпрандиальный период) — 7,2, 90, 84 и 282 мин соответственно [23].

Нужно отметить, что рН большинства париетальных клеток равен 1, однако часть из них имеет рН около 3 ед. Эта разница показателей объясняется различной степенью стимуляции париетальных клеток и их «возрастом». Поскольку рабепразол активируется даже при средних значениях рН=3, то в этих условиях он ингибирует протонную помпу как «старых», так и недостаточно стимулированных «молодых» париетальных клеток, что является его преимуществом относительно других ИПП [7].

Следовательно, кислотная стабильность ИПП, зависящая от величины рКа, является главным

фактором, определяющим концентрацию препарата в секреторных канальцах париетальной клетки и дальнейшую активацию с развитием кислото-супрессивного эффекта. То есть, чем стабильнее ИПП, тем медленнее он накапливается в париетальной клетке. Именно эти свойства рабепразола (высокая константа диссоциации рКа и нестабильность в широком диапазоне рН) позволяют ему быстро аккумулироваться в существенно большем числе клеток-мишеней и, связывая протонную помпу, обеспечивать более быстрое и выраженное подавление кислотообразования, чем все остальные представители класса ИПП [3].

Поскольку скорость взаимодействия производных сульфенамидов с  $H^+/K^+$ -АТФазой прямо пропорциональна скорости превращения молекул ИПП в сульфенамид (рабепразол > омепразол > эзомепразол > лансопразол > пантопразол), то и концентрации лекарственного препарата, при которых достигается полумаксимальный эффект (уровень рН=2), существенно отличаются: для омепразола — 0,47 мкМ, а для рабепразола почти в 7 раз меньше — 0,07 мкМ [6]. Этим обеспечивается одна и та же результативность при приеме меньших доз рабепразола по сравнению с остальными ИПП. Например, прием здоровыми добровольцами минимальной дозы рабепразола (Париета) 10 мг и стандартной дозы эзомепразола (20 мг) в 1-й и 5-й день их применения вызывает ингибирование секреции НСІ в равной мере [11].

Интенсивность кислото-супрессивного действия ИПП зависит также от путей метаболизма препаратов и генетически обусловленных особенностей системы цитохрома Р450. Все ИПП метаболизируются с участием цитохрома Р450, в основном СУР2С19 и СУР3А4 (эзомепразол), а также 1А2, 2С9, 2Д6. За счет этих отличий в ферментной системе наименьшее лекарственное взаимодействие наблюдается у рабепразола (Париета) и пантопразола. Но, кроме этого, рабепразол имеет и второй (основной) путь метаболизма [11] — образование тиоэфира через неэнзиматическое превращение, что дает ему преимущество перед другими ИПП, особенно при одновременном приеме большого количества лекарственных средств.

В европейской популяции 2–4% населения являются гомозиготами по мутации гена, кодирующего изоформу СУР2С19, в то время как в азиатской — 20–23%, что объясняет резистентность к терапии ряда ИПП. Открыто более 20 аллелей СУР2С19, наличие которых обуславливает различия в фармакокинетике, т. е. пике концентрации в плазме ( $C_{\text{макс}}$ ) и площади под кривой АUC, и в фармакодинамике, т. е. уровне достигаемого интрагастрального рН. Мутации аллелей СУР2С19 (дикий тип СУР2С19\*1 и два мутировавших аллеля СУР2С19\*2 и СУР2С19\*3) позволяют разделить популяцию обследованных пациентов на группы быстрых \*1/\*1, средних

Таблица 1  
Влияние полиморфизма CYP2C19  
на фармакокинетику ИПП

Группа метаболизаторов	Антисекреторный эффект
«Быстрые» (нет мутаций)	Низкий
«Средние» (гетерозиготы, мутация в одном аллеле)	Средний
«Медленные» (гомозиготы, мутации в обоих аллелях)	Высокий

\*1/\*X и медленных \*X/\*X метаболизаторов, где \*1 представляет дикий тип аллеля, \*X — мутировавший аллель (табл. 1).

То есть наличие мутации в гене, кодирующем CYP2C19, приводит к снижению скорости метаболизма этих ИПП, наиболее выраженному у гомозигот по мутантному гену (\*X/\*X), у них сохраняется более высокий уровень рН в течение суток при лечении ИПП. В случае отсутствия мутации гена (\*1/\*1) все ИПП за исключением рабепразола метаболизируются быстро и у них регистрируется низкий уровень рН. В число быстрых метаболизаторов входят также ультра-быстрые, имеющие аллель CYP2C19\*17, впервые описанный в 2006 г. группой шведских ученых — S.C. Sim, C. Risinger, M.L. Dahl и соавт. В настоящее время активно накапливаются сведения о влиянии на эффективность терапии ИПП аллеля CYP2C19\*17. Полученные результаты указывают на схожую скорость метаболизма с аллелем CYP2C19\*1, установлена связь между наличием у пациентов с аллелем CYP2C19\*17 повышенного риска возникновения кровотечения при одновременном применении клопидогреля, однако имеющиеся данные требуют дальнейшего изучения. Следовательно, различия по генотипу CYP2C19 надо учитывать при назначении антисекреторных средств, особенно у пациентов, резистентных к проводимому лечению ИПП [6, 16, 22, 25, 32].

Эти данные находят подтверждение в работе японских авторов [25]. В исследование вошли 183 пациента с ГЭРБ, которых разделили на три группы: в первой (50 человек) был назначен омепразол 20 мг, во второй (68 человек) — лансопразол 30 мг, в третьей (65 человек) — рабепразол (Париег) 10 мг. Контролем служили 118 здоровых добровольцев. У всех пациентов методом полимеразной цепной реакции определили мутации аллелей CYP2C19, на 7–8-й день лечения провели 24-часовую рН-метрию желудка. Среднесуточный уровень рН при приеме омепразола, лансопразола и рабепразола составил 4,4 (2,1–7,3), 4,8 (3,5–6,4) и 5,4 (3,3–7,5) ед соответственно. Таким образом, рабепразол в дозе 10 мг ингибировал секрецию HCl в достоверно большей степени ( $p=0,006$ ), чем омепразол 20 мг и лансопразол 30 мг ( $p<0,001$ ).

Была проанализирована степень угнетения секреции соляной кислоты ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19. Установлено, что у быстрых метаболизаторов уровень рН, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол.

Таким образом, у пациентов, являющихся быстрыми метаболизаторами, рабепразол был рекомендован как препарат выбора при лечении КЗЗ.

Известно, что контроль уровня интрагастрального рН является ключевым моментом заживления эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, успешности эрадикации инфекции *H. pylori*. Так, поддержание рН выше 3 ед определяется как условие рубцевания язвенных дефектов, а вероятность нормализации поврежденной слизистой оболочки пищевода при рефлюкс-эзофагите зависит от продолжительности времени поддержания интрагастрального рН выше 4. Такой же уровень кислотности необходим для успешного проведения эрадикационной терапии. Поэтому одним из показателей эффективности антисекреторных препаратов можно считать время, в течение которого в период суточного мониторингирования регистрируется  $pH>4$  ( $t_{pH>4}$ ) [8, 30, 33].

Для определения функционального состояния слизистой желудка проводится 24-часовая рН-метрия. Это исследование позволяет оценить кислотообразующую и кислотонейтрализующую функцию желудка, определить эффективность антисекреторных и антацидных препаратов, осуществить индивидуальный подбор лекарственных средств, выявить резистентность к различным антисекреторным препаратам, наличие ночных «кислотных прорывов», функциональное состояние желудка до и после оперативных вмешательств [8].

На серии рН-грамм представлены графики, полученные при 24-часовом мониторингировании интрагастрального рН на отечественных приборах «Гастроскан-24» и «Гастроскан-ИАМ» производства НПФ «Исток-Система». На рис. 1А — 24-часовая рН-грамма тела желудка (время указано от начала исследования). Регистрируются показатели, характеризующие нормальный уровень кислотности в желудке (1,6–2,5 ед в теле). На рис. 1Б–В представлены данные пациента С. 50 лет, обратившегося в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Пациент С. 50 лет поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на выраженную изжогу, которая возникала преимущественно в дневные часы, боли за грудиной жгучего характера. При проведении эзофагогастро-

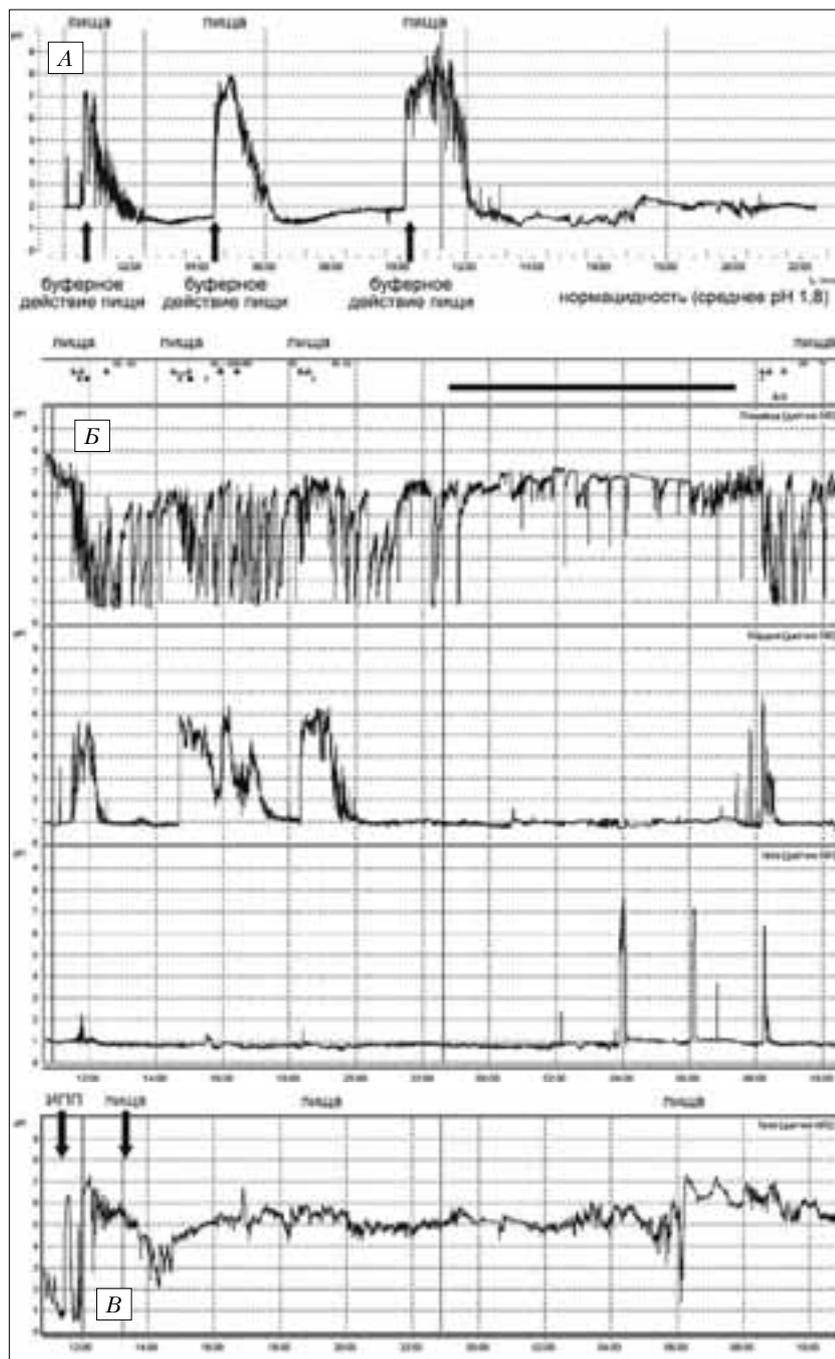


Рис. 1. А — 24-часовая рН-грамма тела желудка (норма), время указано от начала исследования; Б — рН-грамма тела желудка пациента С. 50 лет, толстой горизонтальной линией отмечено время сна; В — рН-грамма тела желудка того же пациента, контроль эффективности проводимого лечения рабепразолом 20 мг (по О.А. Стороной, А.С. Трухманову [8])

дюденоскопии (ЭГДС) диагностированы эрозии в антральном отделе желудка и в дистальном отделе пищевода. Пациенту выполнена рН-метрия пищевода и желудка. В пищеводе отмечается большое число кислых патологических рефлюксов, индекс DeMeester повышен, а при рН-метрии желудка регистрируется гиперацидность (в теле и в кардиальном отделе). В теле желудка  $\text{pH} < 1,6$

составляет 95% времени исследования (рис. 1Б). Больному была назначена терапия ингибиторами протонной помпы (оригинальный рабепразол 20 мг) за 30 мин до еды. Отмечалась положительная динамика клинических проявлений. С целью оценки эффективности лечения повторно выполнена суточная рН-метрия: процент времени с  $\text{pH} > 4,0$  составил более 75% времени исследования (рис. 1В). Таким образом, проводимая терапия ИПП эффективна. При повторной ЭГДС диагностировано заживление эрозий.

Однако следует отметить, что у пациентов с сохраняющимися жалобами на фоне терапии ИПП, при необходимости верифицировать связь внепищеводных проявлений ГЭРБ (кашель) с рефлюксами, для исключения слабокислых или слабощелочных рефлюксов как причины персистенции симптомов рекомендуется проведение совместной рН-импедансометрии, имеющей ряд преимуществ перед традиционной рН-метрией [2, 4, 9, 10, 12, 28, 31, 35].

В мета-анализе, основанном на результатах пяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших 1480 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ из 120 научных клинических центров Европы и США, проводилось сравнение терапевтической эффективности поддерживающего лечения рабепразолом (Париетом) в дозе 10 и 20 мг на протяжении 1 и 5 лет [36]. Риск возникновения рецидива изжоги при приеме 10 и 20 мг рабепразола был равен 1,29 (95% ДИ 0,97–1,72,  $p=0,083$ ) в течение 1 года и 1,274 (95% ДИ 1,005–1,615,  $p=0,045$ ) в течение 5 лет поддерживающей терапии. Таким образом, результаты мета-анализа свидетельствуют о равной терапевтической эффективности при обеих дозах рабепразола, принимаемых в течение 1 года, однако при 5-летнем сроке поддерживающего лечения доза 20 мг оказалась более эффективной. По данным контрольных ЭГДС риск развития рецидива эрозивных поражений слизистой пищевода при применении 10 и 20 мг рабепразола составлял 1,92 (95% ДИ 1,21–3,06,  $p=0,006$ ) в течение 1 года и 1,667 (95%

ДИ 1,073–2,589,  $p=0,025$ ) в течение 5 лет поддерживающей терапии. Таким образом, доза 20 мг оригинального рабепразола более результативна в поддержании эндоскопической ремиссии у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

В обзорной статье С.А. Stedman и соавт. по данным литературы проведен сравнительный анализ ИПП, применяемых в клинической практике. Установлено, что антисекреторная активность лансопразола и пантопразола существенно не отличается от таковой у омепразола, в то время как рабепразол имеет большую фармакодинамическую эффективность (в исследовании препараты назначались в равных дозах активного вещества, т. е. миллиграмм на миллиграмм) [33].

В перекрестном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании D. Pantoflickova и соавт. при проведении 24-часового рН-мониторинга обнаружили, что интрагастральный уровень рН (3,4) и время с рН>4 (8 ч) в течение 24 ч значительно выше после однократного приема 20 мг рабепразола по сравнению с 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола, 20 мг омепразола, 20 мг эзомепразола или плацебо [26]. Таким образом, рабепразол в сравнении с другими ИПП приводит к более быстрому (начиная с первой дозы) развитию антисекреторного эффекта.

При применении ИПП может наблюдаться феномен «ночного кислотного прорыва» (НКП), который впервые был описан в 1998 г. P.L. Reqhini и соавт. До конца причина «кислотного прорыва» не ясна, но ряд авторов объясняют его тем, что вечером, в момент приема препарата, у части пациентов не все  $H^+/K^+$ -АТФазы находятся в активном состоянии, а, как известно, ИПП не ингибируют неактивированные  $H^+/K^+$ -АТФазы. Так как время полувыведения ИПП составляет от одного до двух часов, то к моменту активации  $H^+/K^+$ -АТФаз препарат уже выведен и не оказывает антисекреторного действия. В работе J.Y. Luo и соавт. НКП при обследовании 40 пациентов был выявлен в 65% случаев, однако у принимавших оригинальный рабепразол 10 мг зарегистрированы более высокие показатели рН, меньшая продолжительность НКП (соответственно  $1,84 \pm 0,55$  ед,  $4,10 \pm 2,38$  ч), чем в группах, получавших омепразол 20 мг ( $1,15 \pm 0,31$  ед,  $5,40 \pm 2,73$  ч) и пантопразол 40 мг ( $1,10 \pm 0,30$  ед,  $5,71 \pm 2,60$  ч),  $p < 0,05$ , что говорит о более интенсивной кислотосупрессивной активности рабепразола [20].

Клиническая эффективность 8-недельного курса четырех препаратов группы ИПП в стандартных дозах у пожилых больных ГЭРБ (320 человек в возрасте  $77,4 \pm 7,9$  года) с жалобами на изжогу, регургитацию кислым содержимым желудка и боль в эпигастриальной области была оценена в исследовании A. Pilotto и соавт. У лиц, закончивших исследование, заживление повреждений слизистой оболочки пищевода при при-

менении 20 мг омепразола составило 81%, 30 мг лансопразола — 90,7%, 40 мг пантопразола — 93,5%, 20 мг рабепразола — 94,6% (соответственно  $p=0,143$ ;  $p=0,04$  и  $p=0,02$  против омепразола). Эффективность омепразола в достижении эндоскопической ремиссии у пациентов с эзофагитом 1-й степени (по классификации Савари—Миллера) была наименьшей среди всех исследовавшихся ИПП и составила 81,8% против 100%-ной эффективности лансопразола, пантопразола и рабепразола ( $p=0,012$ ). Купирование изжоги отмечали все пациенты, принимавшие пантопразол и рабепразол, в то время как омепразол был эффективен в 89,6% ( $p=0,0001$ ), а лансопразол — только в 82,4% случаев ( $p=0,0001$ ). Пантопразол и рабепразол достоверно интенсивнее ( $p < 0,05$ ) купировали ощущение регургитации кислого содержимого (92,2 и 90,1% против 75% лансопразола), а также устраняли боль в эпигастриальной области (95,2 и 100% против 82,6%,  $p < 0,05$ ) [27].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, целью которого было сравнить фармакодинамическую эффективность однократного приема 20 мг рабепразола и 40 мг пантопразола у 52 пациентов с ночными приступами изжоги, выявлены достоверные различия ( $p < 0,001$ ) между процентом времени с интрагастральным рН>3–56,1% ( $\pm 20,94$ ) на фоне рабепразола против 45,5% ( $\pm 18,06$ ) на фоне пантопразола. Уровень рН>4 сохранялся 44,0% ( $\pm 18,72$ ) времени суточного мониторинга при приеме рабепразола и 32,8% ( $\pm 16,94$ ) при назначении пантопразола ( $p < 0,001$ ). Причем в ночные часы рН>4 регистрировался в 2 раза дольше ( $p < 0,001$ ) при применении рабепразола, чем пантопразола — 32,0% ( $\pm 26,39$ ) и 16,9% ( $\pm 19,91$ ) соответственно.

Средние показатели интрагастрального рН также имели достоверные отличия ( $p=0,002$ ) в дневные часы: при приеме рабепразола — 3,8 ( $\pm 0,80$ ), а пантопразола — 3,5 ( $\pm 0,72$ ) ед. В ночные часы средний уровень рН был 3,1 ( $\pm 1,17$ ) и 2,4 ( $\pm 0,91$ ) на фоне рабепразола и пантопразола соответственно ( $p < 0,001$ ). В пищеводе процент времени с рН<4 за сутки не достиг статически значимой разницы — 5,8% ( $\pm 4,79$ ) и 5,8% ( $\pm 4,45$ ) соответственно для рабепразола и пантопразола ( $p > 0,05$ ). Такие показатели, как среднесуточный уровень рН, площадь под кривой АUC, процент времени с рН<4 в ночные часы и время экспозиции соляной кислоты в пищеводе были также одинаковы для рабепразола и пантопразола. Таким образом, однократный прием рабепразола 20 мг (Париег) продемонстрировал большую антисекреторную активность по сравнению с пантопразолом 40 мг у больных ГЭРБ с ночными приступами изжоги [24]. Большая антисекреторная активность рабепразола по сравнению с пантопразолом у пациентов с ночными изжогами подтверждается

Таблица 2

## Эквивалентные средние дозы ИПП согласно рекомендациям ВОЗ

Код АТС	Название препарата	Доза, мг
A02BC01	Омепразол	20
A02BC02	Пантопризол	40
A02BC03	Лансопризол	30
A02BC04	Рабепризол	20
A02BC05	Эзомепризол	30

и результатами, полученными другими исследователями [18, 37].

При выборе дозы ИПП для лечения пациента или смене одного препарата на другой необходимо руководствоваться таким понятием, как эквивалентные дозировки. В настоящее время участились ситуации, когда для преодоления резистентности к проводимой терапии (в частности, при лечении больных ГЭРБ) применяются дозы, в 2–3 раза превышающие стандартные. Эквивалентные дозы — это такие дозы лекарственных средств, при применении которых достигается сопоставимый терапевтический и/или фармакодинамический эффект. В эксперименте сравниваются различные дозы выбранных препаратов, например по их антисекреторной активности (по повышению уровня рН желудочного сока до 4 ед). Сопоставление эффектов лекарств возможно в соответствии со способом применения и дозами, указанными в прилагаемой инструкции.

Так, по данным администрации по лекарствам и пищевым продуктам США (FDA <http://www.fda.gov/>), у препаратов пантопризола, омепразола, лансопризола имеются терапевтические эквиваленты и они применяются в дозе 40, 10/20 (основная)/40, 15/30 (основная) мг соответственно. Препараты рабепризола и эзомепризола пока не имеют терапевтического эквивалента и применяются в дозе 10/20 (основная) и 20/40 (основная) мг [17].

Центром сотрудничества Всемирной организации здравоохранения по методологии статистики лекарственных средств (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology <http://www.whocc.no/atcddd/>) представлены справочные данные об эквивалентных дозах ИПП, полученные при проведении специальных исследований по сравнению фармакокинетических свойств ИПП согласно инструкции по применению этих лекарственных средств. Указаны дозы омепразола, пантопризола, лансопризола, рабепризола и эзомепризола 20, 40, 30, 20 и 30 мг соответственно как эквивалентные в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При этом на сайте ВОЗ подчеркивается, что предлагаемая классификация не является основанием для пересмотра стандартов лечения и сравнения эффективности лекарственных препаратов (табл. 2).

