

# CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №8, 2017

VOL. 19, N8, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Европейские рекомендации по диагностике  
и лечению НАЖБП

Недифференцируемые заболевания  
тонкого кишечника

Терапия кислотозависимых заболеваний

Распространенность гельминтозов  
на территории России

Лучевая диагностика заболеваний ЖКТ

Терапия функциональных расстройств  
пищеварительной системы

Безопасность нестероидных  
противовоспалительных препаратов для ЖКТ

Терапия печеночной энцефалопатии

Организация колопроктологической помощи

Стеатогепатит и риск развития  
сердечно-сосудистых заболеваний

Алкогольные и неалкогольные  
хронические заболевания печени

Этиология и патогенез  
хронического гастрита

Современные возможности терапии  
хронических запоров

Диагностика и терапия первичного  
склерозирующего холангита



**CONSILIUM MEDICUM**

2017 г., Том 19, №8  
2017, VOL. 19, NO. 8

**Главный редактор номера:**

И.В.Маев – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

**Editor-in-Chief of the issue:**

Igor V. Maev – prof., MD, PhD

**Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов**

**Editor-in-Chief:** Boris A. Filimonov, Ph.D

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте [www.hmp.ru](http://www.hmp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение

материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**«Объединённая редакция»  
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

**Адрес:** 123056, Москва, ул. Юлиуса  
Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

**Телефон/факс:**

+7 (499) 500-38-83

**E-mail:** [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



объединённая  
редакция

**Адрес издателя:**

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

**Адрес типографии:**

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

**ММА «МедиаМедика»****ММА «MediaMedica»**

**Адрес:** 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37

**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83

**E-mail:** [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

**Электронная версия:** [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат

[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:** Н.А. Зуева

[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина,

А.С. Спирина

**Менеджер по работе с подписчиками:**

**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

**E-mail:** [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**David M. Aronov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Бойцов С.А.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Sergey A. Boytsov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Захарова И.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina N. Zakharova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Маев И.В.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Igor V. Maev,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Поддубная И.В.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina V. Poddubnaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Прилепская В.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Vera N. Prilepskaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Смулевич А.Б.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Anatoly B. Smulevich,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Чазова И.Е.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina E. Chazova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Шестакова М.В.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Marina V. Shestakova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ  
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ  
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ  
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ  
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ  
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ  
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ  
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ  
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ  
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычѣв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ  
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)  
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)  
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)  
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)  
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)  
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)  
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)  
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)  
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)  
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

## ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

## УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)



# Содержание

---

|                                                                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года</b><br>Д.Н.Андреев, И.В.Маев, Д.Т.Дичева, Е.И.Кузнецова                                                      | 8   |
| <b>Воспалительные заболевания тонкого кишечника: недифференцированные и недифференцируемые энтерит и энтероколит</b><br>С.С.Вялов                                                                                    | 14  |
| <b>Современные аспекты применения антацидов при кислотозависимых заболеваниях</b><br>Л.И.Буторова, М.А.Осадчук, Г.М.Токмулина                                                                                        | 19  |
| <b>Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности?</b><br>Э.П.Яковенко, С.С.Вялов                                                                                                   | 27  |
| <b>Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия</b><br>И.В.Давыдова             | 32  |
| <b>Профилактика венозного тромбозмболизма в практике колопроктолога: исторические аспекты и современная реальность</b><br>М.Н.Кудыкин                                                                                | 41  |
| <b>Лучевые технологии в гастроэнтерологии: «старое» и «новое» в диагностике</b><br>И.М.Королева                                                                                                                      | 48  |
| <b>Комбинированный препарат растительного происхождения в терапии пациентов с функциональными расстройствами пищеварительной системы</b><br>И.Г.Бакулин, Е.В.Сказываева, Е.Б.Авалуева, М.И.Скалинская, И.А.Оганезова | 54  |
| <b>Язвенный колит: клинический случай рецидива на фоне биологической терапии</b><br>И.Л.Кляритская, Е.В.Максимова, Е.И.Стилиди                                                                                       | 62  |
| <b>Оптимизация терапии хеликобактерной инфекции в свете рекомендаций Маастрихт</b><br>Т.А.Баева, Е.В.Парцвания-Виноградова, Е.И.Кузнецова, Н.Л.Головкина, Ю.С.Гуленченко                                             | 65  |
| <b>Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста</b><br>М.А.Макарова, И.А.Баранова                                                                                                                  | 69  |
| <b>Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – ацеклофенак</b><br>Д.И.Трухан              | 75  |
| <b>Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии</b><br>Е.С.Выючнова, С.М.Бабина                                                                                                                   | 84  |
| <b>Проктологическая заболеваемость и нормативы специализированной службы</b><br>В.Л.Ривкин                                                                                                                           | 89  |
| <b>Стеатогепатит и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний</b><br>И.Л.Кляритская, Е.В.Максимова                                                                                                                | 94  |
| <b>Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения</b><br>Л.А.Звенигородская, М.В.Шинкин                                                                 | 97  |
| <b>Хронический гастрит: клинические варианты и лечение</b><br>С.С.Вялов                                                                                                                                              | 103 |
| <b>Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов</b><br>И.В.Маев, Д.Н.Андреев, Д.Т.Дичева, Е.В.Жиляев                                               | 110 |
| <b>Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения</b><br>Ю.А.Кучерявый, Д.Н.Андреев, С.В.Черемушкин                                                                                     | 116 |
| <b>Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания</b><br>К.Л.Райхельсон, Е.В.Пазенко, Н.В.Марченко                                                                       | 121 |