В мета-анализ, выполненный J. Kirchheiner и соавт., вошли 57 рандомизированных клинических исследований (2738 пациентов), посвященных изучению влияния различных молекул ИПП на интрагастральный рН при однократном и системном приеме препаратов. В процессе анализа определялся среднесуточный уровень рН и время с рН>4 у здоровых добровольцев (как инфицированных бактерией *H. pylori*, так и без нее) и у больных ГЭРБ. Дозозависимый эффект рассчитывался с помощью фармакодинамического моделирования методом NONMEM с интеграцией всех имеющихся данных [21].

На фоне применения ИПП (омепразол, лансопризол, эзомепризол, пантопризол, рабепризол) в дозах от 10 до 120 мг максимальный терапевтический эффект достигался при назначении стандартных доз (20, 30, 40, 40 и 20 мг соответственно). Следует подчеркнуть, что при приеме минимальной дозы ИПП в 10 мг только у рабепризола (Париета) выявлена фармакодинамическая эффективность, сопоставимая с эффективностью стандартных доз омепразола, лансопризола, пантопризола как по времени с рН>4, так и среднесуточному уровню интрагастрального рН.

Обращает внимание эквивалентность дозировок различных ИПП в этом исследовании. Эквивалентными дозами (вызывающими повышение уровня интрагастрального рН до 4 ед) у больных ГЭРБ являются 37,7, 41,8, 23,6, 166 и 20,7 мг, а у здоровых добровольцев — 20,2, 22,6, 12,6, 89,2 и 11,1 мг относительно омепразола, лансопризола, эзомепризола, пантопризола и рабепризола соответственно. Таким образом, доза оригинального рабепризола, вызывающая фармакодинамический эффект, является минимальной эффективной дозой среди других ИПП.

У больных ГЭРБ при сопоставлении эффективности препаратов, назначенных в соответствующих дозах (рис. 2), наиболее высокий уровень рН отмечается при приеме рабепризола (относительный риск 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 и 1,82 для пантопризола, лансопризола, омепразола, эзомепризола и рабепризола соответственно) [21].

В то же время в двойном слепом рандомизированном исследовании (1392 пациента с ГЭРБ)

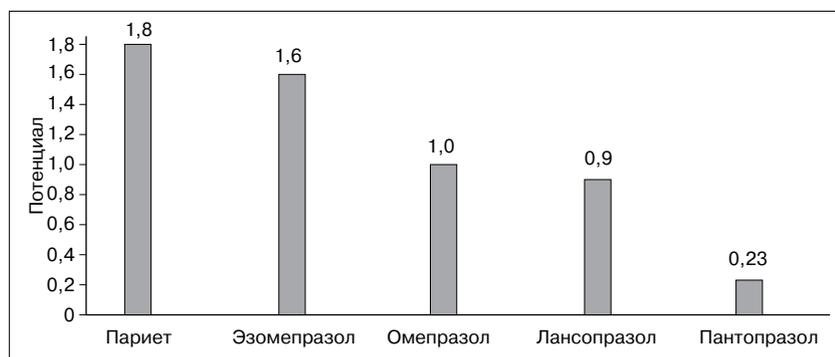


Рис. 2. Сравнительный потенциал кислотосупрессии различных ИПП. Для сравнительной оценки за единицу принимался потенциал омепразола (по Kirchheiner S., Glart S. и соавт [21])

более выраженное снижение кислотности именно в ночное время наблюдалось при приеме рабепразола (Париета), чем эзомепразола. Так, в первый день терапии количество времени с  $\text{pH} > 3$  в интервале 14–24 ч после приема 20 мг рабепразола и 40 мг эзомепразола достигало 49,3 и 26,2% соответственно, в интервале 0–24 ч оно составляло 55,3 и 55,1%. Таким образом, статистически значимой разницы в клинической эффективности рабепразола 20 мг и эзомепразола 40 мг не получено [15]. Однако в открытом рандомизированном двойном перекрестном исследовании на здоровых добровольцах при однократном приеме 20 мг рабепразола и 40 мг эзомепразола наблюдалось равнозначное повышение интрагастрального уровня  $\text{pH}$  и процента времени с  $\text{pH} > 3$  и  $\text{pH} > 4$ . То есть рабепразол в дозе, меньшей в 2 раза, не уступал по эффективности эзомепразолу [38].

При назначении длительной терапии ИПП немалое значение для пациента имеет соотношение результативности лечения и его стоимости. В Великобритании было проведено сравнение экономической эффективности терапии по требованию, проводимой в течение 1 года больным с неэрозивной формой ГЭРБ. В исследование включались пациенты, у которых после предшествовавшего полного курса терапии ИПП в течение 4 нед отсутствовали симптомы ГЭРБ. При анализе данных 7 плацебоконтролируемых исследований получены следующие результаты по стоимости: 123€ для рабепразола 10 мг, 176€ для пантопразола 20 мг, 190€ для эзомепразола 20 мг, 195€ для лансопразола 15 мг, 201€ для омепразола 20 мг, 210€ для омепразола 10 мг. При этом цена упаковки (28 таблеток/капсул) рабепразола

10 мг, пантопразола 20 мг, эзомепразола 20 мг, лансопразола 15 мг, омепразола 20 мг, омепразола 10 мг составляла 17,76, 18,40, 26,43, 18,54, 18,21 и 16,29€ соответственно. То есть примерно при одинаковой стоимости упаковки (за исключением эзомепразола 20 мг) за год терапии по требованию меньше всего было потрачено на лечение пациентами, принимавшими рабепразол 10 мг. Из этого можно сделать вывод, что Париет быстрее и эффективнее купировал симптомы изжоги у пациентов с НЭРБ и соответственно требовался более редкий прием препарата [19].

По оценке, проведенной в США в рамках мета-анализа, на поддерживающее лечение пациентов с эрозивной формой ГЭРБ при назначении рабепразола, лансопразола, омепразола в стандартных дозах тратится в год соответственно 1414, 1671 и 1599\$ США. Причем рабепразол предотвращает рецидив заболевания у 86% больных, а лансопразол и омепразол у 68 и 81% соответственно [13].

## Заключение

Ряд мета-анализов показывает, что существует небольшое различие в клинической эффективности различных молекул ИПП в стандартных дозах. Однако терапия с применением ИПП должна проводиться в наименьшей эффективной дозе, в том числе по требованию и прерывистыми курсами. Требуется индивидуальный подход к назначению антисекреторных средств, который основан на тщательном анализе клинической картины, а также данных эзофагогастроудоденоскопии, 24-часовой  $\text{pH}$ -/ $\text{pH}$ -импедансометрии.

ИПП являются препаратами выбора в лечении КЗЗ. Прием оригинального рабепразола в сравнении с другими ИПП приводит к более быстрому (начиная с первой дозы), длительному, стойкому и предсказуемому повышению интрагастрального  $\text{pH}$ , необходимому для адекватного лечения. По результатам длительных исследований при приеме Париета в течение одного/пяти лет установлен высокий профиль безопасности препарата. При этом среди других ИПП он имеет наиболее приемлемое соотношение эффективность/стоимость в терапии ГЭРБ [5].

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* Пищевод Баррета. В 2 т. М.: Изд-во «Шико», 2011. 608, 624 с.
1. *Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S.* Barrett's esophagus. 2 vol. set. M.: Publishing house «Shiko», 2011. 608, 624 p.
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. 23 с.

2. *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., Kaybysheva V.O.* Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines. The Russian gastroenterological association. M., 2014. 23 p.
3. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Кардашева С.С., Сторонова О.А.* Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 176 с.
3. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Kardasheva S.S., Storonova O.A.* Pariet in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Prevention and treatment of chronic upper gastrointestinal diseases/ ed.: V.T. Ivashkin. M.: MEDpress-inform, 2014.176 p.
4. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):4-16.
4. *Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Options of intraesophageal pH-impedance measurement in GERD diagnostics. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):4-16.
5. *Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинико-функциональная оценка эффективности применения рабепразола, омепразола и эзомепразола у больных неэрозивной рефлюксной болезнью, ассоциированной с бронхиальной астмой. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(5):22-9.
5. *Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Clinical and functional estimation of rabeprazole, omeprazole and esomeprazole efficacy at non-erosive reflux disease associated with bronchial asthma. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(5):22-9.
6. *Надинская М.Ю.* Рабепразол (париет) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(1):2-12.
6. *Nadinskaya M.Yu.* Rabeprazole (Pariet) in treatment of gastroesophageal reflux disease from the standpoints of evidence-based medicine. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(1):2-12.
7. *Пасечников В.Д.* Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(3):32-9.
7. *Pasechnikov V.D.* Approaches for optimal choice of proton pump inhibitor in acid-related diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(3):32-9.
8. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии: Пособие для врачей. 2-е изд. / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015. 16 с.
8. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Long term intragastric pH-metry for the practical doctor: the Manual for physicians. 2 ed. / Ed. V.T. Ivashkin. M., 2015.16 p.
9. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2014; 5:37-42.
9. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* The role of protective factors of esophageal mucosa in treatment of gastroesophageal reflux disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2014; 5:37-42.
10. *Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол: новости, мнения, обучение 2013; 1(4):2-9.
10. *Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects gastroesophageal reflux disease treatment guidelines. Gastroenterol gepatol: novosti, mneniya, obuchenie 2013; 1(4):2-9.
11. *Baisley K., Tejura B., Morocutti A., et al.* Rabeprazole 10 mg is equivalent to esomeprazole 20 mg in control of gastric pH in healthy volunteers. Clin J Gastroenterol 2001; 96(Suppl):48-148.
12. *Bredenoord A.J.* Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastro-esophageal reflux. Neurogastroenterol Motil 2008; 20(5):434-9.
13. *Dean B.B., Siddique R.M., Yamashita B.D., et al.* Cost-effectiveness of proton-pump inhibitors for maintenance therapy of erosive reflux esophagitis. Am J Health Syst Pharm 2001; 58(14):1338-46.
14. *Eggleston A., Katelaris P., Nandurkar S., Thorpe P., Holtmann G.* Clinical trial: the treatment of gastro-esophageal reflux disease in primary care – prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29, 967-78.
15. *Fock K.M., Teo E.K., Ang T.L., Chua T.S., Ng T.M., Tan Y.L.* Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastroesophageal reflux disease: A randomized, double-blind study in urban Asia. World J Gastroenterol 2005; 11(20):3091-8.
16. *Furuta T., Sugimoto M., Shirai N.* Individualized Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. Potential Impact of Pharmacogenetic Testing based on CYP2C19. Mol Diagn Ther 2012; 16(4):223-37.
17. *Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M.* Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1452-8.
18. *Hank S. Wang, David S. Oh, Ariana Anderson, Jose Nieto J., Phuong Tient, Joseph R. Pisegna.* Comparative efficacy of rabeprazole and pantoprazole in the control of nocturnal acid output and intragastric acidity. Gut Liver 2008; 2:30-8.
19. *Hughes A., Bodger K., Bytzer P., Dirk de Herdt, Dubois D.* Economic analysis of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease. Pharmacoeconomics 2005; 23(10):1031-41.
20. *Jin-Yan Luo, Chun-Yan Niu, Xue-Qin Wang, You-Ling Zhu, Jun Gong.* Effect of a single oral dose of rabeprazole on nocturnal acid breakthrough and nocturnal alkaline amplitude. World J Gastroenterol 2003; 9(11):2583-6.
21. *Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J.* Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:19-31.
22. *Klotz U.* Proton pump inhibitorstheir pharmacological impact in the clinical management of acid-related disorders. Arzneimittelforschung 2009; 59(6):271-82.
23. *Kromer W., Kruger U., Huber R., Holtmann M., Steinijans V.W.* Differences in pH-depended activation rates of substituted benzimidazoles and biological *in vitro* correlations. Pharmacology 1998; 56(2):57-70.
24. *Miner P., Delemosf B., Xiangf J., Lococof J., Ienit J.* Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and esophageal acid exposure: a randomized study in gastroesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31:991-1000.
25. *Mitsushige Sugimoto, et al.* Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70:1073-8.
26. *Pantoflickova D., Dorta G., Rauic M., et al.* Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1507-14.
27. *Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Scarcelli, et al.* Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. World J Gastroenterol 2007; 13(33):4467-72.

28. *Ribolsi M., Savarino E., de Bortoli N., Balestrieri P., Furnari M., Martinucci I., Casale M., Greco F., Salvinelli F., Savarino V., Marchi S., Cicala M.* Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. Abstracts of the 20<sup>th</sup> National Congress of Digestive Diseases. *Dig Liver Dis* 2014; 46:1-144.
29. *Shi S., Klotz U.* Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(10):935-51.
30. *Shin J.M., Kim N.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(1):25-35.
31. *Sifrim D., Castell D., Dent J., Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-31.
32. *Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1):103-13.
33. *Stedman C.A., Barclay M.L.* Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-78.
34. *Sugimoto M., Shirai N., Nishino M., Kodaira C., Uotani T., Sahara S., Ichikawa H., Kagami T., Sugimoto K., Furuta T.* Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1073-8.
35. *Tutuian R., Castell D.O.* Review article: complete gastro-esophageal reflux monitoring - combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl. 2):27-37.
36. *Warrington S., Baisley K., Dunn K., Boyce M., Morocutti A.* Effects of single doses of rabeprazole 20 mg and esomeprazole 40 mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:685-91.
37. *Warrington S., Baisley K., Lee D., Lomax K., Delemos D., Boyce M., Morocutti A.* Pharmacodynamic effects of single doses of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg in patients with GERD and nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:511-7.
38. *Zhy Hai-di, Wang Xeng, Xia Xian-ming, Xu shu-man, Lan Yao.* Rabeprazole 10 mg versus 20 mg in preventing relapse of gastroesophageal reflux disease - a meta-analysis. *Clin Med J* 2013; 126(16).

# Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии

А.Е. Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»,  
Москва, Российская Федерация

## Modern approaches of effective prevention of NSAIDs-gastropathy

A.Ye. Karateyev

Federal State Budget Scientific Institution «Nasonova scientific research institute of rheumatology»,  
Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Рассмотреть современные подходы к профилактике НПВП-гастропатии.

**Основные положения.** Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанное с приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) остается серьезной социальной и медицинской проблемой. Это связано с ростом числа «потребителей» НПВП и низких доз аспирина, большинство из них представлено людьми пожилого возраста, нередко имеющими сочетание нескольких коморбидных заболеваний, а значит, серьезный риск лекарственных осложнений.

Даже после внедрения в практику более безопасных НПВП — селективных ингибиторов *циклооксигеназы 2* (ЦОГ-2) и очевидных успехов в лечении *H. pylori*-ассоциированных пептических язв частота развития НПВП-гастропатии остается на достаточно высоком уровне. Следует учесть, что осложнения НПВП-гастропатии, такие как кровотечение и перфорации, сопровождаются высокой летальностью и требуют серьезных затрат на лечение. Это определяет необходимость адекватной профилактики данной патологии. Особую роль здесь играет применение *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) — основного класса препаратов, используемых сегодня для предупреждения развития НПВП-гастропатии.

В настоящем обзоре освещены преимущества пантопразола — представителя ИПП, обладающего минимальным риском негативного фармакологического взаимодействия с препаратами других лекарственных групп.

**The aim of review.** To present current approach for NSAIDs-gastropathy prevention.

**Summary.** Upper gastrointestinal lesions, related to intake of *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) represent a serious social and medical problem. This is related to increase in NSAIDs and low doses of aspirin users number, who are mostly elderly people, often having combination of several diseases with serious risk of drug-induced complications.

Even after safer class of NSAIDs, i.e. selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors were introduced to clinical practice and obvious successes in treatment of *H. pylori*-associated peptic ulcers, frequency of NSAIDs gastropathy still remains high. Besides that, NSAIDs gastropathy complications, such as bleeding and perforations, are accompanied by high mortality and serious treatment expenditures. This requires adequate prophylaxis of this pathology. *Proton pump inhibitors* (PPIs) play a special role as the main class of drugs used for NSAIDs gastropathy prevention at the present time.

This review presents advantages of pantoprazole — a PPI, that possesses the minimal risk of unfavorable pharmacological interaction with drugs of other pharmacological classes.

**Conclusion.** Application of less aggressive NSAIDs — selective COX-2 inhibitors and *H. pylori* eradication reduce risk of serious complications, but does not eliminate it completely. Therefore long-term PPI application is required for prevention of NSAID-related ulcers and gastro-intestinal bleeding in patients who

**Каратеев Андрей Евгеньевич** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Контактная информация: aekarateev@rambler.ru; 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

**Karateyev Andrey Ye.** — MD, PhD, head of laboratory of gastroenterology, Nasonova scientific research institute of rheumatology. Contact information: aekarateev@rambler.ru; 115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34A.

**Заключение.** Использование менее опасных НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2 и эрадикация *H. pylori* снижают риск развития серьезных осложнений, но не устраняют его полностью. Поэтому длительное применение ИПП абсолютно необходимо для предупреждения развития язв и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в том случае если у них имеются факторы риска НПВП-гастропатии.

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, желудочно-кишечное кровотечение, профилактика, *H. pylori*, ИПП, пантопрозол.

receive NSAIDs on regular basis, in the case if they have risk factors for NSAIDs-gastropathy.

**Key words:** NSAIDs-gastropathy, gastro-intestinal bleeding, prevention, *H. pylori*, PPI, pantoprazole.

В современном мире никто не хочет мириться с проявлениями боли — самого тягостного симптома многих заболеваний и патологических состояний, а также важнейшего фактора, определяющего снижение качества жизни. Страдание от боли рассматривается в цивилизованных государствах как явное нарушение прав человека [1]. Поэтому контроль острой или хронической боли стал неотъемлемой частью медицинской практики, а периодический прием анальгетиков — элементом повседневной жизни многих людей. Не будет преувеличением сказать, что практически каждый взрослый житель Земли хотя бы раз в жизни использовал то или иное обезболивающее средство.

Самым популярным классом анальгетиков являются *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП). Их отличает предсказуемый эффект, доступность и удобство применения. Особое значение имеет использование этих препаратов у пациентов с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата — остеоартрозом, неспецифической болью в спине, локальным воспалением околосуставных мягких тканей, где НПВП играют роль основного средства, применяемого для контроля болевых ощущений и локального воспаления [2].

Неизбежный рост числа пациентов с указанной патологией, обусловленный общим старением популяции, определяет постепенное, но неуклонное повышение потребления НПВП. Так, в 2010 г. в рамках исследования системы общественного здравоохранения США (National Health Interview Survey) была проведена оценка использования НПВП и аспирина населением этой страны. Установлено, что регулярно принимают НПВП (т.е. не менее 3 раз в неделю на протяжении >3 месяцев) 29 млн (12,1%) жителей, аспирин — 43 млн (19,0%). Эти данные показали отчетливый рост использования данных препаратов — на 40–50% за период с 2005 г. [3]. В Великобритании ежегодно выписывается более 17 млн рецептов на различные анальгетики, преимущественно НПВП, а число лиц, принимающих

так называемые ОТС НПВП (безрецептурные), составляет среди населения 44% [4].

Четкой информации, сколько людей в России принимает НПВП, не имеется. Однако их число очень велико, о чем можно судить по объему продаж этих препаратов, который составил за 2013 г. 103777084 упаковки [2].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Учитывая повсеместное применение этих препаратов, эффективное предупреждение названных выше осложнений оказалась весьма актуальной задачей, стоящей перед современной медициной [4, 5].

Наиболее известная патология, связанная с приемом НПВП, так называемая «НПВП-гастропатия». Под этим термином подразумевают повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ — желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), возникающее в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующееся появлением геморрагий, эрозий и язв, которые могут осложняться развитием *желудочно-кишечного кровотечения* (ЖКТ-кровотечения) или перфорацией [2, 6].

В качестве примера можно привести данные недавнего исследования «Prometeo», в ходе которого итальянские ученые оценили клинические особенности ЖКТ-кровотечений (не связанных с варикозом), развившихся у 1413 больных. Использование аспирина или других НПВП зарегистрировано у 52,4% из числа обследованных, при этом подавляющее большинство эпизодов кровотечения были связаны с язвами желудка — 29,6%, ДПК — 36,2% или эрозиями — 10,9%. Кровотечение потребовало проведения гемотрансфузий у 43,9%, вызвало геморрагический шок у 9,3%, необходимость хирургического вмешательства у 14,3% и стало причиной смерти у 4% больных [7].

Интересные данные получены японскими учеными, которые сравнили 2 группы пациентов, перенесших ЖКТ-кровотечение в 2002–2007 гг.

( $n=363$ ) и 2008–2013 гг. ( $n=356$ ). В группах отмечалось четкое различие в этиологии кровотечения: если в первой заметно чаще выявлялся *H. pylori* — соответственно 71,6 и 57,9% ( $p<0,001$ ), то в более поздней когорте чаще указывалось на прием НПВП — 39,9 и 48,6% ( $p=0,02$ ) [8].

Эпидемиологические исследования показывают, что применение НПВП увеличивает риск серьезных ЖКТ-осложнений более чем в 4 раза. Кровотечения и перфорации возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и являются причиной смерти в 2 раза чаще, чем в популяции. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ занимают важное место среди причин летальных исходов у пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника [2, 5]. По сообщениям датских ученых, погибает каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ [9, 10].

По данным *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ), изучавших безопасность НПВП или профилактическую эффективность «гастропротекторов», язвы выявляются у 15–40% больных, регулярно принимающих *неселективные НПВП* (н-НПВП) [2]. Согласно результатам исследования, проведенного в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (1996–2006 гг.), язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 763 (12,5%) из 6103 больных с различными ревматическими заболеваниями, получавших НПВП [11].

Развитие НПВП-гастропатии обусловлен, в первую очередь, системным действием НПВП, связанным с блокадой ЦОГ-1, определяющей синтез «цитопротективных» *простагландинов* (ПГ), и в меньшей степени локальным повреждением слизистой ЖКТ. Уменьшение концентрации ПГ в слизистой оболочке способствует существенному снижению ее защитного потенциала и повреждению естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Дополнительными факторами, связанными с системным воздействием НПВП, считается снижение агрегации тромбоцитов и ухудшение капиллярного кровотока в слизистой, блокада NO-синтетазы и ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, усиление клеточного апоптоза, влияние на желудочную секрецию процессов репарации, связанных с блокадой ЦОГ-2. Последний механизм вызывает особый интерес, поскольку может объяснить повышение риска развития ЖКТ-кровотечений при использовании селективных ЦОГ-2 ингибиторов [2].

Значение инфекции *H. pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии не ясно [12]. Этот микроорганизм, ответственный за развитие подавляющего большинства случаев хронического гастрита и один из главных этиологических факторов

пептической язвы, обнаруживается у 50% жителей Земли (инфицированность колеблется от 10 до 70% в зависимости от популяции) [12]. По всей видимости, его наличие должно играть синергичную роль в развитии повреждения слизистой оболочки, что подтверждается данными мета-анализа 16 исследований ( $n=1625$ ), проведенных в 2002 г. J. Huang и соавт. В соответствии с полученными результатами *H. pylori* и прием НПВП по отдельности увеличивают риск возникновения ЖКТ-кровотечения в 1,79 и 4,85 раза, а в комбинации — в 6,13 раза [13].