# Contents

---

## CLINICAL GUIDELINES SYNOPSIS

### Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of European guidelines in 2016

D.N.Andreev, I.V.Maev, D.T.Dicheva, E.I.Kuznetsova

8

## CASE REPORTS

### Inflammatory diseases of the small intestine: undifferentiated and undifferentiable enteritis and enterocolitis

S.S.Vialov

14

## REVIEW

### Modern aspects of use of antacids in acid-related diseases

L.I.Butorova, M.A.Osadchuk, G.M.Tokmulina

19

## REVIEW

### Safety of ursodeoxycholic acid: evidence or rumors about toxicity?

E.P.Yakovenko, S.S.Vialov

27

## REVIEW

### Helminthiases registered on the territory of the Russian Federation: epidemiological situation, parasite biology, pathogenesis, clinic, diagnostics, etiotropic therapy

I.V.Davydova

32

## REVIEW

### Prevention of venous thromboembolism in practice of coloproctologist: historical aspects and modern reality

M.N.Kudykin

41

## TECHNICAL NOTES

### Radiologic technology in gastroenterology: "old" and "new" in the diagnosis

I.M.Koroleva

48

## REVIEW

### The possibilities of phytotherapy in the treatment of patients with functional disorders of the digestive tract

I.G.Bakulin, E.V.Skazyvaeva, E.B.Avalueva, M.I.Skalinskaya, I.A.Oganezova

54

## CASE REPORTS

### Ulcerative colitis: case report of recurrence on the background of biological therapy

I.L.Kliaritskaia, E.V.Maksimova, E.I.Stilidi

62

## REVIEW

### Optimizing therapy of *Helicobacter pylori* infection in the light of the recommendations of the Maastricht

T.A.Baeva, E.V.Partsvania-Vinogradova, E.I.Kuznetsova, N.L.Golovkina, Yu.S.Gulenchenko

65

## REVIEW

### Main hepatic syndromes in practice of internist

M.A.Makarova, I.A.Baranova

69

## REVIEW

### Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the provision of primary health care through the prism drug safety and comorbidity: in focus aceclofenac

D.I.Trukhan

75

## REVIEW

### Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy

E.S.Viuchnova, S.M.Babina

84

## VIEWPOINT

### Proctologic incidence and the standards of specialized service

V.L.Rivkin

89

## ORIGINAL ARTICLE

### Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk

I.L.Kliaritskaia, E.V.Maksimova

94

## REVIEW

### Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Similarities and differences. Peculiarities of treatment

L.A.Zvenigorodskaya, M.V.Shinkin

97

## REVIEW

### Chronic gastritis: clinical variants and treatment

S.S.Vialov

103

## REVIEW

### New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.V.Maev, D.N.Andreev, D.T.Dicheva, E.V.Zhilyaev

110

## REVIEW

### Chronic constipation: actuality, problems and modern treatment options

Yu.A.Kucheriavyi, D.N.Andreev, S.V.Chermushkin

116

## REVIEW

### Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease

K.L.Raikhelson, E.V.Pazenko, N.V.Marchenko

121

# Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года

Д.Н.Андреев<sup>✉</sup>, И.В.Маев, Д.Т.Дичева, Е.И.Кузнецова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>✉</sup>dna-mit8@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. В обзорной статье представлены подходы к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП с позиций доказательной медицины и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения 2016 г.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, лечение.