Этот факт согласуется и с последними данными, полученными в работе С. Sostres и соавт., которые изучали причины развития язвенного кровотечения у 666 больных. Аналогичную по полу и возрасту контрольную группу составили также 666 человек. *H. pylori* был выявлен у 74,3 и 54,8% обследованных (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,0–3,3), НПВП принимали 34,5 и 13,4% (ОШ 4,0; 95% ДИ 3,0–5,4), *низкие дозы аспирина* (НДА) — 15,8 и 12% включенных в исследование (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,3–2,7). При наличии *H. pylori* и одновременном приеме НПВП риск ЖКТ-осложнений резко возрастал (ОШ 8,0; 95% ДИ: 5,0–12,8). У больных, получавших НДА, такого нарастания не было, однако ОШ составил 3,5; 95% ДИ 2,0–6,1 [14].

В то же время хорошо известно, что НПВП-гастропатия может развиваться и при отсутствии *H. pylori*. Более того, у больных с развившимися язвами и кровотечением проведение эрадикации не снижает риск рецидивов этих осложнений при продолжении приема НПВП [2].

## Особенности НПВП-гастропатии

В целом клиническая и эндоскопическая картина НПВП-гастропатии достаточно неспецифична. Наиболее частыми изменениями, выявляемыми при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), являются эрозии (часто множественные) или язвы антрального отдела желудка [2, 6]. Соотношение язв желудка и ДПК, а также размеры язв, возникающих на фоне приема НПВП, можно рассмотреть по данным РКИ, в которых изучалось профилактическое влияние «гастропротекторов» в сравнении с плацебо. Важный материал дает также описание эндоскопической картины у больных в наблюдательных исследованиях или работах, в которых изучался эффект противоязвенного лечения. Согласно этим данным, соотношение язв желудка и ДПК у больных с НПВП-гастропатией составляет 1.5/2.0:1, а на сочетанные язвенные дефекты приходится около 5% от общего числа НПВП-индуцированных язв. При этом около 20% больных имеют язвы более 10 мм в диаметре [15–19].

Развитие НПВП-индуцированных язв может не сопровождаться выраженными гастралгиями

и диспептическими явлениями, в ряде случаев они протекают совершенно бессимптомно («немые» язвы). Нередко первым и неожиданным проявлением НПВП-гастропатии становится ЖКТ-кровотечение [2, 6].

У большинства больных НПВП-гастропатия развивается в течение первых 3 месяцев от начала приема этих препаратов. Очень показательны данные финских ученых, которые оценили зависимость риска развития желудочно-кишечных осложнений от длительности приема НПВП, ориентируясь на анализ 9191 случая возникновения ЖКТ-кровотечения, развития язв и перфорации. Контролем служили 41780 жителей Финляндии, не имевших данной патологии. Оказалось, что риск осложнений был максимальным в первые две недели (ОШ 3,2), в течение одного месяца — 2,9, двух месяцев — 2,1 и т. д. Риск достиг исходного уровня лишь для принимавших НПВП более полугодом — ОШ 3,5 [20].

НПВП-индуцированные язвы и эрозии склонны к рецидивированию — конечно, в том случае, если прием вызвавших их препаратов будет продолжен, а адекватная профилактика не назначена. Так, частота рецидивов НПВП-гастропатии у больных, входивших в контрольные группы в двух РКИ (они получали НПВП и плацебо гастропротектора), через 3 и 6 месяцев составила 49% и 58% [17, 19]. По нашим данным, при наблюдении более 1 года рецидивы НПВП-индуцированных язв отмечаются у 40% пациентов, продолжающих принимать НПВП [11].

Прогнозировать развитие НПВП-гастропатии позволяют так называемые «факторы риска», которые были определены в ходе масштабных популяционных исследований. Учитывая, что факторы риска во многом определяют выбор НПВП и необходимость назначения профилактических средств, следует провести соответствующую их градацию по степени значимости (см. таблицу).

### Профилактика НПВП-гастропатии

Профилактические меры основываются на двух основных методах — использовании более безопасных препаратов или совместном применении НПВП с лекарствами, снижающими их негативное

влияние на слизистую ЖКТ («гастропротекторы») [2].

Появление новых представителей НПВП — умеренно селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикама, нимесулида и ацеклофенака), а также истинно селективных ЦОГ-2 ингибиторов — коксибов (целекоксиба и эторикоксиба), как представлялось, должно было кардинальным образом изменить представление о безопасности НПВП. К сожалению, новые препараты не стали решением проблемы.

Наименьший риск осложнений со стороны всех отделов ЖКТ показан для целекоксиба. Это подтверждает мета-анализ 52 РКИ ( $n=51048$ ), в которых безопасность препарата сравнивалась с н-НПВП и плацебо. Оценивался суммарный индекс негативного влияния на ЖКТ, включавший частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, возникновения клинически выраженных язв и развития анемии, связанной с кишечной кровопотерей (снижение уровня гемоглобина более 20 г/л). Частота этих осложнений составила 1,0, 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациентов/лет соответственно [21].

Целекоксиб реже вызывает ЖКТ-осложнения у пациентов с наличием факторов риска, чем прием н-НПВП в сочетании с *ингибитором протонной помпы* (ИПП), что было доказано в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования больные РА или ОА с язвенным анамнезом или возрастом более 60 лет, не инфицированные *H. pylori* ( $n=4481$ ), в течение 6 месяцев принимали целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Язвы желудка/ДПК возникли у 5 и 20 пациентов, железодефицитная анемия — у 15 и 77, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась у 6 и 8% больных соответственно ( $p<0,001$ ) [22].

Низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании целекоксиба подтверждается результатами мета-анализа 28 эпидемиологических исследований, в которых применялись различные НПВП. Целекоксиб демонстрировал минимальный относительный риск осложнений (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,17–1,81). Опасность их развития была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака (3,34;

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [2]

Уровень риска	Факторы риска
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией), ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе, прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств, и/или антикоагулянтов
Умеренный	Пожилой возраст ( $\geq 65$ лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>H. pylori</i>
Низкий	Отсутствие любых факторов риска

95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 95% ДИ 2,70–5,69), напроксена (4,1; 95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 95% ДИ 2,19–5,90). Нужно отметить, что столь же низкий риск ЖКТ-осложнений как у целекоксиба был определен для н-НПВП ацеклофенака (1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [23].

Тем не менее, считать целекоксиб полностью безопасным препаратом нельзя. У пациентов с высоким риском ЖКТ-осложнений на фоне приема этого препарата также могут развиваться язвы и кровотечения, хотя, бесспорно, реже, чем при использовании «традиционных» НПВП. Это четко показывают данные 6-месячного исследования CLASS, в котором целекоксиб в дозе 800 мг/сутки сравнивался с диклофенаком 150 мг/сутки и ибупрофеном 2400 мг/сутки у 8059 пациентов. У лиц, получавших целекоксиб без НДА частота серьезных ЖКТ-осложнений составила 0,44% (вместе с симптоматическими язвами – 1,4%). В то же время на фоне приема НДА частота этих осложнений достигала 2,01 и 4,7% соответственно, т. е. оказалась более чем в 3 раза выше. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,27 и 2,91% для не получавших НДА и 2,12 и 6,0% для получавших [24].

Весьма показательны данные исследования F. Chen и соавт. с участием 441 пациента, у которых в анамнезе отмечалось серьезное кровотечение из язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема НПВП. После успешного заживления язвенного дефекта и, если было необходимо, эрадикации *H. pylori* все больные в течение 12 месяцев получали целекоксиб 400 мг/сутки – без профилактики или в комбинации с эзомепразолом 20 мг. За период наблюдения рецидив кровотечения возник у 8,9% пациентов, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди лиц, получавших целекоксиб с эзомепразолом [25].

Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка/ДПК. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL, в ходе которого 34700 больных в течение не менее полутора лет получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сутки. На фоне приема эторикоксиба частота ЖКТ-кровотечений составила 0,3 и 0,19, диклофенака – 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациентов/лет [26].

Аналогичная ситуация отмечается и в отношении мелоксикама. Суммарная частота ЖКТ-осложнений при его использовании намного меньше, чем у н-НПВП. Однако риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения этого лекарства в дозе 15 мг не отличается от диклофенака. По данным мета-анализа 28 РКИ

( $n=21310$ ) частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама (7,5 мг, 15 мг) и диклофенака составила 0,03, 0,2 и 0,15 эпизода на 100 пациентов/лет [27]. Не подтверждают низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама и данные приведенного выше мета-анализа популяционных исследований [23].

Хорошая переносимость ацеклофенака и нимесулида в сравнении с традиционными НПВП не вызывает сомнений, вместе с тем нет на должном уровне организованных РКИ, которые подтверждали бы преимущество этих препаратов в сравнении с н-НПВП в отношении развития ЖКТ-кровотечений и перфораций [2].

### «Гастропротекторы»

Единственным классом препаратов, который используется сегодня для лечения и профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП, являются ингибиторы протонной помпы. Применение ИПП позволяет достичь эффективного заживления НПВП-индуцированных язв и эрозий, локализованных как в желудке, так и в ДПК, а также значительно снизить выраженность диспепсии и симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, возникающих на фоне приема НПВП и НДА. При этом ИПП отличается удобство применения и низкая частота нежелательных реакций. Использование НПВП дает возможность предотвратить развитие НПВП-гастропатии и снизить до минимума риск наиболее частого опасного осложнения этой патологии – кровотечения [28, 29].

Мизопростол (синтетический аналог ПГ E<sub>2</sub>), первый из «гастропротекторов», специально созданный для терапии и профилактики НПВП-гастропатии, представляет в настоящее время лишь исторический интерес. Хотя этот препарат обладал несомненной эффективностью как лечебное и профилактическое средство (что было доказано серией масштабных РКИ), он имел неудобную схему применения и отличался плохой переносимостью. Значительная частота нежелательных реакций существенно снижала терапевтические возможности мизопростола; не выдержав конкуренции с ИПП, он в конце концов фактически ушел из мировой клинической практики [5, 28–30].

H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы отчетливо проигрывали ИПП в отношении как лечения, так и профилактики НПВП-гастропатии [2, 28, 29]. Единственной альтернативой ИПП в качестве «гастропротектора» некоторые эксперты считают фамотидин. Его эффективность была подтверждена в ходе 6-месячного РКИ, участниками которого стали 285 больных, принимающих НПВП и получавших в качестве средства для профилактики осложнений со стороны ЖКТ фамотидин 80 мг, 40 мг или плацебо. К завершению периода наблюдения

число язв желудка/ДПК составило 10, 17 и 33% соответственно. Однако это различие оказалось достоверным в сравнении с плацебо лишь для фамотидина в дозе 80 мг ( $p < 0.05$ ) [31].

В последние годы было получено еще одно доказательство терапевтического потенциала фамотидина. Речь идет о клинических испытаниях нового, незарегистрированного в России препарата, содержащего ибупрофен 800 мг и фамотидин 26,6 мг. Трехкратный прием этого препарата, предлагаемый производителями, обеспечивает высокую профилактическую дозу фамотидина — примерно 80 мг/сутки. Два 6-месячных РКИ ( $n=1382$ ), в которых изучалась безопасность нового средства, показали неплохие, хотя и отнюдь не блестящие, результаты: число язв желудка при его использовании составило 12,5%, в контроле (ибупрофен + плацебо) — 20,7%; число язв ДПК — 1,1 и 5,1% [32].

Следует отметить, что фамотидин в дозе 40 мг/сутки заметно уступает по своему профилактическому действию ИПП. Это демонстрируют результаты двух работ, выполненных F. Ng и соавт. [34, 34]. Участниками первого РКИ стали 160 человек, имевших эрозии и язвы, возникшие на фоне приема НДА. После успешной противоязвенной терапии эти пациенты в течение 12 месяцев продолжали прием аспирина в дозе 80 мг/сутки, получая в качестве профилактики пантопразол 20 мг или фамотидин 40 мг. За период наблюдения ни у кого из больных в группе пантопразола не развились язвы или кровотечения. В то же время в группе фамотидина у 12,3% пациентов были выявлены язвы и эрозии, а у 7,7% развилось ЖКТ-кровотечение [33]. Во втором РКИ участниками были 311 больных с ИБС, которым была назначена комбинация НДА и клопидогрела; кроме того, на период развития острого коронарного синдрома им проводился курс эноксипарина или тромболитис. Для профилактики ЖКТ-осложнений на весь срок проведения антиагрегантной терапии (от 4 до 52 недель) назначался фамотидин 40 мг/сутки или эзомепразол 20 мг/сутки. В итоге ЖКТ-кровотечение развилось у 9 пациентов в группе фамотидина (6,1%) и лишь у одного (0,6%) в группе эзомепразола ( $p < 0,001$ ) [34].

### Роль эрадикации *H. pylori* для первичной профилактики НПВП-индуцированных язв

В РКИ доказано, что эрадикация *H. pylori* значительно снижает риск развития НПВП-гастропатии, если проводится до назначения этих препаратов. В том случае когда больные уже получают НПВП, антигеликобактерная терапия демонстрирует, как минимум, спорный результат.

Данный вопрос исследовался в двух мета-анализах. Первый был представлен в 2005 г. M. Vergara и соавт., проанализировавшими результаты 5 РКИ ( $n=939$ ). В целом эта работа подтверждает целесообразность эрадикации *H. pylori* — язвы желудка на фоне приема НПВП развились суммарно у 7,4% пациентов, прошедших эрадикацию, и у 13,3% в группах контроля (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,20–0,93).

Важно, что эрадикация обеспечила снижение частоты не только язв, но и опасных кровотечений: их число составило 0 и 4 случая (ОШ 0,13, 95% ДИ 0,02–0,92). Однако анализ эффективности антигеликобактерной терапии показал четкие различия в подгруппах пациентов, до включения в исследование еще не принимавших НПВП («НПВП-наивные») и уже получавших эти препараты. У первых этот метод обеспечивал значительное снижение риска развития НПВП-гастропатии (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,14–0,49), у вторых не давал практически никакого положительного результата (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,53–1,72) [35].

В 2012 г. C. Tang и соавт. повторили мета-анализ M. Vergara. Изучение 7 РКИ показало близкие данные — у больных после эрадикации и без нее число язв составило соответственно 6,4 и 11,8% (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36–0,74). Отмечено различие между «НПВП-наивными» больными и лицами, длительно принимавшими эти лекарства — у первых эрадикация была однозначно эффективна (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,14–0,49), а у вторых нет (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,46–1,20) [36].

Низкая эффективность антигеликобактерной терапии для вторичной профилактики НПВП-индуцированных язв продемонстрирована в исследовании H. de Leest и соавт. Ученые наблюдали группу из 347 *H. pylori*-позитивных больных, длительно принимавших НПВП. Половине из них была проведена эрадикация, половине, составившей контрольную группу — назначено плацебо. Особенностью этой работы стало использование гастропротективных средств при наличии высокого риска осложнений: указанные препараты суммарно получали 48% больных. Через 3 месяца число язв желудка и/или ДПК в основной и контрольной группах было практически одинаковым — 4 и 5% соответственно [37].

Отсутствие эффекта от эрадикации *H. pylori* для вторичной профилактики рецидивов НПВП-гастропатии было показано в классическом исследовании HELP NSAID. В ходе этой работы половине из 285 больных с НПВП-индуцированными язвами и диспепсией была проведена эрадикация (стандартная тройная терапия), половине — нет. Прием НПВП был продолжен, и через 6 месяцев число рецидивов НПВП-гастропатии в двух исследуемых группах практически не различалось, составив 44 и 47% соответственно [38].

Очень важно, что применение ИПП существенно превосходит по профилактическому действию эрадикацию *H. pylori*. Доказательством этого стала работа F.K. Chan и соавт., которые сравнили частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв у 150 *H. pylori*-положительных больных с язвенным анамнезом, длительно принимавших НПВП. Половине из этой группы после заживления язв была проведена эрадикация, затем они продолжили прием НПВП без назначения ИПП; вторая половина после заживления язв непрерывно принимала НПВП в комбинации с ИПП. Через 6 месяцев частота рецидивов НПВП-индуцированных язв у больных после эрадикации составила 18,8%, в то время как у получавших ИПП — 4,4% [39].

Иная ситуация возникает при поражении ЖКТ, связанном с приемом НДА. Здесь эффективность эрадикации *H. pylori* для предупреждения рецидивов ЖКТ-кровотечений определена достаточно отчетливо, что демонстрирует, в частности, недавнее исследование F.K. Chan и соавт. В данной работе сравнивались три группы. В первой ( $n=249$ ) и второй ( $n=118$ ) в анамнезе было отмечено язвенное кровотечение; однако в первой у всех больных выявлен *H. pylori* и проведена эрадикация, а во второй этот микроорганизм обнаружен не был. Третья группа была контрольной ( $n=537$ ) и представляла больных, не имевших в анамнезе язвы и кровотечения. Пациенты всех трех групп регулярно принимали НДА ( $>160$  мг/сутки). В итоге число рецидивов кровотечения не различалось в группах 1 и 3 — 0,97 и 0,66 на 100 пациентов/лет, что четко указывает на хороший профилактический эффект эрадикации. В то же время в группе 2 (исходно *H. pylori*-негативные пациенты) число рецидивов оказалось значимо выше — 5,22 на 100 пациентов/лет [40].

Принципиальное положение относительно роли антигеликобактерной терапии для профилактики НПВП-гастропатии четко обозначено в Маастрихтском консенсусе (2012): «Проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, уже получающих НПВП. Эти больные, кроме эрадикационной терапии, нуждаются в длительном применении ИПП» [41].

### Выбор ИПП для профилактики НПВП-гастропатии

Считается, что все ИПП обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении лечения и профилактики НПВП-гастропатии [42]. Правда, исследований, в которых проводилось их прямое сравнение, достаточно мало. Одним из них стала масштабная работа J. Regula и соавт., которые сопоставили профилактическое действие пантопразола 20 мг, 40 мг и омепразола 20 мг у 595 больных старше 55 лет, имевших хотя бы

один фактор риска ЖКТ-осложнений, обследуемые в течение 6 месяцев принимали «традиционные» НПВП. Через 6 месяцев число пациентов, у которых отсутствовали серьезные изменения при ЭГДС (язва, более 5 эрозий или эрозивный эзофагит), оказалось практически одинаковым: 91, 95 и 93% соответственно [43].

Вместе с тем ряд экспертов считают наиболее удачным средством длительной профилактики НПВП-гастропатии пантопризол, выделяя его среди других представителей ИПП [42, 44].

Пантопризол — мощное антисекреторное противоязвенное средство, отлично зарекомендовавшее себя при лечении основных кислотозависимых заболеваний и состояний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пептическая язва желудка и ДПК, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, неязвенная диспепсия, а также для эрадикации *H. pylori* в качестве компонента стандартных антигеликобактерных режимов [44–46]. Так, в 2009 г. были представлены данные мета-анализа 5 РКИ ( $n=821$ ) в которых изучалась эффективность внутривенного введения пантопризола у больных с ЖКТ-кровотечением. Преимущества этого препарата были очевидны — в сравнении с плацебо он достоверно снижал число повторных кровотечений (соответственно 4,7 и 15,1%), а также необходимость в хирургических вмешательствах (1,4 и 6,5%),  $p<0,05$ . В отношении летальности достоверного отличия получено не было из-за относительно небольшого числа наблюдений, хотя их число было отчетливо меньше при использовании пантопризола (1,9 и 2,8%) [47].

Пантопризол оказался действенным средством для профилактики НПВП-гастропатии, что было доказано в серии клинических исследований [42, 44, 48–51]. Одним из наиболее веских доказательств стала работа T. Stupnicki и соавт. В ходе этого 6-месячного РКИ сравнивалось профилактическое действие пантопризола 20 мг/сутки и мизопростола 200 мкг 2 раза/сутки у 515 больных старше 55 лет, регулярно принимавших н-НПВП. Через 6 месяцев число лиц, у которых при проведении ЭГДС не было выявлено множественных эрозий, язв желудка/ДПК или рефлюкс-эзофагита, составило 95,0 и 86,0% ( $p=0,005$ ). При этом существенно меньше случаев отмены терапии из-за побочных эффектов зарегистрировано в группе пантопризола, чем мизопростола — 5 и 13% соответственно ( $p=0,001$ ) — рис. 1 [52].

Однако преимущество пантопризола в сравнении с другими ИПП определяется не более высокой эффективностью, а отсутствием негативного взаимодействия с другими лекарствами [42, 44]. Ведь большинство «потребителей» НПВП — люди пожилого возраста, у которых часто имеется несколько коморбидных заболеваний и которые нередко вынуждены принимать большое количе-

ство препаратов из различных фармакологических групп.

Метаболизм ИПП, как и многих других медикаментов, происходит в гепатоцитах при участии изоферментов цитохрома P-450, в основном CYP2C19. Совместный прием препаратов, биотрансформация которых происходит при помощи этой ферментной системы, может приводить к ее конкурентному ингибированию [53, 54]. Такая ситуация отмечается, например, в отношении клопидогрела – «пролекарства», для активации которого необходимо участие CYP2C19. В настоящее время имеется большое число клинических исследований, подтверждающих снижение антиагрегантного эффекта клопидогрела при совместном использовании с ИПП [55–58].

Другой препарат, который может иметь негативное взаимодействие с ИПП – метотрексат, широко используемый в ревматологической (прежде всего для лечения ревматоидного артрита) и онкологической практике [59, 60]. Так, недавно FDA (Food and Drug Administration) – контролирующий орган США, занимающийся надзором за использованием лекарственных препаратов, приняла решение дополнить инструкцию по применению метотрексата предупреждением о возможном повышении его токсичности при комбинации с любыми ИПП [61].

Однако фармакокинетика пантопразола имеет существенное отличие от других ИПП, что определяет значительно более низкую частоту негативного взаимодействия с другими лекарствами. По данным, приведенным в обзоре В.А. Исакова, посвященном фармакологическим особенностям различных ИПП, ингибирующая активность пантопразола в отношении CYP2C19 в 3 раза меньше, чем у рабепразола и в 10 раз меньше, чем

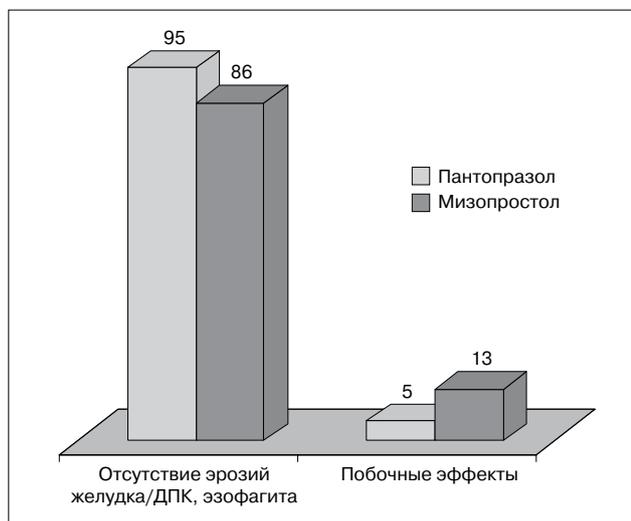


Рис. 1. Сравнение профилактического эффекта пантопразола 20 мг 1 раз в день и мизопростола 200 мкг 2 раза в день у 515 больных, в течение 6 месяцев принимавших НПВП, % [52]

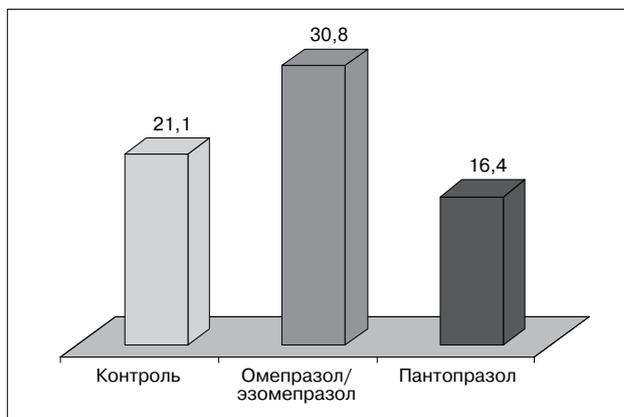


Рис. 2. Сравнение числа лиц с «низким ответом» на клопидогрел из 336 больных, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших пантопризол, омепразол или не принимавших ИПП (контроль), % [62]

у омепразола. Кроме того, ряд стадий биотрансформации пантопразола в отличие от омепразола протекает без участия цитохрома P-450. Поэтому совместный прием с пантопризолом не оказывает негативного воздействия на фармакокинетику многих широко используемых препаратов – варфарина, диклофенака, диазепамы, нифедипина, циклоспорина и др. [53, 54].

Ряд клинических и лабораторных исследований четко указывают, что совместное использование пантопразола и клопидогрела не снижает активность последнего [56–58]. Это подтверждают, в частности, наблюдения Н. Neubauer и соавт., изучивших влияние ИПП на эффективность антитромботической терапии у 336 больных, перенесших коронарное стентирование и получавших комбинацию клопидогрела и НДА. Из числа обследованных 122 больных принимали пантопризол, 26 – омепразол или эзомепразол, 188 (группа контроля) не получали ИПП. Антитромботический эффект оценивался с помощью импедансного агрегометра в образцах крови после индукции раствором АДФ. Установлено, что прием пантопразола не влиял на агрегацию: общее число пациентов с «низким ответом» на клопидогрел в этой группе было даже меньше, чем в контроле – 16,4 и 21,1%. Однако в группе омепразола/эзомепразола данный показатель был значительно выше – 30,8% (рис. 2) [62].

Не было также отмечено влияния пантопразола на эффективность НДА и фармакокинетику сульфасалазина [63, 64].

## Заключение

Таким образом, проблема адекватной профилактики НПВП-гастропатии не утратила своей актуальности. Большинство эпизодов ЖКТ-кровотечений в развитых странах приходится на пожилых людей и определяется приемом

НПВП и НДА. Использование менее опасных НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2 и эрадикация *H. pylori* снижают риск развития опасных осложнений, но не устраняют его полностью. Поэтому длительное применение ИПП абсолютно необходимо для предупреждения развития язв и ЖКТ-кровотечения у пациентов, регулярно принимающих НПВП, в том случае если они имеют факторы риска НПВП-гастропатии.

Пантопразол, известный в России как Нольпаза®, представляется препаратом выбора

для профилактики лекарственного поражения ЖКТ у лиц пожилого возраста, большинство из которых имеют несколько коморбидных заболеваний и нередко нуждаются в приеме многих лекарственных препаратов. Это связано с минимальным (в сравнении с другими представителями ИПП) негативным взаимодействием пантопразола с другими фармакологическими средствами.

#### Список литературы

1. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012, 512 с.
1. Pain (practical manual for doctors) / Ed.: N.N. Yakhno, M.L. Kukushkina. M.: Publishing house of Russian Academy of Medical Science, 2012, 512 c.
2. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015; 1:4-24.
2. Karateyev A.Ye., Nasonov Ye.L., Yakhno N.N. Rational application of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) in clinical practice: clinical guidelines. Sovremennaya revmatologiya 2015; 1:4-24.
3. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23(1):43-50.
4. Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C., et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Medicine 2015; 13:55 doi:10.1186/s12916-015-0285-8
5. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci (www.cspscanada.org) 2013; 16(5):821-47.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста. Рус мед журн 1999; 7 (16):769-71.
6. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Stomach and duodenal peptic ulcer in elderly and senile patients. Rus med zhurn 1999; 7(16):769-71.
7. Del Piano M., Bianco M.A., Cipolletta L., et al. The «Prometeo» study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. J Clin Gastroenterol 2013; 47(4):33-7. doi:10.1097/MCG.0b013e3182617dce.
8. Nagasue T., Nakamura S., Kochi S., et al. Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. Digestion 2015; 91(1):37-41. doi:10.1159/000368810. Epub 2015 Jan 20.
9. Thomsen R., Riis A., Christensen S., et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24(10):1431-8.
10. Thomsen R., Riis A., Munk E., et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. Am J Gastroenterol 2006; 101(12):2704-10.
11. Карамеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Тер арх 2008; 5:62-6.
11. Karateyev A.Ye., Nasonova V.A. Development and pattern of relapses of stomach and duodenal ulcers in patients receiving nonsteroid anti-inflammatory drugs. Ter arkh 2008; 5:62-6.
12. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. World J Gastroenterol 2014; 20(28):9439-50 DOI: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9439
13. Huang J., Sridhar S., Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359:14-22.
14. Sostres C., Carrera-Lasfuentes P., Benito R., et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. Am J Gastroenterol 2015; 110(5):684-9. doi:10.1038/ajg.2015.98. Epub 2015 Apr 21.
15. Graham D., White R., Moreland L. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Ann Intern Med 1993; 119:257-62.
16. Raskin J., White R., Jackson J. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med 1995; 123:344-50.
17. Cullen D., Bardhan K., Eiser M., et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:135-40.
18. Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S., et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. Scand J Gastroenterol 1996; 31:753-8.
19. Graham D., Agrawal N., Campbell D., et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 2002; 162:169-75
20. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J., et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. Scan J Gastroenterol, 2007; 42:923-32.
21. Moore A., Makinson G., Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. Arthritis Res Ther 2013;15(1):6. doi:10.1186/ar4134.
22. Chan F., Lanas A., Scheiman J., et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010; 376:173-79.
23. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012; 35(12):1127-46.
24. Silverstein F., Faich G., Goldstein J., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 84:1247-55.
25. *Chan F., Wong V., Suen B., et al.* Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369:1621-6.
  26. *Laine L., Curtis S.P., Cryer B., et al.* Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369:465-73.
  27. *Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G.* Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004; 117:100-6.
  28. *Scheiman J.* The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl. 3):5.
  29. *Goldstein J.L., Cryer B.* Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7:31-41. doi:10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
  30. *Yilmaz S., Bayan K., Dursun M., et al.* Does adding misoprostol to standard intravenous proton pump inhibitor protocol improve the outcome of aspirin/NSAID-induced upper gastrointestinal bleeding?: a randomized prospective study. *Dig Dis Sci* 2007; 52(1):110-8. Epub 2006 Dec 7.
  31. *Taha A., Hudon N., Hawkey C., et al.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:1435-9.
  32. *Laine L., Kivitz A., Belo A., et al.* Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:379-86.
  33. *Ng F., Wong S., Lam K., et al.* Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138(1):82-8.
  34. *Ng F., Tunggal P., Chu W., et al.* Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012, 107(3):389-96.
  35. *Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X.* Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(12):1411-8 [PMID:15948807 doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x]
  36. *Tang C.L., Ye F., Liu W., Pan X.L., Qian J., Zhang G.X.* Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17:286-296 [PMID:22759329 doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x]
  37. *De Leest H.T., Steen K.S., Lems W.F., et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007; 12(5):477-85.
  38. *Hawkey C., Tulassay Z., Szczepanski L., et al.* Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention. *Lancet* 1998; 352(9133):1016-21.
  39. *Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y., et al.* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344:967-73 [PMID:11274623 doi:10.1056/NEJM200103293441304]
  40. *Chan F.K., Ching J.Y., Suen B.Y., et al.* Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144(3):528-35. doi:10.1053/j.gastro.2012.12.038. Epub 2013 Jan 16.
  41. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
  42. *Singh G., Triadafilopoulos G.* Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(10):1210-7.
  43. *Regula J., Butruk E., Dekkers C.P., et al.* Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1747-55. Epub 2006 Jun 30.
  44. *Devault K.* Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1(2):197-205. doi:10.1586/17474124.1.2.197.
  45. *Moreira Dias L.* Pantoprazole: a proton pump inhibitor. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (Suppl. 2):3-12. doi:10.2165/1153121-S0-000000000-00000.
  46. *Van Rensburg C.J., Cheer S.* Pantoprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding and prevention of rebleeding. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2012; 5:51-60. doi:10.4137/CGast.S9893. eCollection 2012.
  47. *Wang J., Yang K., Ma B., et al.* Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(4):287-99.
  48. *Fornai M., Natale G., Colucci R., et al.* Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 372(1):79-87. Epub 2005 Aug 4.
  49. *Van Leen M.W., van der Eijk I., Schols J.M.* Prevention of NSAID gastropathy in elderly patients. An observational study in general practice and nursing homes. *Age Ageing* 2007; 36(4):414-8. Epub 2007 May 30.
  50. *Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Imbesi V., et al.* Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Dig Liver Dis* 2000; 32(3):201-8.
  51. *Müller P., Simon B.* The action of the proton pump inhibitor pantoprazol against acetylsalicylic acid-induced gastroduodenopathy in comparison to ranitidine. An endoscopic controlled, double blind comparison. *Arzneimittelforschung* 1998; 48(5):482-5.
  52. *Stupnicki T., Dietrich K., González-Carro P., et al.* Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68(4):198-208. Epub 2003 Dec 30.
  53. *Исаков В.А.* Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы: обновленные данные. Best clinical practice. Русское издание, декабрь 2014, 1-12.
  53. *Isakov V.A.* Proton pump inhibitors drug-to-drug interactions: state-of-the-art. Best clinical practice. The Russian edition, December 2014, 1-12.
  54. *Wedemeyer R.S., Blume H.* Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4):201-11. doi:10.1007/s40264-014-0144-0.
  55. *Sibbing D., Morath T., Stegherr J., et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101(4):714-9.
  56. *Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araújo C., et al.* Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23(5):396-404.
  57. *Angiolillo D., Gibson C., Cheng S., et al.* Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(1):65-74.

58. *Cuisset T., Frere C., Quilici J., et al.* Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(13):1149-53.
59. *Santucci R., Levêque D., Kemmel V., et al.* Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res* 2010; 30(3):963-5.
60. *Suzuki K., Doki K., Homma M., et al.* Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(1):44-9.
61. *Bezabeh S., Mackey A., Kluetz P., et al.* Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 2012; 17(4):550-4.
62. *Neubauer H., Engelhardt A., Krüger J., et al.* Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel - a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(1):91-7. doi:10.1097/FJC.0b013e3181e19739.
63. *Kasprzak M., Koziński M., Bielis L., et al.* Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J* 2009; 16(6):535-44.
64. *Adkison K.K., Vaidya S.S., Lee D.Y., et al.* Oral sulfasalazine as a clinical BCRP probe substrate: pharmacokinetic effects of genetic variation (C421A) and pantoprazole coadministration. *J Pharm Sci* 2010; 99(2):1046-62. doi:10.1002/jps.21860.

# Вопросы диагностики и лечения абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника на этапе амбулаторно-поликлинического оказания медицинской помощи

Ю.А. Кучерявый<sup>1</sup>, Т.Л. Лапина<sup>2</sup>, М.А. Ливзан<sup>3</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Российская Федерация

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Российская Федерация

## Issues of diagnostics and treatment of abdominal pain at irritable bowel syndrome at outpatient stage of the healthcare

Yu.A. Kucheryav<sup>1</sup>, T.L. Lapina<sup>2</sup>, M.A. Livzan<sup>3</sup>, M.F. Osipenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 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, the Russian Federation

<sup>2</sup> 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>3</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Omsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, the Russian Federation

<sup>4</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

**Цель обзора.** Представить алгоритм диагностики и лечения абдоминальной боли при амбулаторно-поликлиническом оказании медицинской помощи и осветить возможности гиосцина бутилбромида в ходе диагностического поиска и для устранения абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника.

**Основные положения.** От 20 до 50% обращений за медицинской помощью в связи с абдоминальными спазмами и болью оказываются следствием синдрома раздраженного кишечника (СРК). Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и алгоритму диагностики и лечения абдоминальной боли на амбулаторном приеме, врач, опираясь на опрос, осмотр и физикальные данные, в первую очередь, исключает

**The aim of review.** To present the diagnostic and treatment algorithm for abdominal pain at out-patient/polyclinic healthcare institutions and to demonstrate potential of hyoscine butylbromide application during diagnostic process and for relief of abdominal pain at irritable bowel syndrome.

**Summary.** From 20% to 50% of all admissions to medical institutions are related to abdominal spasms and pain caused by *irritable bowel syndrome* (IBS). According to the Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and abdominal pain management algorithm at outpatient reception, the doctor on the basis of interviewing, inspection and physical data first of all should exclude acute abdominal diseases (acute pain, parietal pain) requiring urgent examination by the surgeon or gynecologist and subsequent

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@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»  
Lapina Tatyana L. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, street Pogodinskaya, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

острую абдоминальную патологию (острую боль, париетальную боль), которая требует немедленной консультации хирурга или гинеколога и госпитализации. При наличии висцеральной боли назначается минимально необходимый объем лабораторных и инструментальных методов исследования. Если висцеральная боль продолжается более 6 месяцев и нет симптомов тревоги, то уже на амбулаторном приеме врач выделяет особенности клинической картины, принимая во внимание локализацию боли, что дает возможность сформулировать предварительный диагноз.

Эпигастральная боль (диспепсия), билиарная боль, абдоминальная боль, которая может сопровождаться нарушением частоты и характера стула, определяет дальнейший план обследования. Выполнение диагностического алгоритма позволяет распознать органическую природу заболевания или установить диагноз функционального расстройства.

Гиосцина бутилбромид при кратковременном назначении в качестве симптоматического средства купирует абдоминальный спазм. Курсовое лечение эффективно снижает интенсивность и частоту абдоминальной боли при СРК. Число нежелательных явлений и переносимость гиосцина бутилбромида сопоставимы с плацебо.

**Заключение.** Симптоматическая терапия спазмолитиками оправдана с момента обращения за медицинской помощью в поликлинику, и гиосцина бутилбромид может быть назначен для купирования острой и хронической боли на любом этапе диагностического поиска. Курсовое лечение спазмолитиками доказало эффективность устранения боли при СРК.

**Ключевые слова:** абдоминальная боль, абдоминальный спазм, синдром раздраженного кишечника, гиосцина бутилбромид.

hospitalization. In the case of visceral pain the minimal range of laboratory and instrumental tests is indicated. If the history of visceral pain is more than 6 months and there are no alarm symptoms, doctor should define specific features of clinical presentation already during outpatient visit, taking into account pain location, that provides formulation of preliminary diagnosis.

Epigastric pain (dyspepsia), biliary pain, abdominal pain which can be accompanied by impaired frequency and consistency of stool determine the further investigation plan. Implementation of diagnostic algorithm allows to distinguish the organic disease or to establish the diagnosis of functional disease.

Hyoscine butylbromide at short-term treatment will relieve abdominal spasm as a symptomatic agent. Course treatment effectively reduces intensity and frequency of abdominal pain at IBS. The rate of adverse events and tolerability of hyoscine butylbromide are comparable to that of placebo.

**Conclusion.** Symptomatic treatment by antispasmodic drugs is justified from the moment of referral for medical aid to outpatient department. Hyoscine butylbromide can be prescribed for relief of acute and chronic pain at any stage of diagnostic process. Course intake of antispasmodics has proved its efficacy for pain relief at IBS.

**Key words:** abdominal pain, abdominal spasm, irritable bowel syndrome, hyoscine butylbromide.

Частота абдоминальной боли и спазма в популяции составляет по данным ряда исследований от 10 до 46% [1, 2]. Этот широко распространенный симптом нередко служит основанием для обращения за амбулаторной помощью [3, 4]. Правильно распознать причину абдоминальной боли на амбулаторном приеме — непростая клиническая задача, которую усложняет ограниченность времени врачебного приема и широкий круг дифференциального диагноза. Клинические рекомендации *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) по ведению пациентов с абдоминальной болью, включающие соответствующий алгоритм диагностики и лечения, призваны оптимизировать медицинскую помощь, в том числе на амбулаторно-поликлиническом этапе [5]. Доминирование спазма как патофизиологической причины абдоминальной боли определяет широкое назначение спазмолитических средств [5, 6], что в амбулаторной практике позволяет быстро купировать основной симптом, который заставил обратиться за медицинской помощью.

Среди селективных спазмолитиков гиосцина бутилбромид имеет самую долгую историю медицинского применения. Впервые препарат был зарегистрирован в Германии в 1951 г. и в настоящее время является одним из наиболее изученных в экспериментальных и клинических исследованиях [7]. Этот нейротропный спазмолитик нецентрального действия снимает спазм гладкой мускулатуры внутренних органов за счет блокирования преимущественно  $M_3$ -холинорецепторов, располагающихся в гладкомышечных клетках органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), пищеварительных желез и мочеполовой системы. Препарат снижает также секрецию пищеварительных желез вследствие неконкурентного блокирования  $H$ -холинорецепторов в вегетативных ганглиях, что нормализует повышенную желудочную секрецию. Этим объясняется широкий спектр клинического применения препарата Бускопан® при кишечной, желчной, почечной коликах и в других ситуациях, в которых спазм гладкой мускулатуры играет принципиальную роль в генезе боли [7, 8].

Цель обзора литературы — представить алгоритм диагностики и лечения абдоминальной боли при амбулаторно-поликлиническом оказании медицинской помощи и осветить возможности гиосцина бутилбромиды в ходе диагностического поиска и лечения для устранения абдоминальной боли при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК).

Согласно Клиническим рекомендациям РГА и алгоритму диагностики и лечения абдоминальной боли на амбулаторном приеме, врач, опираясь на опрос, осмотр и физикальные данные, в первую очередь, исключает острую абдоминальную патологию (острую боль, париетальную боль), которая требует немедленной консультации хирурга или гинеколога и госпитализации. При наличии висцеральной боли назначается минимально необходимый объем лабораторных и инструментальных методов исследования, перечень которых представлен в Клинических рекомендациях РГА. Он предусматривает клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое включено в алгоритм благодаря высокой информативности, неинвазивности и доступности данного метода диагностики в настоящее время.

Проведение детального обследования для исключения органических заболеваний необходимо при выявлении симптомов тревоги или «красных флагов» [5]. Симптомы тревоги нацеливают врача на максимально быстрое установление диагноза, определяющего неблагоприятный прогноз, например новообразования или заболевания, осложненного кровотечением. К таким симптомам относят лихорадку, снижение массы тела, рвоту, дисфагию, мелену или рвоту кровью. Настороженность может вызвать острая абдоминальная боль и ее ночной характер. В особом внимании при наличии абдоминальной боли нуждаются пациенты старше 50 лет, имеющие в семейном анамнезе онкологическую патологию, воспалительные заболевания кишечника, энтеропатии.

Врачу следует быстро интерпретировать изменения, выявленные при непосредственном обследовании больного или применении инструментальных методов (гепатомегалия, спленомегалия, увеличение лимфоузлов и т. д.), а также отклонения в лабораторных показателях периферической крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия и др.), мочи и кала (гематурия, положительная реакция на скрытую кровь). Любая такая диагностическая находка делает функциональную причину абдоминальной боли крайне маловероятной, и в случае если минимальный объем лабораторно-инструментального обследования не позволил установить диагноз, может потребоваться госпитализация [5].

Если у пациента наблюдается хроническая (продолжительностью более 6 месяцев) висцеральная боль и нет симптомов тревоги, то уже на амбу-

латорном приеме врач выделяет особенности клинической картины, принимая во внимание локализацию боли, что дает возможность сформулировать предварительный диагноз. Эпигастральная боль (диспепсия), билиарная боль, абдоминальная боль, которая может сопровождаться нарушением частоты и характера стула, определяют дальнейший план обследования. Выполнение диагностического алгоритма позволяет распознать органическую природу заболевания или установить диагноз функционального расстройства [5].

Необходимо отметить, что в амбулаторной практике гиосцина бутилбромид следует назначать уже на этапе диагностического поиска. Раннее начало лечения основного тревожащего симптома — абдоминальной боли — отвечает надеждам любого пациента. Спазмолитики не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа кишечного содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа. Применение Бускопана® не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности, не оказывает влияния на париетальный тип боли и не затрудняет распознавание острой хирургической патологии [9].

При опросе 1717 респондентов, страдающих от периодической абдоминальной боли и спазма, установлено главное условие при назначении им обезболивающей терапии — длительность действия препаратов (19–38% опрошенных) и их хорошая переносимость (26–45%). Однако для большинства респондентов (52–81%) важнейшим является быстрота наступления эффекта [10].

Для оценки скорости купирования приступа боли при приеме гиосцина бутилбромиды было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в двух параллельных группах с включением 175 больных с функциональными расстройствами, страдавших от спастической абдоминальной боли (использовалась визуально аналоговая шкала). Спазмолитические обезболивающие свойства Бускопана® проявились уже на 15-й минуте при пероральном приеме [11]. Для лекарственной формы в ректальных суппозиториях скорость наступления эффекта еще выше. Продолжительность действия препарата составляет 3–6 ч [7, 8].

Эффективность и безопасность гиосцина бутилбромиды, назначенного на кратковременный период в качестве симптоматического средства без указания клинического диагноза, изучена в контролируемом исследовании: 302 пациентки с эпизодами спастической боли в эпигастрии или кишечной колики препарат был назначен на три дня с ежедневным контролем интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале в различное время применения (до приема, в момент приступа, через 30, 60, 90, 120 и 180 минут после приема одной

дозы). Интенсивность боли снижалась на четверть уже через 30 минут. На 3-й день лечения ее максимальная интенсивность составила 55% от исходного уровня, при этом приступы возникали в 2 раза реже. Не было серьезных побочных реакций, а нежелательные явления отмечены у 3,5% больных [12]. Это исследование позволяет говорить о выраженном обезболивающем эффекте и хорошей переносимости Бускопана® при кратковременном назначении на этапе обследования.