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.8-13

## Clinical Guidelines Synopsis

### Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of European guidelines in 2016

D.N.Andreev<sup>✉</sup>, I.V.Maev, D.T.Dicheva, E.I.Kuznetsova

A.I.Evdokimov Moscow University State of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

<sup>✉</sup>dna-mit8@mail.ru

#### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases in the world. The review article deals with the approaches to diagnosis and treatment of patients with NAFLD from the perspective of evidence-based medicine and 2016 guidelines by the European Association for the Study of the Liver, the European Association for the Study of Diabetes and the European Association for the Study of Obesity.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, treatment.

**For citation:** Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of European guidelines in 2016. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.8-13

#### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой широко распространенную нозологическую группу, объединяющую в себя спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз печени, который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Согласно крупному исследованию, опубликованному в 2016 г., НАЖБП занимает первую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и вторую позицию среди этиологических причин цирроза печени во всем мире (рис. 1) [3].

Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения. Согласно последнему метаанализу, мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% доверительный интервал – ДИ 22,10–28,65) [4]. В Российской Федерации этот показатель достигает 37,1% [5]. Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения числа детей, страдающих ожирением [6]. В настоящий момент частота НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [7].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП, а также потенциалом к прогрессирующему течению чрезвычайно актуальным представляется вопрос о ранней диаг-

ностике этой патологии и эффективном лечении. Тем не менее на настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП до сих пор не разработана. Большинство клинических исследований, завершающихся к настоящему времени, оценивающих эффективность различных лечебных протоколов, к сожалению, имеют небольшую выборку пациентов, гетерогенные критерии включения и конечные точки, что затрудняет их сравнительный анализ и последующую систематизацию. Целью данной обзорной статьи является освещение современных подходов к диагностике и лечению НАЖБП с позиций доказательной медицины и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) 2016 г. [8].

#### Диагностика

НАЖБП должна быть заподозрена у пациентов с ожирением, сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и признаками метаболического синдрома [9, 10]. При этом в рутинной клинической практике в подавляющем большинстве случаев диагноз НАЖБП устанавливают случайно на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных [1, 10, 11]. Важно отметить, что НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона–Коновалова), железа (гемохроматоз), маркеров хронических вирусных гепатитов В и С [1].



У 48–100% пациентов заболевание протекает асимптоматично [12, 13]. Лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье [1, 10, 13]. При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с помощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента [11].

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать форму НАЖБП. Так, в случае отсутствия цитолитического синдрома диагностируется стеатоз печени, наличие же цитолиза свидетельствует о процессе воспаления и соответствует НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающих 2–4 нормы) [2, 10]. При оценке соотношения уровня аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев, напротив, уровень АСТ превышает уровень АЛТ [14].

В рамках лабораторной диагностики НАЖБП целесообразно определение инсулинорезистентности для подтверждения генеза поражения печени в рамках метаболического синдрома. В рекомендациях EASL–EASD–EASO (A1) для этих целей предлагается использование HOMA-индекса, позволяющего выявить феномен инсулинорезистентности у пациентов без признаков СД [8].