Симптоматическая терапия спазмолитиками оправдана с момента обращения за медицинской помощью в поликлинику, и гиосцина бутилбромид может быть назначен для купирования острой и хронической боли на любом этапе диагностического поиска. Выполнение необходимого объема обследования согласно Клиническим рекомендациям РГА позволяет установить диагноз, и в дальнейшем ведение пациента с абдоминальной болью осуществляется на основе стандартов медицинской помощи, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, и в соответствии с клиническими рекомендациями, в том числе разработанными Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

Пациенты с функциональными расстройствами ЖКТ составляют большой процент, обращающихся в поликлинику по поводу абдоминальных болей. Установлено, что от 20 до 50% обращений оказываются следствием синдрома раздраженного кишечника [13].

Рассмотрим этапы диагностики одного из наиболее частых функциональных заболеваний с точки зрения разработанных клинических рекомендаций [5, 14]. При наличии у пациента абдоминальной боли в сочетании с изменением частоты и характера стула важным является отсутствие симптомов тревоги и соответствие жалоб критериям СРК. Критерии включают рецидивирующие абдоминальные боли или дискомфорт хотя бы 3 дня в месяц в течение последних 3 месяцев или более в сочетании хотя бы с 2 признаками — улучшение после дефекации и/или ассоциация с изменением частоты стула, и/или изменением формы испражнений.

Диагноз СРК рассматривается как диагноз исключения, поэтому даже в случае полного соответствия критериям врач опирается на неизменные показатели проведенного общего и биохимического анализов крови, ультразвукового исследования органов брюшной полости и назначает анализ гормонов щитовидной железы, кала на инфекционную и паразитарную инвазию и исследование на целиакию (серологический скрининг или оценка биоптатов двенадцатиперстной кишки, полученных при гастроскопии).

Установление причины абдоминальной боли в сочетании с изменением частоты и характера стула может быть весьма сложным и необходимое

обследование завершено уже на этапе специализированной медицинской помощи. Так, при наличии стойкого диарейного синдрома целесообразно проведение колоноскопии с биопсией, исследование кала на токсины *C. difficile* или кальпротектин. В случае неполного соответствия критериям СРК больной должен быть детально обследован для исключения воспалительных заболеваний кишечника, опухоли, синдрома избыточного бактериального роста, дивертикулита, лактазной и дисахаридной недостаточности, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, эндокринных расстройств (гипертиреоз, гормонпродуцирующие новообразования ЖКТ) [14].

При установленном диагнозе СРК первоочередная задача состоит в купировании абдоминальной боли. Согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника, для купирования боли при СРК используются различные группы спазмолитиков — блокаторы М-холинорецепторов, натриевых и кальциевых каналов [14]. Причем уровень доказательности исследований, в которых подтверждалась эффективность при СРК конкретно спазмолитиков и гиосцина бутилбромида, достаточно высокий (I категория — хорошо разработанные крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, данные мета-анализов нескольких рандомизированных контролируемых исследований или систематических обзоров), а уровень практических рекомендаций относится к самой надежной категории А.

Мета-анализ Т. Roynard и соавт. продемонстрировал, что циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид, тримебутин и в целом вся группа спазмолитиков эффективнее, чем плацебо в купировании боли при СРК: *отношение шансов* (ОШ) составило 1,65, 95% *доверительный интервал* (ДИ) 1,3–2,1 [15]. Согласно систематическому обзору Кохрейновского фонда, спазмолитические препараты также доказали аналогичные свойства. Улучшение отметили 58% больных, принимавших спазмолитики, и 46% в группе плацебо: ОШ составило 1,32, 95% ДИ 1,12–1,55 ( $p < 0,001$ ), *число больных, которых необходимо лечить* (ЧБНЛ) равнялось 7. Снижение боли, объективно выраженное в баллах, достигнуто у 37% пациентов в группе спазмолитиков и у 22% в группе плацебо: ОШ 1,86, 95% ДИ 1,26–2,76 ( $p < 0,01$ ), ЧБНЛ — 3 [16]. К спазмолитикам с доказанной эффективностью в купировании боли и дискомфорта при СРК с точки зрения Американского колледжа гастроэнтерологии относятся гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, циметропия бромид [17].

Мета-анализ А.С. Ford и соавт. обобщил 22 клинических исследования с числом больных

1778: при сравнении спазмолитиков и плацебо относительный риск сохранения симптомов оказался равным 0,68 (95% ДИ 0,57–0,81). Среди исследованных препаратов доказал свою эффективность гиосцина бутилбромид с показателями ОШ 0,63, ДИ 0,51–0,78 и ЧБНЛ 3,5 [18].

Эффективность курсового лечения Бускопаном® при рецидивирующей спастической боли в животе доказана в широкомасштабном плацебо- и парацетамол-контролируемом исследовании, проведенном на базе 163 клинических центров (более 1600 больных) [19]. Формально диагноз СРК не был установлен согласно Римским критериям I или II [20], однако представленные критерии включения/исключения в исследование делают диагноз именно этого функционального заболевания наиболее вероятным. Абдоминальная боль беспокоила пациентов в течение последних 2 месяцев, была достаточно выраженной, чтобы влиять на повседневную активность, но лица с органическими заболеваниями, как и с измененными биохимическими показателями крови были исключены из исследования.

Пациентам назначали на 3 недели гиосцина бутилбромид 10 мг 3 раза в сутки ( $n=415$ ), парацетамол 500 мг 3 раза в сутки ( $n=405$ ), гиосцина бутилбромид вместе с парацетамолом ( $n=403$ ) или плацебо ( $n=414$ ). Выраженность боли оценивали по визуально-аналоговой шкале и с помощью рейтингового опросника: средний показатель уменьшения ее интенсивности составил 2,3, 2,4 и 2,4 см соответственно для различных групп, что достоверно отличалось от группы плацебо (1,9 см;  $p<0,0001$ ). Частота возникновения абдоминальных спазмов также достоверно снижалась при применении селективного нейротропного спазмолитика гиосцина бутилбромида как в виде монотерапии, так и в сочетании с парацетамолом [19].

Убедительно доказано, что помимо спазмолитического действия, хороший анальгетический эффект Бускопана® может быть связан и со снижением висцеральной гиперчувствительности, играющей важную роль в патогенезе СРК [21]. В исследование включено 118 пациентов с СРК, диагноз которого был установлен в соответствии с Римскими критериями II, и 45 здоровых добровольцев. Оценивали интенсивность боли, висцеральную чувствительность при применении теста растяжения ректального баллона, ректосигмоидную моторику. На 2 недели назначали Бускопан® в таблетках (по 20 мг 3 раза в сутки,  $n=37$ ), свечи Бускопан® (30 мг 1 раз в сутки,  $n=21$ ), дротаверин в таблетках (по 80 мг 3 раза в сутки,  $n=30$ ), кальция глюконат в таблетках (по 1 таблетке 3 раза в сутки как контроль для таблетированных спазмолитиков,  $n=16$ ) или свечи с календулой (один раз в день в качестве контроля,  $n=14$ ). Обе лекарственные формы Бускопана® существенно снижали боль при СРК с преобладанием диареи.

Достоверной разницы интенсивности боли не было зафиксировано в других подгруппах пациентов с СРК или при приеме дротаверина. Не удалось выявить изменение моторной функции ни в одной из лечебных групп. Важно отметить значительное увеличение ректального порога дискомфорта/боли у больных СРК с преобладанием диареи:  $21,8\pm 2,8$  против  $39,6\pm 2,4$  ( $p<0,05$ ),  $20,5\pm 2,8$  против  $36,8\pm 3,8$  ( $p<0,05$ ) и  $22,2\pm 2,8$  против  $36,9\pm 2,4$  ( $p<0,05$ ) для перорального гиосцина бутилбромида, свечей гиосцина бутилбромида, дротаверина соответственно [21].

Высокая обезболивающая эффективность гиосцина бутилбромида в амбулаторной практике при СРК продемонстрирована в специальном исследовании. Врачам общей практики предложили опробовать методику обучения больных с тяжело протекающим СРК — самостоятельно прибегать к внутримышечному введению бутилскополамина при приступе абдоминалгии. Отбирали пациентов с различными вариантами СРК (с преобладанием диареи, запора, с непостоянным изменением стула), но страдавших интенсивной болью, по поводу которой большинство (71%) даже принимали опиоидные анальгетики. Самостоятельное внутримышечное применение гиосцина бутилбромида в 86% случаев снижало боль, причем в 10% полностью, в 62% — существенно, в 14% — умеренно. В 26% случаев пациентам удалось снизить прием опиоидных анальгетиков, а в трети случаев отказаться от них полностью или частично [22].

Комментируя это исследование, следует напомнить, что инъекционная форма гиосцина бутилбромида не зарегистрирована в Российской Федерации. Однако ее использование продемонстрировало новые возможности для пациентов с СРК в купировании боли, которая с трудом поддавалась лечению в амбулаторных условиях, позволило многим избавиться от приема обезболивающих. Переносимость инъекционной формы бутилскополамина при самостоятельном назначении была хорошей; лишь 7% больных отказались от внутримышечного введения препарата из-за нежелательных явлений [22].

Вопросы безопасности лекарственных средств особенно важны для амбулаторных пациентов, которые в отличие от стационарных не находятся под постоянным медицинским контролем. О высокой безопасности гиосцина бутилбромида свидетельствует его статус безрецептурного препарата во многих странах, например в Германии. При опросе 1417 больных, которые приобредали гиосцина бутилбромид без рецепта для купирования боли в животе, 87% оценили его эффективность как очень хорошую и хорошую. Авторы опроса оценили частоту СРК среди респондентов в соответствии с диагностическими критериями как 13%. Число таблеток составило в среднем 1–3 ( $3,3\pm 1,5$ ) при ежедневном приеме в течение

1–5 дней (3,2±3,6). Большинство респондентов оценили быстрое начало действия препарата — 80% отметили облегчение симптомов в течение 45 минут. Обычно отмечается хорошая переносимость препарата, нежелательные побочные явления регистрируются в 9,9% случаев. В процитированном исследовании S. Mueller-Lissner и соавт. [23] нежелательные явления, возможно связанные с 3-недельным приемом лекарственных средств, в группе гиосцина бутилбромида развились у 5 (1,2%) из 415 обследованных, в группе парацетамола — у 5 (1,2%) из 405, гиосцина бутилбромида в сочетании с парацетамолом — у 5 (1,2%) из 403, в группе плацебо — у 4 (1,0%) из 414; 90% больных оценили переносимость препаратов в различных группах как хорошую.

Частота нежелательных явлений и переносимость Бускопана® сопоставима с плацебо, что клинически доказано при использовании препарата как кратковременно до трех дней, так и длительными курсами от 3 недель до 3 месяцев [7, 8, 11, 12, 23].

При пероральном приеме важной характеристикой гиосцина бутилбромида служит низкое всасывание из ЖКТ (абсорбция составляет 8%) и, следовательно, весьма ограниченный риск системных антихолинергических эффектов. Поскольку препарат оказывает местное воздействие и не прони-

кает через гематоэнцефалический барьер, частота системных антихолинергических (атропиноподобных) побочных реакций очень низкая и сопоставима с плацебо. Так как молекула Бускопана® обладает высокой молекулярной массой, то его системная биодоступность при пероральном приеме составляет менее 1%. Даже в дозах, во много раз превышающих терапевтические, когда здоровые добровольцы принимали 200, 350 и 600 мг препарата в сутки, не наблюдалось признаков антихолинергических эффектов (со стороны сердечно-сосудистой системы, слюнных желез и т. д.) и нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы [7, 8].

## Заключение

Целесообразность применения гиосцина бутилбромида доказана для купирования абдоминальной боли любого происхождения — как острой, так и хронической, как органической, так и функциональной.

Бускопан® позволяет получить обезболивающий эффект на этапе сложного диагностического поиска при необходимости распознавания СРК и продолжить его назначение после подтверждения диагноза.

## Список литературы

- Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K.L., et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(7):567-78.
- Курилович С.А., Решетников О.В., Пыленкова Е.Д. Абдоминальные симптомы и качество жизни: эпидемиологические аспекты. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2005; 19(Прил.):156.
- Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Pylenkova E.D. Abdominal symptoms and quality of life: epidemiologic aspects. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2005; 19 (Suppl):56.
- Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., Crockett S.D., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143(5):1179-87.e1-3
- Halder S.L., McBeth J., Silman A.J., Thompson D.G., Macfarlane G.J. Psychosocial risk factors for the onset of abdominal pain. Results from a large prospective population-based study. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1219-25.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(4):71-80.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., et al. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25 (4): 71-80.
- Баранская Е.К., Шулпекова Ю.О. Новые краски в палитре абдоминальной боли. *Consilium medicum. Гастроэнтерология* 2013; 2:2-5.
- Baranskaya Ye.K., Shulpekova Yu.O. New colors in abdominal pain palette. *Consilium medicum. Gastroenterology* 2013; 2:2-5.
- Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs* 2007; 67(9):1343-57.
- Samuels L.A. Pharmacotherapy Update: Hyoscine butylbromide in the treatment of abdominal spasms clinical medicine: *Therapeutics* 2009; 1:647-55.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., и др. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(3):104-6.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Osipenko M.F., et al. Advisory board resolution on development of abdominal pain management algorithm. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(3):104-6.
- Mueller-Lissner S., Quigley E.M., Helfrich I., Schaefer E. Drug treatment of chronic-intermittent abdominal cramping and pain: a multi-national survey on usage and attitudes. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:472-7.
- Lacy B.E., Wang F., Bhowal S., Schaefer E. On-demand hyoscine butylbromide for the treatment of self-reported functional abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:926-35.
- Ge Z., Yuan Y., Zhang S., Hou X., et al. Efficacy and tolerability of two oral hyoscine butylbromide formulations in Chinese patients with recurrent episodes of self-reported gastric or intestinal spasm-like pain. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(3):198-205.
- Drossman D.A., Li Z., Andruzzi E., et al. U.S. household survey of functional gastrointestinal disorders, prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38(9):1569-80.

14. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Васильев С.В., Головенко О.В., Головенко А.О., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Кашников В.Н., Куликовский В.Ф., Лапина Т.Л., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тиме-булатов В.М., Тихонов А.А., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Чибисов Г.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(2):92-101.
14. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Vasilyev S.V., Golovenko O.V., Golovenko A.O., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Kashnikov V.N., Kulikovskiy V.F., Lapina T.L., Mayev I.V., Poluektova E.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Tikhonov A.A., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Khubezov D.A., Chashkova Ye.Yu., Chibisov G.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia on diagnostics and treatment of patients with irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(2):92-101.
15. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(3):355-361.
16. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; 8: CD003460. doi:10.1002/14651858. CD003460. pub3.
17. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M., Talley N.J., Quigley E.M. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104 (Suppl. 1):1-35.
18. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M., et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 337:2313.
19. Mueller-Lissner S., Tytgat G.N., Paulo L.G., Quigley E.M., et al. Placebo – and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1741-8.
20. Longstreth G., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006; 130:1480-91.
21. Khalif I.L., Quigley E.M., Makarchuk P.A., Golovenko O.V., Podmarenkova L.F., Dzhanyayev Y.A. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18(1):17-22.
22. Pearson J.S., Pollard C., Whorwell P.J. Avoiding analgesic escalation and excessive healthcare utilization in severe irritable bowel syndrome: a role for intramuscular anticholinergics? Ther Adv Gastroenterol 2014; 7(6):232-7.
23. Mueller-Lissner S., Schaefer E., Kondla A. Symptoms and their interpretation in patients self-treating abdominal cramping with a spasmolytic (Butylscopolamine Bromide). Pharmacol Pharm 2011; 2:82-7.

# Пациентка 54 лет с кожным зудом и геморрагической сыпью

А.Ф. Шептулина, Т.П. Некрасова, 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*

## The case of 54-year-old patient with pruritus and hemorrhagic rash

A.F. Sheptulina, T.P. Nekrasova, 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*

### Клиническое наблюдение

Пациентка Т. 54 лет госпитализирована в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на генерализованный зуд кожи, усиливающийся в вечернее время, геморрагические высыпания на коже предплечий и плеч, общую слабость.

Таким образом, на основании жалоб пациентки можно выделить следующие клинические симптомы: кожный зуд, геморрагическая сыпь, общая слабость. Зуд кожи может выступать в качестве одного из проявлений заболеваний кожи, печени, эндокринной системы. Геморрагические высыпания, как правило, служат проявлением травм, инфекционных заболеваний, нарушений гемостаза, в том числе коагулопатии, тромбоцитопатии, тромбоцитопении, тромбоза, а также могут быть сим-

птомом васкулитов и повышенной ломкости капилляров. Кроме того, геморрагические высыпания могут появляться на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Ввиду отсутствия у пациентки дополнительных симптомов инфекционных заболеваний (лихорадки, признаков поражения других органов и систем), эта группа болезней как причина геморрагических высыпаний с высокой долей вероятности может быть исключена. Такой симптом, как общая слабость является неспецифичным и способен сопровождать течение любого из вышеуказанных заболеваний.

Из анамнеза заболевания известно, что с октября 2012 г. стали беспокоить генерализованный зуд кожи, интенсивность которого нарастала в вечерние часы, общая слабость. Впоследствии пациентка отметила появление геморрагических высыпаний на коже предплечий и плеч. С этими

---

**Шептулина Анна Фароковна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова  
**Sheptulina Anna F.** — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology.

**Некрасова Татьяна Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Nekrasova Tatiana P.** — MD, PhD, lecturer, Chair of pathological anatomy, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

**Ивашкин Владимир Трофимович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Ivashkin Vladimir T.** — MD, PhD, academician of the Russian academy of medical science, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

жалобами была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение по месту жительства. В анализах крови зафиксировано увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 48 мм/ч, повышение уровней аспарагинаминотрансферазы (АсАТ) до 46 ЕД/л (норма 10–40), аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 64 ЕД/л (норма 0–34),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 1041 ЕД/л (норма 0–73), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 1058 ЕД/л (норма 70–360). Уровни общего и прямого билирубина находились в пределах нормальных значений. Результаты тестов на антимитохондриальные антитела (АМА), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM) были отрицательными. Обнаружены антинуклеарные антитела (ANA) в титре 1:80. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Пациентке был установлен диагноз аутоиммунного гепатита, назначена терапия преднизолоном 35 мг/сутки с постепенным снижением дозы до 10 мг/сутки, рекомендован прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 500 мг/сутки. На фоне применения препаратов в течение 6 месяцев снижения уровней АлАТ, ГГТП, ЩФ добиться не удалось; терапию преднизолоном было решено прекратить, доза УДХК была увеличена до 1500 мг/сутки. В связи с отсутствием динамики лабораторных показателей и сохранением указанных клинических симптомов больная была направлена в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с целью дополнительного обследования и верификации диагноза.

Семейный анамнез пациентки отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (отец умер в 50 лет от хронической сердечной недостаточности, мать умерла в возрасте 70 лет от инфаркта миокарда, две сестры, 52 и 43 лет, страдают ишемической болезнью сердца). Курение, употребление алкоголя больная отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

*Данные анамнеза указывают на то, что клиническую картину у пациентки определяет заболевание печени, характеризующееся прежде всего холестазом. Учитывая возраст и пол больной, а также результаты биохимического анализа крови, следует, в первую очередь, предположить диагноз первичного билиарного цирроза (ПБЦ). Тем не менее, необходимо помнить о том, что результаты тестов с определением титра АМА были отрицательными. На основании проведенного на догоспитальном этапе обследования нельзя исключить также и первичный склерозирующий холангит.*

*Генерализованный зуд кожи выступает в качестве одного из основных проявлений первичных холестатических заболеваний печени и его существование в рассматриваемом случае служит дополнительным подтверждением предполагаемых диагнозов.*

*В то же время ни для первичного билиарного цирроза, ни для первичного склерозирующего холангита, кроме как на стадии цирроза печени, не характерно появление геморрагической сыпи. У наблюдавшейся пациентки нет признаков прогрессирования заболевания печени до стадии цирроза, а следовательно, необходимо исключить иные причины возникновения геморрагической сыпи. Для этого требуется оценить характер, локализацию и распространенность высыпаний, а также наличие поражения других органов и систем.*

*В соответствии с данными анамнеза на предварительном этапе был установлен диагноз аутоиммунного гепатита. Объяснением такого подхода к интерпретации имевшейся клинической картины, по-видимому, является факт выявления ANA в титре 1:80. Однако других типичных лабораторных критериев, подтверждающих указанный диагноз, выявить не удается. По диагностической шкале, разработанной международной рабочей группой по изучению аутоиммунного гепатита (IAIGH), количество баллов у больной составило 8 (не учтены данные гистологического исследования печени, поскольку биопсия не проводилась). Такая сумма баллов не позволяет говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита. Более того, терапия преднизолоном, которая, как правило, высокоэффективна при этом заболевании, у данной пациентки не сопровождалась положительной динамикой со стороны показателей крови. Поэтому диагноз аутоиммунного гепатита у больной следует считать маловероятным.*

Объективно при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,4°C. Рост 162 см, масса тела 61 кг, индекс массы тела 23,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров обычной окраски, видимые слизистые бледно-розового цвета. На коже наружной и внутренней поверхности предплечий, плеч — пятна размером от 2 до 5 мм, фиолетового цвета, местами сливающиеся, не возвышающиеся над поверхностью кожи, не исчезающие при надавливании, не сопровождающиеся зудом (рис. 1). Периферические отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации — в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 в минуту. Артериальное давление (АД) 130 и 85 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-клю-



Рис. 1. Геморрагические пятна на внутренней поверхности предплечья

чичной линии на 3 см, край плотный, заострен; поверхность гладкая; пальпация безболезненна. При перкуссии селезенки: длинник — 11 см; поперечник — 3 см.

Данные объективного осмотра свидетельствуют о наличии у пациентки гепатомегалии. Размеры селезенки не увеличены.

Возвращаясь к обсуждению этиологии геморрагической сыпи, на данном этапе из круга причин ее развития можно исключить терапию глюкокортикостероидами. Это объясняется, во-первых, применением с целью лечения аутоиммунного гепатита лекарственных форм для приема внутрь (геморрагическая сыпь возникает, как правило, на фоне терапии лекарственными формами глюкокортикостероидов, предназначенными для наружного применения), а, во-вторых, отсутствием синдрома Кушинга у больной, поскольку геморрагическая сыпь является одним из его проявлений. Геморрагическую сыпь, учитывая ее характер и распространенность, в данном случае нельзя считать также последствием травмы. Кроме того, факт, что сыпь является «непальпируемой», не позволяет рассматривать в качестве причин ее возникновения и васкулиты. Таким образом, появлению геморрагической сыпи у пациентки могли способствовать нарушения гемостаза, тромбозы мелких сосудов, повышенная ломкость капилляров, а также атрофия периваскулярной соединительной ткани, развивающаяся в том числе при так называемой «старческой» или атрофической пурпуре.

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение СОЭ до 50 мм/ч, остальные показатели находились в пределах нормальных значений (тромбоциты —  $295,3 \times 10^9/\text{л}$ ). Отклонения от нормы в общем анализе мочи, общем анализе кала не выявлены. В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровней АсАТ до 60 ЕД/л (норма 10–40), АлАТ до 62 ЕД/л (норма 5–49), ЩФ до 920 ЕД/л (норма 70–360), ГГТП до 1012 ЕД/л (норма 0–73), прямого билирубина до 7,2 мкмоль/л (норма 0–5). Уровень общего билирубина находился в пределах нор-

мальных величин — 19 мкмоль/л (норма 3–21). По данным электрофореза белков сыворотки крови содержание фракций альбумина и глобулинов не превышало верхней границы нормы. При исследовании уровней иммуноглобулинов зафиксировано повышение концентрации *иммуноглобулинов классов М и G* (IgM и IgG) до 6,24 г/л (норма 0,4–2,3) и 21,38 г/л (норма 7–16) соответственно. Результаты тестов с определением содержания АМА, АSМА и АNA были отрицательными.

Показатели коагулограммы, такие как *международное нормализованное отношение* (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс были не изменены. Отмечалось повышение уровня фибриногена до 6,02 г/л (норма 2–4). Исследована индуцированная коллагеном и аденозиндифосфатом агрегация тромбоцитов: величины составляли 72% (норма 35–92,5%) и 68% (норма 46,4–93,1%) соответственно. Показатели тромбоэластограммы — время реакции (R), время образования сгустка (K) и максимальная амплитуда (МА) находились в пределах нормальных значений.

Результаты лабораторных тестов подтверждают наличие у пациентки заболевания печени, причем это заболевание характеризуется в основном признаками холестаза и в меньшей степени гепатита. При повторном исследовании аутоантител результаты теста с определением АМА были отрицательными, тем не менее зафиксировано повышение уровня IgM в 2,7 раза по сравнению с верхней границей нормы — признак, характерный для ПБЦ.

Кроме того, согласно иммунологическим тестам, у больной обнаружено и повышение уровня IgG в 1,3 раза по сравнению с верхней границей нормы. В то же время при повторном исследовании АNA эти антитела выявлены не были, поэтому количество баллов по шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной IAIGH, у пациентки равнялось 7 (не учтены данные гистологического исследования печени).

Сочетание у больной ПБЦ и аутоиммунного гепатита (так называемый *overlap-синдром*) также следует считать маловероятным, поскольку из трех возможных критериев аутоиммунного гепатита в рамках *overlap-синдрома* в конкретной ситуации не удается выявить ни одного.

Таким образом, на данном этапе диагностического поиска ни одно из перечисленных заболеваний печени полностью не соответствует выявленным у пациентки клинико-лабораторным изменениям. С целью уточнения причины поражения печени показано проведение биопсии печени.

В соответствии с показателями клинического анализа крови, коагулограммы, тромбо-

эластограммы у больной отсутствуют признаки тромбоцитопении и тромбоцитопатии, нарушений коагуляционного гемостаза, поэтому такие состояния могут быть исключены из группы причин возникновения геморрагической сыпи. Следовательно, ее появление у представленной больной может быть обусловлено либо повышенной ломкостью капилляров, как при амилоидозе, цинге или синдроме Элерса–Данло, либо вызвано атрофией периваскулярной соединительной ткани или атрофической пурпурой. У пациентки отсутствуют признаки, характерные для цинги, в частности кровоточивость десен, выпадение зубов, артралгии, а также проявления синдрома Элерса–Данло, что ставит под вопрос вклад этих заболеваний в формирование у больной геморрагической сыпи. Таким образом, возможными причинами ее появления следует считать повышенную ломкость капилляров, вызванную амилоидозом, или атрофическую пурпuru.

Также нельзя не учесть увеличение СОЭ до 50 мм/ч и повышение уровня фибриногена до 6,03 г/л, выступающих в качестве дополнительных признаков воспалительного процесса.

Данные электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый с ЧСС 76 в минуту, полугоризонтальная электрическая позиция сердца по Вильсону. Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) — камеры сердца не расширены, систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены, не обнаружены зоны гипокинеза. При УЗИ органов брюшной полости выполнена гепатомегалия. Размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен в пределах нормы. Изменения со стороны поджелудочной железы, почек не зарегистрированы. Согласно результатам эзофагогастродуоденоскопии, выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит. Проведена рентгенография органов грудной клетки, при которой в легких очаговые и инфильтративные изменения не найдены. Легочный рисунок соответствовал возрасту; корни не расширены, структурны. Жидкость в плевральных полостях не обнаружена.

Результаты инструментальных исследований свидетельствуют о наличии у пациентки гепатомегалии. Патологические изменения со стороны других органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем не зарегистрированы. Таким образом, инструментальные методы исследования не предоставляют никаких дополнительных сведений о природе заболевания печени и причинах геморрагической сыпи. С целью уточнения характера поражения печени выполнена биопсия.

По данным гистологического исследования биопсийного материала, строение печени нару-

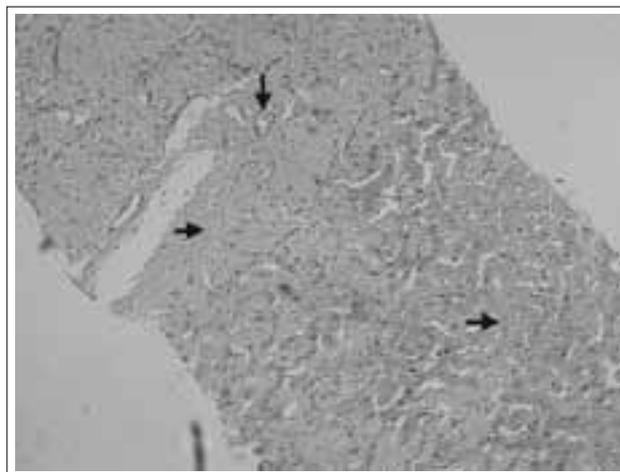


Рис. 2. Отложения амилоида в портальных трактах (с атрофией их структур), в первой и второй зонах ацинуса с вытеснением гепатоцитов (указано стрелками), окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

шено из-за отложений амилоида в портальных трактах (с атрофией их структур), в первой и второй зонах ацинуса с вытеснением гепатоцитов (рис. 2). Около 50% ткани биоптата замещено гомогенными эозинофильными конго-позитивными массами. Остальные гепатоциты обычного вида. Во второй зоне ацинуса массы амилоида располагаются в стенках синусоидов, гепатоциты атрофичны с признаками гидропической дистрофии (рис. 3). В цитоплазме гепатоцитов третьей зоны ацинуса зеленовато-коричневые гранулы, по-видимому, билирубина. Слабая очаговая лимфоидно-макрофагальная инфильтрация с примесью единичных эозинофилов. На основании описанных изменений морфологом было сделано заключение о наличии в биоптате картины амилоидоза печени. Выполнено типирование амилоида посредством пробы с щелочным гуанидином. Обнаружено сохранение окраски

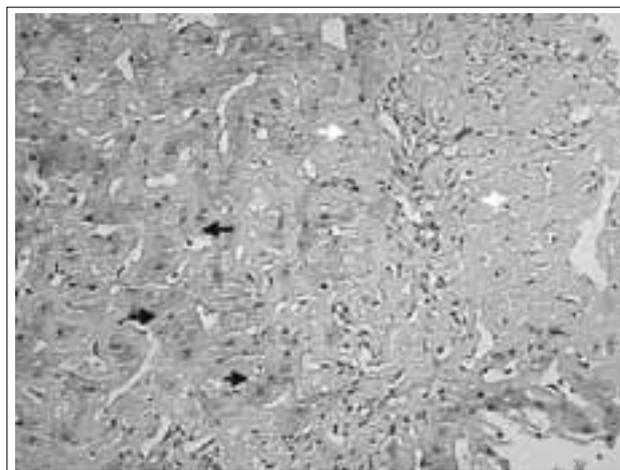


Рис. 3. Атрофия гепатоцитов (указано черными стрелками). Отложения амилоида в портальных трактах с атрофией их структур (указано белыми стрелками), окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

конго-рот через 2 часа, соответственно речь идет об AL-амилоидозе.

*Итак, результаты гистологического исследования печени свидетельствуют о наличии у больной AL (amyloid light chain)-амилоидоза с поражением печени, вызванного появлением в плазме и накоплением в тканях аномальных легких цепей иммуноглобулинов, синтезируемых клоном плазматических клеток. Такой диагноз позволяет объяснить и возникновение у пациентки геморрагической сыпи как следствия повышенной ломкости капилляров кожи из-за отложения амилоида в стенке сосудов.*

*Важно подчеркнуть, что при электрофорезе белков сыворотки крови соотношение фракций глобулинов было не изменено и признаки патологической секреции отсутствовали. Тем не менее, отрицательные результаты электрофореза белков сыворотки не исключают секрецию парапротеинов и в качестве уточняющего метода исследования показано проведение иммуноэлектрофореза сыворотки крови и мочи.*

*AL-амилоидоз — это заболевание, которое может протекать в двух формах — системной, характеризующейся поражением нескольких органов, и локализованной, которую отличает накопление амилоида в пределах одного органа. Для определения протяженности поражения пациентке показано проведение ряда лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих оценить функцию тех или иных органов. В соответствии с Руководством по диагностике и ведению пациентов с AL-амилоидозом [1] к таким методам относят: определение протеинурии, уровня креатинина и клиренса креатинина, проведение ЭКГ и ЭхоКГ, исследование уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электронейромиографию (ЭНМГ).*

*Кроме того, пациентке показано выполнение стерильной пункции с оценкой клеточного состава костного мозга. Этот метод позволит обнаружить клон секретирующих плазматических клеток и определить, является ли AL-амилоидоз у представленной больной самостоятельным заболеванием или он ассоциирован с множественной миеломой.*

*При электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови патологические градиенты не выявлены. Однако по данным иммунофиксации высокой степени разрешения обнаружена следовая секреция каппа ( $\kappa$ )-цепей IgG.*

*По результатам исследования костного мозга пунктат не богат клетками, эритропоэз нормобластический, сужен до 12%. Лимфоцитов 24,1%, мегакариоциты найдены. Количество плазматических клеток — 8%.*

*Что касается лабораторных и инструментальных методов исследования, направленных на определение протяженности поражения, пациентке в рамках обследования в отделении были выполнены общий анализ мочи и биохимический анализ крови, которые свидетельствуют об отсутствии протеинурии, нормальном уровне креатинина — 0,81 (норма 0,3–1,0) и ненарушенном клиренсе креатинина — 71 мл/мин по формуле Cockcroft–Gault (норма 64–116). Данные ЭКГ и ЭхоКГ указывают на отсутствие признаков гипертрофии миокарда левого желудочка и сохраненной диастолической функции левого желудочка; амплитуда зубцов комплекса QRS на ЭКГ также не изменена. Уровень NT-proBNP был равен 115,6 нг/л (норма 0–125; диагностически значимым является его повышение >332 нг/мл). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки очаговые и инфильтративные изменения выявлены не были.*

*У больной, представленной в клиническом наблюдении, не было симптомов периферической нейропатии, и результаты ЭНМГ соответствовали нормальной проводимости по моторным и сенсорным волокнам, а также нормальной амплитуде моторных и сенсорных ответов срединного и малоберцового нервов справа, большеберцового и икроножного нервов слева.*

*При применении иммунофиксации высокой степени разрешения была обнаружена следовая моноклональная секреция  $\kappa$ -цепей IgG, что свидетельствует в пользу диагноза AL-амилоидоза.*

*Количество плазматических клеток при исследовании пунктата костного мозга составило 8%, что позволяет исключить множественную миелому (диагностический критерий — количество плазматических клеток  $\geq 10\%$ ) и подтвердить, что AL-амилоидоз в данном случае выступает в качестве самостоятельного заболевания и может быть охарактеризован как первичный AL-амилоидоз.*

*Следующий шаг в обследовании пациентки — иммуногистохимический анализ биопсийного материала с целью подтверждения того факта, что отложения амилоида в печени образованы именно  $\kappa$ -цепями IgG, секреция которых была выявлена при иммунофиксации сыворотки.*

*По данным иммуногистохимического типирования с антителами к  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепям IgG, положительная окраска на  $\kappa$ -цепи IgG была отмечена в портальных трактах (очагово), в первой зоне ацинуса (очагово), а также в капиллярах (эндотелий).*

*Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования подтверждают, что отложения амилоида в печени образованы  $\kappa$ -цепями IgG, а следовательно, обусловлены*

секрецией парапротеина, обнаруженного при иммунофиксации сыворотки.

Итак, на основании клинико-anamnestических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен **клинический диагноз**: основное заболевание — первичный AL-амилоидоз с поражением печени и кожи; сопутствующие заболевания — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит.

**Морфологический диагноз**: AL-амилоидоз печени.

Пациентке была рекомендована химиотерапия по одной из двух схем: 1) мелфалан в сочетании с дексаметазоном или 2) мелфалан в комбинации с дексаметазоном и бортезомибом в условиях специализированного гематологического отделения.

### Обсуждение

AL (*amyloid light chain*)-амилоидоз — заболевание, которое характеризуется накоплением в тканях легких цепей иммуноглобулинов, секретлируемых клоном плазматических клеток [2]. AL-амилоидоз может протекать в двух формах — системной, характеризующейся поражением нескольких органов, и локализованной, при которой отложения амилоида располагаются в пределах одного органа. Развитию заболевания предшествует появление клона секретлирующих парапротеин плазматических клеток. В зависимости от распространенности процесса клон может располагаться либо в костном мозге, либо в пораженном органе. Размеры его при AL-амилоидозе небольшие и, как правило, количество плазматических клеток в костном мозге не превышает 7–8% [3]. В таком случае AL-амилоидоз принято называть первич-

ным. Кроме того, AL-амилоидоз развивается у 10–15% пациентов с множественной миеломой и макроглобулинемией Вальденстрема, и в этом случае его называют вторичным [1].

Согласно результатам исследования пунктата костного мозга грудины, количество плазматических клеток в костном мозге у больной равнялось 8%, что не соответствует диагностическим критериям миеломной болезни и подтверждает первичный характер AL-амилоидоза в представленном клиническом наблюдении.

Частота AL-амилоидоза в странах Западной Европы составляет в среднем 9 случаев на 1 миллион населения в год, что в 5–10 раз меньше частоты множественной миеломы. В то же время AL-амилоидоз является наиболее распространенным вариантом амилоидоза в развитых странах. Заболеваемость несколько выше среди мужчин. Возраст на момент постановки диагноза обычно равен 65 годам [2].

К скрининговым методам диагностики AL-амилоидоза относят аспирационную биопсию с последующим гистологическим исследованием подкожной жировой клетчатки, гистологический анализ биоптата слизистой прямой кишки, а также гистологическое исследование костного мозга с окраской биоптата красителем конгорот [1, 2]. Электрофорез и иммунофиксация сыворотки крови и мочи не являются в таких случаях основными в диагностике AL-амилоидоза, поскольку результаты этих тестов могут быть отрицательными соответственно у 50 и 20% пациентов, страдающих данным заболеванием [1].

После подтверждения диагноза AL-амилоидоза с помощью указанных методов выполняют иммуногистохимическое исследование биоптатов с применением антител к легким цепям иммуноглобу-

Критерии Международного общества по изучению амилоидоза (International Society of Amyloidosis) для определения поражения органов при AL-амилоидозе [4]

Вовлеченный орган или ткань	Критерий
Почки	Суточная протеинурия >0,5 г/сутки, преимущественно альбуминурия
Сердце	Уровень NT-proBNP >332 нг/л (при отсутствии почечной недостаточности либо фибрилляции предсердий), или средняя толщина стенок левого желудочка в диастолу >12 мм по данным ЭхоКГ (при отсутствии другой причины)
Печень	Верхненижний размер печени >15 см (при отсутствии сердечной недостаточности) или повышение уровня ЩФ более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы
Нервная система	Периферическая: симметричная сенсомоторная полинейропатия с локализацией в нижних конечностях Вегетативная: нарушение двигательной функции органов желудочно-кишечного тракта
Желудочно-кишечный тракт	Биопсия с последующим гистологическим исследованием при наличии симптомов
Легкие	Биопсия с последующим гистологическим исследованием при наличии симптомов Интерстициальный характер поражения легких
Мягкие ткани	Увеличение размеров языка, артропатия, поражение кожи, миопатия, синдром запястного канала

линов. Это необходимо для доказательства того, что отложения амилоида образованы легкими цепями иммуноглобулинов, а следовательно, для исключения других форм заболевания. Наконец, заключительным этапом выступает оценка распространенности поражения и вовлечения в патологический процесс различных органов и тканей.

Отложения амилоида при AL-амилоидозе могут располагаться в любом органе за исключением спинного и головного мозга. Наиболее частыми клиническими проявлениями AL-амилоидоза выступают общая слабость, быстрая утомляемость и одышка, однако такие симптомы неспецифичны и могут сопровождать течение целого ряда заболеваний. С целью оценки вовлеченности в патологический процесс того или иного органа используют критерии, разработанные в 2010 г. Международным обществом по изучению амилоидоза (International Society of Amyloidosis) — см. таблицу [4]. Важно подчеркнуть, что применение биопсий органов для определения степени протяженности процесса не рекомендуется [1, 3].

У представленной пациентки в качестве первых симптомов заболевания можно рассматривать зуд кожи и общую слабость. Такие проявления в сочетании со спектром лабораторных изменений (повышение уровня маркеров холестаза, IgM) и демографическими характеристиками (пол, возраст) прежде всего наводили на мысль о наличии у больной первичного билиарного цирроза. Тем не менее, присоединение в последующем геморрагической сыпи, которая не является характерным симптомом ПБЦ (на стадии заболевания, имевшей место у пациентки), требовало дополнительного исследования.

Благодаря результатам лабораторных тестов и данным физикального обследования были исключены все группы причин возникновения геморрагической сыпи за исключением двух — повышенной ломкости капилляров и атрофической пурпуры. Развитие последней наблюдается, как правило, в пожилом возрасте и обусловлено атрофией периваскулярной соединительной ткани. Сыпь при атрофической пурпуре локализуется преимущественно на разгибательной поверхности предплечий. Эти характеристики не соответствуют таковым, наблюдаемым у больной, а следовательно, геморрагическая сыпь в рассматриваемом клиническом наблюдении обусловлена повышенной ломкостью капилляров вследствие отложения в стенке сосудов амилоида.

Гепатомегалия и повышение уровня ЩФ более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, которые выступают в качестве признаков поражения печени при AL-амилоидозе в соответствии с критериями, указанными в таблице, имели место у представленной больной. Более того, результаты гистологического исследования печени с окраской конго-рот, типирова-

ния амилоида с щелочным гуанидином, а также иммуногистохимического исследования с антителами к  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепям IgG подтверждают диагноз AL-амилоидоза печени.

Дополнительное обследование пациентки не позволило выявить признаки поражения других органов, в частности сердца, почек, легких, нервной системы, соответствующие критериям, перечисленным в таблице. Поэтому было сделано заключение о том, что AL-амилоидоз у больной протекает с поражением печени и кожи.

По данным литературы, поражение печени наблюдается у 62–90% пациентов с AL-амилоидозом. Но регистрируемые при этом симптомы в большинстве случаев выражены в легкой степени и редко выступают в качестве основной жалобы больных. Кроме того, выраженность нарушения функции печени не зависит от степени инфильтрации печеночной ткани, от формы амилоидоза и локализации отложений амилоида (сосуды или паренхима). К наиболее распространенным проявлениям амилоидоза печени относят гепатомегалию и повышение активности ЩФ [5]. Клинические симптомы холестаза обнаруживаются лишь у 5% пациентов.

Варианты поражения кожи при амилоидозе разнообразны и могут быть представлены периорбитальными гематомами и различными элементами сыпи, например папулами, узелками, пятнами, которые локализуются в основном на коже лица и туловища [2].

У больной, представленной в клиническом наблюдении, наряду с типичными симптомами амилоидоза печени — гепатомегалией и повышением уровня ЩФ, отмечался кожный зуд, который и послужил причиной для обращения за медицинской помощью.

Проявлением амилоидоза кожи у пациентки была геморрагическая сыпь с локализацией на внутренней и наружной поверхности предплечий и плеч. Амилоидоз был установлен в качестве причины возникновения геморрагической сыпи на основании тщательного дифференциально-диагностического поиска и исключения других этиологических факторов. Биопсия кожи в соответствии с рекомендациями Руководства по диагностике и ведению пациентов с AL-амилоидозом не проводилась.

Прогноз у пациентов с AL-амилоидозом определяется количеством вовлеченных в патологический процесс органов, а также наличием отдельных форм поражения. Так, прогноз следует расценивать как наиболее неблагоприятный при обнаружении клинических и/или инструментальных признаков поражения сердца и нервной системы, появлении гипербилирубинемии и желтухи в случае амилоидоза печени, а также при системной форме амилоидоза с поражением большого числа органов и отсутствии ответа на

лечение [1–3]. У пациентки, описываемой в данном клиническом наблюдении, все перечисленные выше критерии отсутствуют, а следовательно, прогноз при условии своевременного начала терапии является относительно благоприятным.

Медиана выживаемости больных с AL-амилоидозом без лечения не превышает 1–2 лет, тогда как применение современных схем химиотерапии в случае достижения гематологической ремиссии позволяет увеличить этот показатель до 5 лет и более [1, 2].

## Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что AL-амилоидоз протекал под маской хронического холестатического заболевания печени. Отсутствие типичных лабораторных критериев первичных холестатических заболеваний печени, а также возникновение

у больной геморрагической сыпи потребовали применения дополнительных методов диагностики, в том числе исследования показателей гемостаза и проведения биопсии печени с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата.

Клинический диагноз AL-амилоидоза с поражением печени и кожи был сформулирован благодаря тщательному анализу возможных причин возникновения геморрагической сыпи и обстоятельному изучению результатов гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени.

**Клинический диагноз:** основное заболевание — первичный AL-амилоидоз с поражением печени и кожи; сопутствующие заболевания — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит.