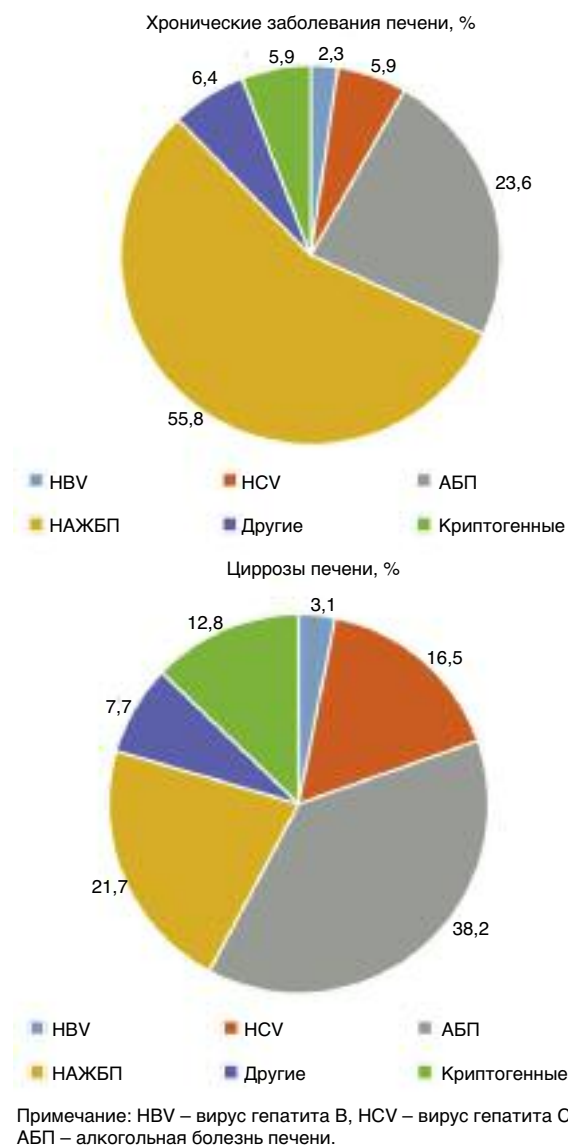
Расчет показателя HOMA-IR производится по следующей формуле:

$$\text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Значение HOMA-IR > 2,27 указывает на наличие инсулинорезистентности у пациента.

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (A1), ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора при скрининге НАЖБП (рис. 2) [8]. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, его чувствительность составляет 60–94%, а специфичность – 66–97% [15]. Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются: умеренное увеличение размеров печени, снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени), обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка, признак «затухания» ультразвукового луча [11]. Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ); табл. 1. По данным разных авторов, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [16, 17]. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени [18]. МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфич-

Рис. 1. НАЖБП в структуре гепатологических заболеваний у европеоидной расы [3].



ность 100% при определении легкого стеатоза [19]. Единственным методом, позволяющим неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени, является метод протонной МР-спектроскопии [15, 18]. Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени, однако малодоступна в клинической практике [11].

По рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), в случае если методы визуализационной диагностики недоступны, то возможно использовать индексы предиктивной диагностики стеатоза, основанные на лабораторных показате-

Таблица 1. Неинвазивные методы визуализационной диагностики стеатоза печени

| Метод                       | Чувствительность, % | Специфичность, % | Комментарии                                                                                                                         |
|-----------------------------|---------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| УЗИ органов брюшной полости | 60–94               | 66–97            | Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016 г.) – метод выбора при скрининге НАЖБП                                                  |
| КТ                          | 33–93               | <60              | Малоинформативная методика                                                                                                          |
| МРТ                         | 80–85               | 95–100           | Высокоинформативная методика                                                                                                        |
| МР-спектроскопия            | >85                 | >95              | Высокоинформативная и малодоступная методика. Единственный метод, позволяющий неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени |

**Рис. 2. Диагностический алгоритм при подозрении на НАЖБП (рекомендации EASL–EASD–EASO, 2016).**

лях [8]. Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле:

$$\text{NLFS} = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром} \\ (\text{да} = 1, \text{нет} = 0) + 0,45 \times \text{СД 2} (\text{да} = 2, \text{нет} = 0) + 0,15 \times \text{инсулин} \\ (\text{мЕд/л}) + 0,04 \times \text{АСТ} (\text{Ед/л}) - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}.$$

В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение  $\text{NLFS} > -0,640$  свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC 0,86 [20]. Другой моделью оценки стеатоза является индекс HSI (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле:

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ отношение}) + \text{индекс массы тела} \\ (\text{ИМТ}) + 2 (\text{если женщина}) + 2 (\text{если имеется СД}).$$

Пороговое значение  $\text{HSI} > 36,0$  свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC 0,812 [21].

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (A1), диагностика НАСГ может базироваться на данных биопсии печени, демонстрирующих наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов с лобулярным воспалением. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться. Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является ее инвазивность, ассоциированная как с дискомфортом пациента, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильными). Исходя из сказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования [1, 2, 11].

В связи с тем, что НАЖБП на стадии НАСГ является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у пациентов с рассматриваемой патологией [11]. По рекомендациям EASL–EASD–EASO (A2) приемлемыми неинвазивными методами оценки фиброза/цирроза печени являются индексы предиктивной диа-

гностики фиброза, основанные на лабораторных биомаркерах, и транзиентная эластография [8]. Комбинированная оценка результатов индексов предиктивной диагностики фиброза и данных транзиентной эластографии повышает диагностическую точность при определении выраженности фиброза печени и позволяет снизить частоту биопсий печени (B2) [8].

Транзиентная эластография (Фиброскан) является достаточно точным методом определения степени фиброза печени со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70 и 84% соответственно [22]. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90% [11]. Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую и магнитно-резонансную эластографию, однако эти методики менее доступны в клинической практике [23].

Среди индексов предиктивной диагностики фиброза печени, позволяющих произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3–F4), используются индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 [11]. Все они были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3–F4 ( $\text{AUROC} \geq 0,80$ ) была продемонстрирована последними тремя тестами (табл. 2) [11, 24–27].

## Лечение

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП вне зависимости от клинической формы заболевания [28, 19]. При этом, согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии [8].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение НАЖБП [30–34]. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря массы тела на 5% и более приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение массы тела на 7% и более необходимо для понижения индекса гисто-

Таблица 2. Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП

| Шкала | Показатели                                                                                                                                                       | Расчет                                                                                                                                                                                                                                                                       | Интерпретация                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BARD  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ИМТ</li> <li>АСТ/АЛТ</li> <li>СД 2</li> </ul>                                                                             | Сумма переменных:<br>1) ИМТ $\geq 28$ = 1 балл;<br>2) АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ = 2 балла;<br>3) СД 2 = 1 балл                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значение <math>\geq 2</math> свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81;</li> <li>значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4</li> </ul>                        |
| NFS   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст</li> <li>Гипергликемия</li> <li>ИМТ</li> <li>Количество тромбоцитов</li> <li>Альбумин</li> <li>АСТ/АЛТ</li> </ul> | $1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значение <math>&gt;0,676</math> свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88;</li> <li>значение <math>\leq 1,455</math> свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4</li> </ul> |
| FIB-4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст</li> <li>АСТ</li> <li>АЛТ</li> <li>Количество тромбоцитов</li> </ul>                                              | $\text{Возраст} \times \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты (} \times 10^9\text{/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значение <math>&gt;2,67</math> свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,80;</li> <li>значение <math>&lt;1,3</math> свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4</li> </ul>     |

логической активности NAS [33]. Недавно завершённое проспективное исследование у популяции пациентов с гистологически верифицированным НАСГ продемонстрировало, что среди пациентов, которые потеряли 10% массы тела и более, была отмечена значительно более высокая скорость регресса фиброза печени (63,2% против 9,1%,  $p=0,001$ ), которая не зависела от метода потери массы тела [34]. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), у пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7–10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некрвоспалительных изменений в печени [8].

При достижении целевых значений снижения массы тела большинство диетических рекомендаций у пациентов с НАЖБП регламентируют целесообразность снижения калоража пищи на 500–1000 ккал в сочетании с увеличением регулярной физической нагрузки для достижения динамики снижения массы тела в 0,5–1 кг/нед [8, 35]. Использование очень низкокалорийной диеты ( $<500$  ккал/сут) не рекомендуется у пациентов с НАЖБП, так как активируются воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза [36, 37]. Для пациентов с НАЖБП наиболее благоприятен средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности и содержания простых углеводов), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного красного мяса [8, 29].

Помимо диетотерапии пациентам с НАЖБП необходимо увеличение регулярной физической активности. По рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2) физические нагрузки, как аэробные, так и анаэробные, способствуют регрессу стеатоза печени. Выбор типа физической нагрузки должен основываться на личных предпочтениях больного [8]. Больным НАЖБП показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150–200 мин в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде). Регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности [38, 39].

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B1), фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ( $\geq F2$ ). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (СД, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии [8]. Пиоглиитазон, или витамин Е, или их комбинация могут быть использованы в рамках лечения НАСГ (B2) [8]. Оптимальная длительность терапии неизвестна. У пациентов с повышенным уровнем АЛТ терапия должна быть прервана, если не наступило редукции аминотрансфераз после 6 мес лечения (C2) [8].