**Морфологический диагноз:** AL-амилоидоз печени.

## Список литературы

1. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Hematology. Br J Hematol 2004; 125(6):681-700.
2. Desport E., Bridoux F., Sirac C., Delbes S., et al. AL amyloidosis. Orphanet J Rare Dis 2012; 54(7):1-13.
3. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2011; 86(2):180-6.
4. Gertz M.A., Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. Amyloid 2010; 17(Suppl. 1):48-9.
5. Ebert E.C., Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol 2008; 103(3):776-87.

## Клинические задачи

### Задача № 1

53-летний мужчина с хроническим гепатитом С и циррозом печени пришел на плановый осмотр к врачу. Жалобы главным образом на быструю утомляемость. В анамнезе — сообщения о злоупотребления алкоголем. Прием спиртных напитков прекратил в последние 8 месяцев в соответствии с установленной ему программой лечения, еженедельно участвует во встречах, организуемых обществом анонимных алкоголиков. Осложнения гепатита С и цирроза печени включают асцит и энцефалопатию, по поводу которых пациент получает медикаментозную терапию.

При осмотре отмечаются умеренная желтушность склер и кожи, сосудистые звездочки, спленомегалия и небольшие отеки на ногах.

Лабораторные данные: гемоглобин 133 г/л, тромбоциты 84 000/мл, аспартатаминотрансфераза 73 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 64 ЕД/л, щелочная фосфатаза 119 ЕД/л, общий билирубин 3,2 мг/дл, альбумин 3,6 г/дл, МНО 1,4.  $\alpha$ -фетопrotein в пределах нормальных значений.

УЗИ органов брюшной полости указывает на умеренный асцит, повышенную эхогенность печени, наличие в ней гиперэхогенного образования 2,2 см в диаметре, которое не было видно при прошлом осмотре. При компьютерной томографии выявлена повышенная васкуляризация образования.

**Вопрос.** Назовите наиболее вероятный диагноз:

- А. Метастаз злокачественной опухоли
- В. Очаговая узловая гиперплазия
- С. Гепатоцеллюлярная карцинома
- Д. Кавернозная гемангиома
- Е. Регенераторный узел

### Задача № 2

18-летний молодой человек последние 3 дня испытывает боль при глотании. На изжогу, регургитацию или снижение массы тела жалоб нет. Боль в грудной клетке отсутствует. В пред-

шествующий период на протяжении 2 мес принимал ибупрофен по поводу болевых ощущений в локтевом суставе.

При осмотре температура тела нормальная, слизистая оболочка ротоглотки не изменена. Пульс 80 ударов в минуту, АД 110 и 70 мм рт. ст.

**Вопрос.** Какова наиболее вероятная причина одинофагии?

А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

В. Эзофагоспазм

С. Дивертикул Ценкера

Д. Лекарственно-индуцированный эзофагит

Е. Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки

### Задача № 3

60-летняя женщина поступила в отделение интенсивной терапии через 1 час после автомобильного происшествия. Она ударила головой о руль, затем голова была отброшена назад, сознание пациентки не теряла. Беспокоят диффузная головная боль и боль в шейном отделе позвоночника

Неврологическая симптоматика отсутствует. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника без признаков его повреждения. При компьютерной томографии (КТ) головы обнаружено кальцифицированное образование 1 см в диаметре с основанием на твердой мозговой оболочке, напоминающее по структуре менингиому. Введение контраста дает картину гомогенного усиления. Данных о сдавлении прилегающих тканей и отеке мозга нет.

**Вопрос.** Какова тактика ведения пациентки?

А. Хирургическое лечение

В. Повторное КТ-исследование через 3–6 месяцев

С. Радиохirurgия гамма-скальпелем

Д. Внутривенное введение гидроксимочевины

Е. Внутрь мифепристон

**Обсуждение задачи № 1**

Пациент с гепатитом С и циррозом печени имеет повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, и появление образования в печени с сосудистым усилением практически наверняка свидетельствует о ее формировании.

Метастазы в большинстве случаев обнаруживаются у пациентов без цирроза печени, для больных с циррозом они не типичны. Очаговая узловая гиперплазия и кавернозная гемангиома также не характерны для пациентов с циррозом печени. Регенераторные узлы могут наблюдаться при циррозе, однако такие узлы не демонстрируют сосудистое усиление.

**Правильный ответ: С.**

**Заключение.** Пациенты с гепатитом С и циррозом имеют повышенный риск развития гепатоцеллюлярного рака. Обнаружение в печени образования с его сосудистым усилением с высокой вероятностью означает наличие у такого пациента гепатоцеллюлярной карциномы.

**Обсуждение задачи № 2**

Причин для одинофагии в принципе немного и наиболее частой из них, особенно у молодых лиц, служит лекарственно-индуцированный эзофагит. В этом случае необходимо отменить «виновный» препарат.

ГЭРБ вызывает изжогу и регургитацию, оба симптома отсутствуют в данном наблюдении. При ГЭРБ, осложненной стриктурой, возможно присоединение дисфагии, но не одинофагии. Нарушения моторики пищевода первично вызывают дисфагию, одинофагия выявляется редко. Типичными симптомами при дивертикуле Ценкера служат постпрандиальная регургитация, чувство «кома» в горле и дисфагия. Для язвенной болезни одинофагия не характерна.

**Правильный ответ: D.**

**Заключение.** Наиболее распространенной причиной боли при глотании (одинофагии) является лекарственно-индуцированный эзофагит.

**Обсуждение задачи № 3**

У пациентов с большими симптоматическими и/или прогрессирующими менингиомами лучшим решением будет хирургическая резекция, вероятность излечения составляет 80%. При малых симптоматических менингиомах ( $\leq 3$  см) методом выбора служит стереотаксическое облучение, особенно в случае трудной для резекции локализации опухоли (например, кавернозный синус, мостомозжечковый угол).

Эффективность химиотерапии изучается на примерах применения мифепристонa (антигестагенное средство) и гидроксимочевины (алкилирующий агент). Сейчас рациональность использования химиотерапии рассматривают лишь у пациентов с прогрессирующими нерезектабельными менингиомами, не ответивших на радиационное лечение.

При небольших стабильных асимптомных менингиомах требуется контроль с помощью повторных КТ-исследований.

**Правильный ответ: B.**

**Заключение.** Небольшие бессимптомные менингиомы выявляются у 2–4% лиц в общей популяции. Чаще они встречаются у женщин в постменопаузе. До тех пор пока не появляются клинические симптомы или не обнаруживается прогрессирование опухоли, тактика состоит в проведении контрольных КТ-исследований с периодичностью (в случае если не будет выявлен рост образования) каждые 4 месяца в течение первого года и 1 раз ежегодно в последующие 5 лет. Наличие кальцинатов позволяет рассчитывать на бессимптомную клинику.

# Декслансопразол для расширения возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>2</sup>, О.П. Алексеева<sup>3</sup>, С.А. Алексеенко<sup>4</sup>,  
Н.В. Захарова<sup>5</sup>, Н.В. Корочанская<sup>6</sup>, И.Л. Кляритская<sup>7</sup>, И.В. Маев<sup>8</sup>,  
М.Ф. Осипенко<sup>9</sup>, В.И. Симаненков<sup>5</sup>, А.В. Ткачев<sup>10</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, И.Б. Хлынов<sup>11</sup>

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

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Российская Федерация

<sup>3</sup>Гастроэнтерологический центр Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Российская Федерация

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения г. Краснодара», Краснодар, Российская Федерация

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

<sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Российская Федерация

<sup>10</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>11</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация

## Application of dexlansoprazole to broaden therapeutic options for gastroesophageal reflux disease

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, R.A. Abdulkhakov<sup>2</sup>, O.P. Alekseyeva<sup>3</sup>, S.A. Alekseyenko<sup>4</sup>, N.V. Zakharova<sup>5</sup>, N.V. Korochanskaya<sup>6</sup>,  
I.L. Klyaritskaya<sup>7</sup>, I.V. Mayev<sup>8</sup>, M.F. Osipenko<sup>9</sup>, V.I. Simanenko<sup>5</sup>, A.V. Tkachev<sup>10</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, I.B. Khlynov<sup>11</sup>

<sup>1</sup> 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> State educational government-financed institution of higher professional education «Kazan State Medical University», Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup> Gastroenterology center, Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

<sup>4</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, 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, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>6</sup> Federal state-funded healthcare institution Regional hospital #2, Ministry of Healthcare of Krasnodar region, the Russian Federation

<sup>7</sup> State educational autonomous institution of higher education «Vernadsky Crimea Federal University», Simferopol, the Russian Federation

<sup>8</sup> 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, the Russian Federation

<sup>9</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>10</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>11</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg, the Russian Federation

Заседание Совета экспертов по рассматриваемой проблеме проходило 22.04.2015 г. под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина. Ниже представлен обзор основных тем, по которым состоялось обсуждение.

### Актуальность проблемы

Актуальность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлена распространенностью заболевания, а также значимым влиянием на качество жизни и работоспособность пациента, особенно при наличии ночной симптоматики, вне-

пищеводных симптомов (боли в грудной клетке, упорный кашель), кроме того, риском развития осложнений, таких как кровотечение из язв и эрозий, пептические стриктуры, аденокарциномы пищевода на фоне пищевода Баррета [4].

По своей распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога — ведущий симптом ГЭРБ — выявляется у 20–40% населения развитых стран [14, 16]. В России распространенность ГЭРБ составляет от 11,6 до 23,6% [3]. Истинный показатель превышает статистические данные, что обусловлено высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью.

### **Ингибиторы протонной помпы в терапии ГЭРБ**

*Эрозивный эзофагит (ЭЭ) и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ)* являются двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечение должно быть направлено на уменьшение числа рефлюксов, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода.

На сегодняшний день *ингибиторы протонной помпы (ИПП)* считаются наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ [1]. Необходимо проведение длительной основной (не менее 4–8 недель) и поддерживающей (6 месяцев) терапии при ЭЭ. Длительность лечения больных НЭРБ составляет 4 недели. Необоснованное сокращение указанных сроков может быть причиной быстрого последующего рецидива, а также развития таких осложнений, как стриктуры пищевода и кровотечение [1, 7].

Хирургическое лечение при ГЭРБ может дать желаемые результаты у лиц с типичными проявлениями заболевания, ответивших на терапию с помощью ИПП. В случае неэффективности последних и при внепищеводных проявлениях хирургическое вмешательство будет менее эффективным [25].

Рефрактерными к терапии ИПП предложено считать пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [1]. По наблюдениям ряда авторов, 35% больных, принимающих ИПП 1 раз в день, не избавляются от симптомов полностью, 40–50% не отвечают на стандартную дозу препаратов (1 раз в день в течение 4–8 недель) [11, 12]. Двукратный прием позволяет уменьшить частоту резистентных форм ГЭРБ с 10–40 до 5–15% [8, 31], но может приводить к снижению приверженности пациентов к лечению и повышает его стоимость.

Разбор причин неэффективности терапии целе-

сообразно начинать с оценки правильности диагноза ГЭРБ, а также с определения приверженности пациентов к лечению.

### **Приверженность к лечению ингибиторами протонной помпы пациентов с ГЭРБ**

Отсутствие приверженности служит одной из наиболее частых причин терапевтической неудачи при ГЭРБ, при этом ее распространенность, по сведениям литературы, достигает 56,9%. Кроме того, пациенты с ГЭРБ, не приверженные к применению ИПП, чаще обращаются за амбулаторной помощью и госпитализируются [15].

При оценке мотивации к терапии ИПП важными показателями являются их ежедневный регулярный прием в рекомендованное время, связь с приемом пищи (для большинства препаратов), а также соблюдение рекомендаций по продолжительности лечения.

Основным принципом терапии ГЭРБ считается адекватное и длительное лечение. При недостаточном подавлении кислотопродукции и коротком курсе терапии сохраняются ультраструктурные изменения слизистой оболочки пищевода, что главным образом и является причиной частых рецидивов заболевания [19]. Проблема соблюдения положений, касающихся длительности применения ИПП, остается актуальной в клинической практике. При назначении 30-дневного курса их приема 1 раз в сутки только 55% больных выполняют это требование [20]. Приверженность к лечению в сроки более 4 недель по результатам анализа баз данных, составляет 53,8–67,7% [23]. Причем 30–70% пациентов с ГЭРБ не принимают рекомендованные лекарственные средства при отсутствии симптомов заболевания [9, 22].

Целесообразность связи применения ИПП с приемом пищи обусловлена тем, что эти препараты наиболее эффективны в период активации протонных помп в ответ на прием пищи. Учитывая то, что ИПП имеют короткий период полувыведения (в среднем 1–2 часа), большинство из них рекомендуется принимать за 30–60 мин до завтрака. Такой режим позволяет обеспечить наибольшую концентрацию препарата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей [1]. Однако только 46% пациентов с ГЭРБ соблюдают инструкцию по приему ИПП за 30–60 минут до еды [21]. Причинами могут быть стремление пациента принимать препарат в удобное для себя время, отсутствие завтраков, неполучение от врача необходимой информации и др.

Всемирная организация здравоохранения выделяет пять основных групп факторов, вызывающих отношение больных к соблюдению режима терапии: связанные с пациентом; связанные с врачом и системой здравоохранения; социально-экономические; обусловленные характером самой терапии и заболеванием [30]. Предикторами отсутствия

приверженности к лекарственной терапии со стороны больного могут быть психологические проблемы, особенно депрессия, когнитивные нарушения, недостаточная вера в пользу лечения, слабая информированность пациента о его заболевании. Факторы, связанные с врачом, — это в первую очередь отсутствие достаточного контакта с больным для создания мотивации к лечению, а также должного внимания к его обучению по этим вопросам. Высокая стоимость лечения и наличие препятствий к предоставлению медицинской помощи являются основой социально-экономических факторов. В группу факторов, связанных с терапией, включены: наличие побочных реакций, сложность схемы приема и большое количество принимаемых в сутки препаратов, длительность лечения. И наконец, к факторам, обусловленным заболеванием, относятся хроническое и бессимптомное течение, тяжесть симптомов.

Своевременное выявление низкой приверженности как причины неэффективности терапии ГЭРБ позволит предпринять меры к тому, чтобы избежать неадекватного повышения дозы и назначения дополнительных препаратов.

Повышению приверженности к лечению способствует построение доверительного диалога и обозначение цели терапии, упрощение схем дозирования (в том числе однократный прием препарата в удобное для пациента время), а также сведение к минимуму попыток подбора лекарственного средства [6, 17]. Быстрый подбор эффективного лечения повышает мотивацию к лечению, оказывая позитивное психологическое влияние на пациента [6].

#### **Декслансопразол — препарат с инновационной технологией двойного высвобождения**

В 2014 г. в России был зарегистрирован ингибитор протонной помпы Дексилант® (декслансопразол) с инновационной технологией двойного высвобождения [2, 5, 10]. Препарат с успехом применяется в Европе и США под торговым названием Dexilant®, прошел клинические испытания в рандомизированных международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и благоприятный профиль переносимости в терапии пациентов с ГЭРБ [10].

Декслансопразол является R-энантиомером лансопразола. Рацемически чистый декслансопразол имеет улучшенный фармакокинетический профиль в сравнении с лансопразолом: более высокую биодоступность и сниженный клиренс [10, 24]. Ключевой особенностью препарата Дексилант® является технология двойного высвобождения. В капсуле содержатся два типа покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, которые высвобождают активное вещество при различных значениях pH в тонкой кишке. Гранулы 1-го типа составляют 25% от общей дозы препа-

рата и высвобождают активное вещество при pH 5,5. Гранулы 2-го типа составляют 75% от общей дозы препарата и высвобождают активное вещество при pH 6,75. Таким образом, наблюдаются два пика концентрации препарата в крови: через 1–2 часа после приема за счет высвобождения из гранул 1-го типа в проксимальном отделе тонкой кишки и спустя 4–5 часов после приема за счет высвобождения из гранул 2-го типа в дистальном отделе [10].

Фармакокинетический профиль декслансопразола с наличием двух пиков отличает его от традиционных ИПП, для которых характерен лишь один пик концентрации в плазме. Фармакокинетические преимущества декслансопразола с технологией двойного высвобождения в сравнении с ИПП с однократным высвобождением (в частности эзомепразолом) были продемонстрированы в прямом сравнительном исследовании препаратов. Сопоставление фармакодинамических характеристик при однократном приеме 60 мг декслансопразола с 40 мг эзомепразола показало, что в первом случае обеспечивалось более длительное поддержание уровня pH > 4 в желудке на протяжении суток: средний процент времени с pH > 4 составил 58% для декслансопразола и 48% для эзомепразола (p = 0,003), среднее значение pH для обоих препаратов было 4,3 и 3,7 соответственно (p < 0,001) [26].

Таким образом, технология двойного высвобождения обеспечивает длительное, на протяжении до 24 часов, поддержание концентрации декслансопразола в плазме крови и надежный контроль секреции соляной кислоты при однократном приеме препарата [10].

Клинические исследования продемонстрировали эффективность Дексиланта® как при эрозивной, так и неэрозивной форме заболевания. Препарат обеспечивает контроль над изжогой до 24 часов (что было подтверждено данными дневников пациентов с ГЭРБ), а также надежное заживление эрозий и поддержание излечения от ЭЭ [10].

Пролонгированный профиль антисекреторного действия декслансопразола позволяет рассматривать его как эффективное средство терапии ГЭРБ при однократном применении. Клиническое исследование показало целесообразность перевода пациента на однократный прием препарата с технологией двойного высвобождения Дексиланта® в случаях, когда контроль симптомов ГЭРБ достигался только на фоне приема других ИПП 2 раза в сутки. У 88% больных с рефрактерной ГЭРБ, требующей приема ИПП 2 раза в сутки, после смены терапии на декслансопразол 30 мг 1 раз в сутки сохранялся адекватный контроль изжоги и качество жизни [18]. Помимо снижения финансовых затрат, перевод на терапию с меньшей кратностью приема может уменьшить возникновение побочных явлений, связанных с применением высоких доз ИПП, и улучшить приверженность к терапии.

Деклансопрозол имеет благоприятный профиль переносимости. В клинических исследованиях нежелательные реакции были в основном слабыми или умеренной степени тяжести, а их частота сопоставимой с плацебо [10].

Препарат принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи [2].

В ходе исследований выявлено, что независимо от режима приема (натощак и в различное время относительно приема пищи) Дексилант® обеспечивает сопоставимый контроль кислотности содержимого желудка [27, 28]. Удобный режим

приема способствует повышению приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, Дексилант® (деклансопрозол) за счет своих фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, обеспечиваемых уникальной формой выпуска (технология двойного высвобождения) в сочетании со стереоселективностью молекулы, расширяет возможности терапии ГЭРБ, так как обеспечивает длительный, до 24 часов, контроль симптомов и способствует повышению мотивации к лечению благодаря однократному приему вне связи с приемом пищи.

#### Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В.*, и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2014:31 с.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Mayev I.V.*, et al. Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines in diagnostics and treatment. М. 2014; 31.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Регистрационное удостоверение ЛП 002477.
2. Instruction leaflet on medical application of the drug Dexilant®. Reg.cert. LP002477.
3. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С.*, и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги. Эксп клин гастроэнтерол 2009; 6:4-12.
3. *Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S.*, et al. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia (MEGRE): the pilot report. Eksperiment klin gastroenterol 2009; 6:4-12.
4. *Маев И.В., Вьючинова Е.С., Щекина М.И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
4. *Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Schekina M.I.* Gastroesophageal reflux disease is disease of the XXI century. Lech Vrach 2004; 4:10-4.
5. Номера патентов: 6,664,276 - 15 December 2020; 6,939,971 - 15 December 2020.
6. *Осипенко М.Ф.*, и др. Комплайнс: определяющие факторы и пути оптимизации приверженности к лечению. Сибирское мед обозрение 2010; 5:94-7.
6. *Osipenko M.F.*, et al. Compliance: determining factors and ways of improvement of treatment adherence. Siberian honey a review 2010; 5:94-7.
7. *Симаненков В.И., Тихонов С.В.* Поддерживающее лечение у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология 2014; 2:1-6.
7. *Simanenkov V.I., Tikhonov S.V.* Maintenance treatment for gastroesophageal reflux disease. Farmateka gastroenterol gepatol 2014; 2:1-6.
8. *Шентулин А.А.* Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5.
8. *Sheptulin A.A.* Modern options and therapeutic prospects in the resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):81-5.
9. *Bardhan K.D.* Am J Gastroenerol 2003; 98 (3):40-8.
10. *Behm B.W., Peura D.A.* Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5:439-45.
11. *Chey W.D.*, et al. Dig Dis Sci 2010; 55:3415-22.
12. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19(39):6529-35.
13. *Dent J.*, et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. Gut 2004; 53 (Suppl. 4):1-24.
14. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54:710-7.
15. *Domingues G., Moraes-Filho J.P.* Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 8(7):761-5.
16. *El-Serag H., Hill C., Jones R.* Systematic review: the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. Aliment Pharmacol Ther 2008; 29:470-80.
17. *Farmer K.C.* Medication adherence in health care: are we utilizing what we have learned? Clin Ther 2011; 33(8):1081-3.
18. *Fass R., Inadomi J., Han C.*, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:247-53.
19. *Fock K.*, et al. Gastroenterol Hepatol 2008; 23(1):8-22.
20. Gallup Organization. The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products. Princeton: Gallup Organization; 2000.
21. *Gunaratnam N.T.*, et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1473-7.
22. *Hungin A.P.*, et al. Br J Gen Practice 1999; 49:463-4.
23. *Hungin A.P.*, et al. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(2):109-16.
24. *Katsuki H.*, et al. Determination of R(+) and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans Pharm Res 1996; 13(4):611-5.
25. *Katz P.O.*, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:308-28.
26. *Kukulka M., Eisenberg C., Nudurupati S.* Comparator pH study to evaluate the singledose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. Clin Exp Gastroenterol 2011; 4:213-20.
27. *Lee R., Mulford D., Wu J., Atkinson S.* The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31:1001-11.
28. *Lee R., Vakily M., Mulford D., Wu J., Atkinson S.* Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:824-33.
29. *Osterberg L., Blaschke T.* Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353(5):487-97.
30. *Sabate E.* Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/index.html](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html).
31. *Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Nocturnal acid breakthrough, drugs and bugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16:441-63.