Применение пиоглиитазона ассоциировано с целым спектром метаболических изменений у пациентов с НАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы [28]. По данным нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных к настоящему времени, терапия пиоглиитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30–45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [40–43]. Недавно завершённое РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 мес подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглиитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания [44].

Терапия витамином Е (800–1000 мг/сут) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, но совершенно не влияет на гистологическую картину [45]. В небольших пилотных исследованиях была показана эффективность комбинированной терапии витамином Е и витамином С в регрессе фиброза печени. Однако крупное РКИ не продемонстрировало регресса фиброза печени, несмотря на достигнутое улучшение гистологической картины: снижение стеатоза, регрессии баллонной дегенерации гепатоцитов и признаков воспаления по сравнению с группой плацебо [40]. Но следует отметить, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [46–48].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может применяться у пациентов с НАЖБП в качестве гепатопротектора, улучшающего функцию печени [28]. Систематический обзор 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в 2. В свою очередь, все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в 2 из них констатируется уменьшение стеатоза и некрвоспаления по данным гистологии [49].

Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, так как снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ассоциированную с ней смертность. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциирован-

| Таблица 3. Лечение пациентов с НАЖБП: сводные данные         |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Метод лечения                                                | Эффект                                                                                                                                                                                   | Комментарий                                                                                    |
| Снижение массы тела, снижение калоража пищи на 500–1000 ккал | Снижение массы тела на 7% и более приводит к понижению индекса гистологической активности NAS; снижение массы тела на 10% и более приводит к регрессу фиброза печени                     | Точная степень регресса фиброза печени не установлена                                          |
| Повышение физической активности                              | Снижение степени висцерального ожирения; регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, уменьшение инсулинорезистентности | Наилучший эффект достигается при совмещении с гипокалорийной диетой                            |
| Пиоглитазон (30–45 мг/сут)                                   | Положительная гистологическая динамика при применении от 6 мес до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности                                                                               | Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме                                     |
| Витамин Е (800–1000 мг/сут)                                  | Положительная гистологическая динамика при приеме препарата в течение 2 лет                                                                                                              | Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме |
| УДХК (15 мг/кг/сут)                                          | Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика                                                                                                                         | Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии                               |
| Статины                                                      | Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности                                                                                                          | Безопасны у пациентов с НАЖБП                                                                  |

ной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени (B1) [8]. Помимо этого, для редукции риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП возможно применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [50].

Сводные данные о лечении пациентов с НАЖБП представлены в табл. 3.

#### Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2017. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: posobie dlia vrachei. M.: Prima Print, 2017. [in Russian]
2. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed. 2015.
3. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. Hepatology 2016; 64 (6): 1969–77.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64 (1): 73–84.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в РФ: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patients ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v RF: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. [in Russian]
6. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998–1994 to 2007–2001. J Pediatr 2013; 162: 496–500.
7. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. World J Gastroenterol 2016; 22 (36): 8078–93.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388–402.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2016. / Maev I.V., Kucheriavyy Yu.A., Andreev D.N. Ozhirenie i komorbidnost': posobie dlia vrachei. M.: Prima Print, 2016. [in Russian]
10. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Гастроэнтерология (прил. к журн. Consilium Medicum). 2012; 2: 36–9. / Maev I.V., Andreev D.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiia, klinicheskie formy i medikamentoznaia korrektsiia. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2012; 2: 36–9. [in Russian]
11. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20–7. / Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20–27. [in Russian]
12. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. Semin Liver Dis 2008; 28: 339–50.
13. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. Semin Liver Dis 2004; 24: 349–62.
14. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. М.: Форте Принт, 2014. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alkogol'naia bolezni' pecheni. M.: Forte Print, 2014. [in Russian]
15. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatology 2013; 58: 1007–19.
16. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 745–50.
17. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review. Editor-in-chief SC Hauser; associate editors AS Oxentenko, W Sanchez. 5th edition. 2015.
18. Fierbinteanu-Braticovici C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. World J Gastroenterol 2010; 16: 4784–91.
19. Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 135–40.
20. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology 2009; 137: 865–72.
21. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2010; 42 (7): 503–8.
22. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? Cleve Clin J Med 2010; 77 (8): 519–27.
23. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Front Gastroenterol 2014; 5 (3): 211–8.
24. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. Ann Hepatol 2008; 7 (4): 350–7.
25. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45 (4): 846–54.
26. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7 (10): 1104–12.
27. McPherson S, Anstee QM, Henderson E et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 652–8.
28. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. Лечащий врач. 2017; 2: 12–8. / Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I., Maev I.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: lechenie s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Lechashchii vrach. 2017; 2: 12–8. [in Russian]
29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24–42. / Ivash-

- kin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 2: 24–42. [in Russian]
30. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80–6.
  31. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121–9.
  32. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367–78.
  33. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885–904.
  34. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC et al. Total body weight loss of 10% is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1024–30.
  35. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S47–S51.
  36. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 81–7.
  37. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61(5): 1365–74.
  38. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012; 13 (1): 68–91.
  39. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (1): 96–102.e3.
  40. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362 (18): 1675–85.
  41. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297–307.
  42. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100–10.
  43. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176–84.
  44. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165 (5): 305–15.
  45. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–490.
  46. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.
  47. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39–51.
  48. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702.
  49. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
  50. Marik PE, Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card* 2009; 32: 365–72.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru

**Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

**Дичева Диана Тодоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

**Кузнецова Елена Ивановна** – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

# Воспалительные заболевания тонкого кишечника: недифференцированные и недифференцируемые энтерит и энтероколит

С.С.Вялов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
svialov@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний тонкого кишечника, дифференциальный диагноз. Существуют практические трудности в диагностике патологии тонкой кишки. Необходим рутинный скрининг патологии кишечника у пациентов с сохраняющейся симптоматикой. Для выявления воспалительных заболеваний кишечника целесообразно использовать кальпротектин, пассаж бария и капсульную эндоскопию.

**Ключевые слова:** диагностика, колит, энтерит, диарея, кальпротектин, эндоскопия.

**Для цитирования:** Вялов С.С. Воспалительные заболевания тонкого кишечника: недифференцированные и недифференцируемые энтерит и энтероколит. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 14–18. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.14-18

## Case Reports

### Inflammatory diseases of the small intestine: undifferentiated and undifferentiable enteritis and enterocolitis

S.S.Vialov

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6  
svialov@mail.ru

#### Abstract

The article discusses the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the small intestine, the differential diagnosis. There are practical difficulties in the diagnosis of pathology of the small intestine. Required routine screening of the intestinal pathology in patients with persistent symptoms. To identify inflammatory bowel disease it is advisable to use calprotectin, the passage of barium and capsule endoscopy.

**Key words:** diagnosis, colitis, enteritis, diarrhea, calprotectin, endoscopy.

**For citation:** Vialov S.S. Inflammatory diseases of the small intestine: undifferentiated and undifferentiable enteritis and enterocolitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 14–18. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.14-18

Долгое время патология тонкой кишки оставалась прерогативой хирургов, которые занимались «грубой» патологией, непроходимостью и опухолями тонкого кишечника. В последние годы развитие технологий позволило повысить точность диагностики и выявлять другую патологию, также локализованную в тонком кишечнике. В связи с этим у клиницистов появилась масса вопросов о диагностике и лечении воспалительных и атрофических процессов, расположенных в этом труднодоступном участке кишечника.

Целью данного обзора являются изучение доступных методов диагностики патологии тонкого кишечника и выработка тактики ведения пациентов с выявленными заболеваниями.

#### Этиологический фактор: основные причины энтероколитов

Важно понимать, что, как и любая патология, заболевания тонкого кишечника могут быть моноэтиологичными (вызванными одной причиной) и полиэтиологичными (вызванными одновременно или последовательно несколькими причинами). Ввиду сложностей в диагностике патологии тонкого кишечника и длительном сроке выявления большинство пациентов имеют хронические заболевания. В подобной ситуации пусковой этиологический процесс теряет свою актуальность, несмотря на настойчивое желание пациентов «дойти до истины». Чаще мы имеем хронический многофакторный самоподдерживающийся процесс, и первой терапевтической задачей является коррекция состояния тонкой кишки по факту на текущий момент времени [1].