## Перечень статей, опубликованных в 2015 г.

От редактора номера ..... 4,4; 5,4; 6,4

### Лекции и обзоры

*Евсютина Ю.В., Трухманов А.С.* — Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению ..... 2,4

*Евсютина Ю.В., Трухманов А.С.* — Роль двигательных нарушений пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ..... 5,10

*Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В.* — Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции (Материалы авторской программы академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина на портале internist.ru 6 марта 2015 г.) ..... 3,4

*Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В.* — Хронический панкреатит: вопросы остаются (Материалы авторской программы академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина на портале internist.ru 6 марта 2015 г.) ..... 4,6

*Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* — Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы ..... 1,4

*Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Рейхарт Д.В.* — Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника: прошлое, настоящее, будущее ..... 1,17

*Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Латина Г.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В.* — *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь ..... 6,5

*Коротько Г.Ф.* — Пищеварение при грудном вскармливании детей (Энзимологические акценты) ..... 3,12

*Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.* — Гастроуденальная форма болезни Крона ..... 5,5

*Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.,*

*Дичева Д.Т., Субботина Ю.С.* — Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии ..... 4,15

### Оригинальные исследования

*Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В.* — Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .... 5,39

*Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонова Л.Ю.* — Изменения толстой кишки и рациональный выбор препарата для лечения хронического запора у пациентов старческого возраста ..... 1,23

*Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Полякова С.И.* — Дополнительные технологии ультразвукового исследования паренхимы печени у детей с тирозинемией 1-го типа ..... 6,25

*Евсютина Ю.В., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т., Лямина С.В., Малышев И.Ю.* — Системный иммунный ответ у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ..... 5,32

*Ермолов А.С., Алексеечкина О.А., Владимирова Е.С., Титова Г.П., Абучина В.М.* — Ультразвуковое исследование в оценке состояния желудочно-кишечного тракта при сочетанной травме ..... 3,33

*Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шентулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* — Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и пробиотика в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника ..... 3,21

*Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шентулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* — Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium*

*bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника..... 2,10

*Крапивная О.В., Алексеенко С.А.* — Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии ..... 2,22

*Кузьминов А.М., Фролов С.А., Бородкин А.С., Чубаров Ю.Ю., Королёв В.Ю., Борисов И.Ф.* — Опыт лечения пациентов с внеорганными опухолями таза ..... 4,29

*Мнацаканян М.Г., Тацян О.В., Морозова Ю.А., Погоромов А.П., Дюкова Г.М., Халяпина Д.В.* — Поражения пищевода при синдроме раздраженного кишечника..... 5,25

*Натальский А.А., Тарасенко С.В., Никифоров А.А., Зайцев О.В., Песков О.Д.* — Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF- $\alpha$  и IL-4 в развитии механической желтухи..... 4,23

*Пинчук А.В., Дмитриев И.В., Селина И.Е., Муслимов Р.Ш., Лапина Е.А., Пархоменко М.В., Кондрашкин А.С.* — Роль лучевых методов диагностики при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы ..... 6,18

*Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю., Ивашкин В.Т.* — Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита ..... 5,16

### **Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**

*Каратеев А.Е.* — Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии..... 6,92

*Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б.* — Заболевания кишечника и запоры в практике акушера-гинеколога ..... 1,30

*Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф.* — Вопросы диагностики и лечения абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника на этапе амбулаторно-поликлинического оказания медицинской помощи..... 6,103

*Лосик Е.А., Ивашкин В.Т.* — Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка..... 4,81

*Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В., Байкова Ю.П.* — Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в генезе болезни Крона ..... 3,61

*Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королёв А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* — Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника..... 2,58

*Сторонова О.А., Трухманов А.С.* — Сравнение клинической и фармакодинамической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ..... 6,82

*Шептулин А.А., Кайбышева В.О.* — Эффективность применения растительного препарата STW 5 в многоцелевой терапии функциональной диспепсии..... 5,101

*Шульпекова Ю.О., Седова А.В.* — Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника..... 5,94

### **Новости колопроктологии**

*Богормистров И.С., Фролов С.А., Кузьминов А.М., Бородкин А.С., Королёв В.Ю., Минбаев Ш.Т.* — Хирургические методы лечения экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки (Обзор литературы) ..... 4,92

*Захаржевская Н.Б., Кулемин Н.А., Бабикова Е.А., Хомякова Е.Б., Генерозов Э.В.* — Фармакогенетические маркёры терапии колоректального рака. Новые подходы для оценки эффективности цитостатических препаратов ..... 6,67

*Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В.* — Современные возможности колопроктологии: трансанальная эндоскопическая хирургия ..... 4,86

*Королёв А.В., Шифрин О.С., Охлбыстина О.З., Андросова Л.Н., Сидорина Ю.О.* — Эффективность препаратов месалазина у больных язвенным колитом с трофологическими нарушениями ..... 1,37

*Ставцев Д.С., Астрелина Т.А., Князев О.В., Пухликова Т.В.* — Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона..... 3,70

*Титов А.Ю., Бирюков О.М., Фоменко О.Ю., Тихонов А.А., Войнов М.А.* — Опыт ректосакропексии в лечении больных с выпадением прямой кишки ..... 1,43

*Титов А.Ю., Костарев И.В., Батищев А.К.* — Этиопатогенез и хирургическое лечение эпителиального копчикового хода (Обзор литературы) ..... 2,69

*Тихонов А.А., Горинов А.В., Зароднюк И.В., Халиф И.Л., Королевский Е.С.* — Мульти-спиральная компьютерная томография как эффективный метод диагностики болезни Крона ..... 2,79

*Фоменко О.Ю., Ачкасов С.И., Титов А.Ю., Алешин Д.В., Калашикова А.И., Белоусова С.В., Егорова Д.В.* — Современные возможности улучшения функционального состояния запирающего аппарата у пациентов с наличием превентивных кишечных стом ..... 5,77

*Фролов С.А., Титов А.Ю., Полетов Н.Н., Аносов И.С.* — Исторические аспекты и современное хирургическое лечение больных с недостаточностью анального сфинктера ..... 3,78

### Клинические рекомендации

*Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Гриневич В.Б., Сас Е.И., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Корочанская Н.В., Мордасова В.И., Полуэктова Е.А., Прохорова Л.В., Трухманов А.С., Фаизова Л.П., Черемушкин С.В.* — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью ..... 4,71

*Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н.* — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии ..... 5,84

*Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б.* — Рекомендации

Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом ..... 1,48

*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 ..... 2,41

*Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Трухманов А.С., Алексеева О.П., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Ткачев А.В., Шептулин А.А.* — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита ..... 6,77

### Гепатология

*Адоньева В.С., Колодяжная Е.А., Бочкарев А.Б.* — В-клеточная неходжкинская лимфома у пациентки с хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией (Клиническое наблюдение) ..... 1,74

*Бивалькевич Н.В., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П.* — Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени ..... 4,39

*Евсеева М.Н., Шептулина А.Ф., Рубцов Ю.П.* — Перспективы создания аутологичных гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности ..... 6,49

*Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И.* — Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 ..... 6,31

*Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.* — Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени ..... 5,46

*Кудаева И.В., Бударина Л.А., Дьякович О.А.* — Изменение уровня ферментов печени в ходе динамического обследования лиц, экспонированных винилхлоридом ..... 4,46

*Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.* — Ингибитор комплекса репликации NS5A даклатасвир в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С ..... 6,42

Плюснин С.В., Ивашкин К.В., Бобров А.Н.,  
Белякин С.А., Плюснина И.В. — Алкогольная  
болезнь печени: первичная и вторичная  
профилактика ..... 3,42

Поздеев В.К., Поздеев Н.В., Никитина О.Е. —  
Гипергомостеинемия, гиперцистеинемия,  
глутаматная эксайтотоксичность, дефицит  
таурина при гепатите С ..... 3,49

Семенов С.И., Саввин Р.Г., Никитина С.Г.,  
Макимова С.С., Кривошапкин В.Г.,  
Слепцова С.С. — Эпидемиологическая ситуация  
по вирусным гепатитам В в Республике Саха  
(Якутия) ..... 4,53

Ткаченко П.Е., Павлов А.И., Комкова И.И.,  
Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — Новые  
подходы к лечению алкогольного гепатита  
тяжелого течения ..... 5,57

Туманова У.Н., Яшина Н.И., Дубова Е.А.,  
Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. —  
Компьютерно-томографические характеристики  
гемодинамики в узлах гепатоцеллюлярной  
карциномы зависят от степени  
гистологической дифференцировки ..... 6,58

Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л.,  
Васютин А.В. — Новые аспекты неалкогольной  
жировой болезни печени ..... 4,34

Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А.,  
Гончарова М.В., Медведева И.В. — Влияние  
снижения массы тела на течение неалкогольной  
жировой болезни печени: результаты  
6-месячного проспективного наблюдения ..... 1,66

Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н.,  
Ивашкин В.Т. — Неинвазивная диагностика  
фиброза печени: роль сывороточных  
маркёров ..... 2,28

### Обмен опытом

Лапина Т.Л., Картавенко И.М.,  
Ивашкин В.Т. — Патогенетическое  
и терапевтическое значение желчных кислот  
при рефлюкс-гастрите ..... 1,86

Лапина Т.Л., Тертычный А.С.,  
Насретдинова Э.Р., Картавенко И.М.,  
Параскевова А.В., Юрьева Е.Ю.,  
Сторонова О.А., Трухманов А.С.,  
Ивашкин В.Т. — Итоги длительного наблюдения  
больных хроническим гастритом после  
эрадикации инфекции *H. pylori* ..... 4,101

Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Пирогов С.С.,  
Соколов В.В., Картавенко И.М.,  
Насретдинова Э.Р., Параскевова А.А.,  
Сторонова О.А., Ляшенко О.С., Юрьева Е.Ю.,

Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. — Дисплазия  
эпителия слизистой оболочки желудка у больных  
хроническим *H. pylori*-ассоциированным  
гастритом: все ли так однозначно? ..... 3,90

Лемешко З.А. — Возможности лучевых  
методов исследования в гастроэнтерологии  
(По материалам юбилейной Двадцатой  
Российской объединенной гастроэнтероло-  
гической недели) ..... 2,84

Лемешко З.А., Маевская М.В., Тихонов И.Н.,  
Мусина Н.П., Жаркова М.С., Фоминых Е.В.,  
Ивашкин В.Т. — Генерализованный  
туберкулезный процесс, длительное время  
протекавший под маской цирроза печени ..... 3,85

Шептулин А.А., Лапина Т.Л. — Современные  
аспекты диагностики и лечения инфекции  
*H. pylori* в свете профилактики рака желудка  
(По итогам XXVII Международного рабочего  
совещания Европейской группы по изучению  
*Helicobacter*) ..... 1,80

### Клинический разбор

Коваленко А.С., Шептулина А.Ф.,  
Ивашкин В.Т. — Клиническое наблюдение:  
пациент 58 лет с резким похуданием,  
желтухой и кожным зудом ..... 5,64

Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т.,  
Некрасова Т.П. — Клиническое наблюдение  
пациентки 65 лет с артралгией и болью  
в животе ..... 4,59

Шептулина А.Ф., Некрасова Т.П., Ивашкин  
В.Т. — Пациентка 54 лет с кожным зудом  
и геморрагической сыпью ..... 6,110

### Школа клинициста

Клинические задачи ..... 3,102; 4,109; 5,107; 6,118

### Информация

Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А.,  
Алексеева О.П., Алексеенко С.А.,  
Захарова Н.В., Корочанская Н.В.,  
Кляритская И.Л., Маев И.В.,  
Осипенко М.Ф., Симаненков В.И.,  
Ткачев А.В., Трухманов А.С., Хлынов И.Б. —  
Декслансопразол для расширения возможностей  
терапии гастроэзофагеальной рефлюксной  
болезни ..... 6,120

Ивашкин В.Т., Баранская Е.К.,  
Ивашкин К.В., Корочанская Н.В.,  
Крапивная О.В., Лапина Т.Л., Николаева К.М.,  
Николаева Н.Н., Симаненков В.И.,  
Трухманов А.С., Хлынов И.Б.,  
Шептулин А.А. — Резолюция Экспертного

совета по проблемам диагностики и лечения  
кислотозависимых заболеваний..... 2,91

*Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л.,  
Осипенко М.Ф., Ливзан М.А.,  
Кучерявый Ю.А., Гриневич В.Б.,  
Баранская Е.К., Драпкина О.М.,  
Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И.,  
Алексеева О.П., Корочанская Н.В.,*

*Мордасова В.И., Полуэктова Е.А.,  
Прохорова Л.В., Сас Е.И., Трухманов А.С.,  
Фаизова Л.П., Черемушкин С.В. — Резолюция  
Экспертного совета по созданию алгоритма  
диагностики и лечения абдоминальной  
боли ..... 3,104*

*Шептулин А.А. — Информация о юбилейной  
Двадцатой объединенной Российской  
гастроэнтерологической неделе ..... 1,94*

## Список авторов

- Абдуганиева Д.И. .... 1,48;  
3,104; 4,71
- Абдулхаков Р.А. .... 1,48
- Абдулхаков Р.А. .... 6,120
- Абучина В.М. .... 3,33
- Агафонова Л.Ю. .... 1,23
- Адоньева В.С. .... 1,74
- Алексеева О.П. .... 1,48; 3,104;  
4,71; 6,77,120
- Алексеев С.А. .... 2,22; 6,120
- Алексеечкина О.А. .... 3,33
- Алешин Д.В. .... 5,77
- Андреев Д.Н. .... 3,61; 4,15;  
5,5,84
- Андросова Л.Н. .... 1,37
- Аносов И.С. .... 3,78
- Астрелина Т.А. .... 3,70
- Ачкасов С.И. .... 1,48; 5,77
- Бабилова Е.А. .... 6,67
- Байкова Ю.П. .... 3,61
- Барановский А.Ю. .... 1,48
- Баранская Е.К. .... 2,91; 3,104;  
4,71
- Батищев А.К. .... 2,69
- Белоусова Е.А. .... 1,48
- Белоусова С.В. .... 5,77
- Белякин С.А. .... 3,42
- Березина О.И. .... 5,39
- Бивалькевич Н.В. .... 4,39
- Бирюков О.М. .... 1,43
- Блинов Д.В. .... 6,31
- Бобров А.Н. .... 3,42
- Богормистров И.С. .... 4,92
- Бордин Д.С. .... 5,39
- Борисов И.Ф. .... 4,29
- Бородкин А.С. .... 4,29,92
- Бочкарев А.Б. .... 1,74
- Бударина Л.А. .... 4,46
- Бурков С.Г. .... 1,23
- Васютин А.В. .... 4,34
- Владимирова Е.С. .... 3,33
- Войнов М.А. .... 1,43
- Геворкян Ю.А. .... 4,86
- Генерозов Э.В. .... 6,67
- Головенко О.В. .... 1,48
- Гончарова М.В. .... 1,66
- Горинов А.В. .... 2,79
- Григорьев Е.Г. .... 1,48
- Гриневиц В.Б. .... 3,104; 4,71
- Дворяковская Г.М. .... 6,25
- Дворяковский И.В. .... 6,25
- Денисенко Ю.К. .... 4,39
- Дичева Д.Т. .... 4,15
- Дмитриев И.В. .... 6,18
- Драпкина О.М. .... 2,10;  
3,21,104; 4,71; 6,31
- Дубова Е.А. .... 6,58
- Дьякович О.А. .... 4,46
- Дюкова Г.М. .... 5,25
- Евсеева М.Н. .... 6,49
- Евсютина Ю.В. .... 2,4; 5,10,32
- Егорова Д.В. .... 5,77
- Ермолов А.С. .... 3,33
- Жаркова М.С. .... 3,85; 6,42
- Зайцев О.В. .... 4,23
- Зароднюк И.В. .... 2,79
- Захаржевская Н.Б. .... 6,67
- Захарова Н.В. .... 6,120
- Ивашкин В.Т. .... 1,4,17,48,86;  
2,10,28,41,58,91;  
3,4,21,85,90,104;  
4,6,59,71,81,101;  
5,16,32,46,57,64,84;  
6,5,31,42,77,110,120
- Ивашкин К.В. .... 2,91; 3,4,42;  
4,6; 5,46; 6,5
- Ивашкина Н.Ю. .... 5,16
- Ивлева С.А. .... 6,25
- Кайбышева В.О. .... 5,101
- Калашникова А.И. .... 5,77
- Каратеев А.Е. .... 6,92
- Кармазановский Г.Г. .... 6,58
- Картавенко И.М. .... 1,86; 3,90;  
4,101
- Касимцева Е.В. .... 1,23
- Каспаров Э.В. .... 4,34
- Кит О.И. .... 4,86
- Кляритская И.Л. .... 6,120
- Князев О.В. .... 3,70
- Коваленко А.С. .... 5,64
- Колодяжная Е.А. .... 1,74
- Комкова И.И. .... 5,57
- Кондрашкин А.С. .... 6,18
- Королёв А.В. .... 1,37; 2,58
- Королевский Е.С. .... 2,79
- Королик В.Ю. .... 4,29,92
- Коротько Г.Ф. .... 3,12
- Корочанская Н.В. .... 2,91; 3,104;  
4,71; 6,120
- Костарев И.В. .... 2,69
- Костенко Н.В. .... 1,48
- Крапивная О.В. .... 2,22,91
- Кривошапкин В.Г. .... 4,53
- Кудаева И.В. .... 4,46
- Кузнецова И.В. .... 1,30
- Кузьминов А.М. .... 4,29,92
- Кулемин Н.А. .... 6,67
- Кучерявый Ю.А. .... 3,104; 4,15;  
4,71; 5,5; 6,103
- Кучумова С.Ю. .... 2,10,58; 3,21
- Лапина Т.Л. .... 1,48,80,86;  
2,91; 3,90,104;  
4,71,101; 5,84;  
6,5,77,103
- Лапшина Е.А. .... 6,18
- Лемешко З.А. .... 2,84; 3,85
- Ливзан М.А. .... 3,104; 4,71;  
6,103
- Лосик Е.А. .... 4,81
- Лямина С.В. .... 5,32
- Лященко О.С. .... 1,17; 3,90; 6,5

Маев И.В. .... 1,48; 2,41; 3,61,104; 4,15,71; 5,5,84; 6,31,77,120	Поздеев Н.В. .... 3,49	Туманова У.Н. .... 6,58
Маевская М.В. .... 2,41; 3,85; 5,57; 6,42	Полетов Н.Н. .... 3,78	Успенская Ю.Б. .... 1,30
Максимова С.С. .... 4,53	Полуэктова Е.А. .... 1,4,17,48; 2,10,58; 3,21,104; 4,71; 6,5	Ушакова Т.И. .... 6,31
Мальшев И.Ю. .... 5,32	Полякова С.И. .... 6,25	Фаизова Л.П. .... 3,104; 4,71
Медведева И.В. .... 1,66	Прохорова Л.В. .... 3,104; 4,71	Фоменко О.Ю. .... 1,43; 5,77
Минбаев Ш.Т. .... 4,92	Пухликова Т.В. .... 3,70	Фоминых Е.В. .... 3,85
Мнацакян М.Г. .... 5,25	Ракитина Д.В. .... 3,61	Фролов С.А. .... 3,78; 4,29,92
Мордасова В.И. .... 3,104; 4,71	Рейхарт Д.В. .... 1,17	Халиф А.Л. .... 1,48; 2,79
Морозова Ю.А. .... 5,25	Рубцов Ю.П. .... 6,49	Халяпина Д.В. .... 5,25
Москалев А.И. .... 1,48	Румянцев В.Г. .... 1,48	Хлынов И.Б. .... 2,91; 6,120
Мусина Н.П. .... 3,85	Саввин Р.Г. .... 4,53	Хомякова Е.Б. .... 6,67
Муслимов Р.Ш. .... 6,18	Сас Е.И. .... 3,104; 4,71	Хубезов Д.А. .... 1,48
Насретдинова Э.Р. . 3,90; 4,101	Седова А.В. .... 5,94	Цуканов В.В. .... 4,34; 6,31
Натальский А.А. .... 4,23	Селина И.Е. .... 6,18	Чашкова Е.Ю. .... 1,48
Некрасова Т.П. .... 4,59; 6,110	Семенов С.И. .... 4,53	Черемушкин С.В. . 3,104; 4,71
Низов А.И. .... 1,48	Сидорина Ю.О. .... 1,37; 2,58	Чеснокова Л.В. .... 1,66
Никитина О.Е. .... 3,49	Симаненков В.И. .... 2,91; 6,120	Чубаров Ю.Ю. .... 4,29
Никитина С.Г. .... 4,53	Слепцова С.С. .... 4,53	Шельгин Ю.А. .... 1,48
Никифоров А.А. .... 4,23	Соколов В.В. .... 3,90	Шептулин А.А. .... 1,80,94; 2,10,91; 3,21,104; 4,71; 5,84,101; 6,77
Николаева К.М. .... 2,91	Соколов В.В. .... 3,90	Шептулина А.Ф. .... 2,28; 4,59; 5,64; 6,49,110
Николаева Н.Н. .... 1,48; 2,91	Солдаткина Н.В. .... 4,86	Широкова Е.Н. .... 2,28,41; 5,46
Новгородцева Т.П. .... 4,39	Солдаткина Н.В. .... 4,86	Шифрин О.С. .... 1,37,48; 2,10,41,58; 3,21; 6,5
Осипенко М.Ф. .... 1,48; 3,104; 4,71; 6,103,120	Ставцев Д.С. .... 3,70	Шульпекова Ю.О. .... 5,94
Охлобыстин А.В. .... 3,4; 4,6	Сторонова О.А. .... 3,90; 4,101; 5,16,84; 6,82	Щеголев А.И. .... 6,58
Охлобыстина О.З. .... 1,37	Субботина Ю.С. .... 4,15	Щукина О.Б. .... 1,48
Павленко В.В. .... 1,48	Тарасенко С.В. .... 4,23	Юрьева Е.Ю. .... 3,90; 4,101
Павлов А.И. .... 5,57	Тащян О.В. .... 5,25	Ющук Н.Д. .... 6,77
Павлов Ч.С. .... 2,41	Тертычный А.С. .... 1,48; 3,90; 4,101; 6,5	Янова О.Б. .... 5,39
Пальгова Л.К. .... 6,31	Тимербулатов В.М. .... 1,48	Яшина Н.И. .... 6,58
Параскевова А.А. .... 3,90	Титов А.Ю. .... 1,43; 2,69; 3,78; 5,77	
Параскевова А.В. .... 4,101	Титова Г.П. .... 3,33	
Парфенов А.И. .... 1,48	Тихонов А.А. .... 1,43; 2,79	
Пархоменко М.В. .... 6,18	Тихонов И.Н. .... 3,85	
Песков О.Д. .... 4,23	Тихонов И.Н. .... 3,85	
Петров И.М. .... 1,66	Ткачев А.В. .... 1,48; 6,77,120	
Пинчук А.В. .... 6,18	Ткаченко П.Е. .... 5,57	
Пирогов С.С. .... 3,90; 6,77	Тонких Ю.Л. .... 4,34	
Плюснин С.В. .... 3,42	Трейман Е.В. .... 5,39	
Плюснина И.В. .... 3,42	Трошина И.А. .... 1,66	
Погромов А.П. .... 5,25	Трухманов А.С. .... 1,48; 2,4,41,91; 3,90,104; 4,71,101; 5,10,16,32,84; 6,31,77,82,120	
Поздеев В.К. .... 3,49		