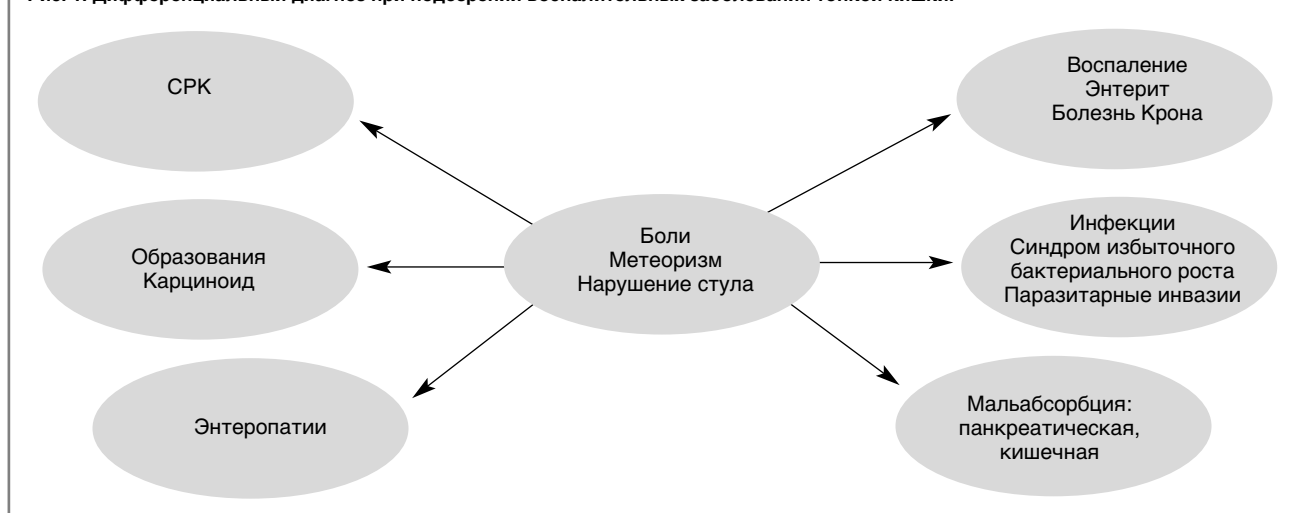
Среди основных причин, приводящих к развитию патологии тонкой кишки, с клинической точки зрения целесообразно выделить несколько групп (рис. 1). Инфекционные процессы, к которым можно отнести острые кишечные вирусные инфекции и кишечные инфекции неясной этиологии, чаще являются триггерным (пусковым) звеном в развитии патологии тонкой кишки. Они запускают каскад нарушений моторики и за счет действия на чувствительные нервные окончания вызывают висцеральную гиперчувствительность и постинфекционный синдром раздраженного кишечника (СРК). Именно постинфекционное раздражение зачастую маскирует развитие воспалительного процесса в кишечнике. То же можно сказать и о бактериальных инфекциях, и синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке [2–4].

Большинство коморбидных пациентов и кардиологических больных по результатам исследований имеют НПВП-ассоциированную патологию тонкого кишечника. В особенности это касается пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту в кишечнорастворимой оболочке. Данная форма выпуска ацетилсалициловой кислоты способствует более агрессивному местному действию именно на тонкую кишку, что провоцирует развитие энтеропатии с образованием эрозивно-язвенного повреждения с развитием воспалительного процесса [5, 6].

Специфической категорией пациентов являются пациенты с болезнью Крона с поражением тонкого кишечника. В отношении этих больных невозможно однозначно определить этиологический фактор, поскольку генез данного заболевания полностью не изучен.



Рис. 1. Дифференциальный диагноз при подозрении воспалительных заболеваний тонкой кишки.



### Клиническая картина:

#### жалобы, симптомы и осмотр живота

Симптоматика поражения тонкого кишечника является абсолютно неспецифической, поэтому не может быть использована как отправная точка в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Появление локализованных или нелокализованных дискомфортных ощущений и болей в животе может являться симптомом как воспалительного заболевания, инфекционного процесса, так и СРК. Метеоризм, газообразование и, как результат, ощущение распирания и вздутие живота могут являться симптомами любой патологии тонкого и толстого кишечника, включая СРК или избыточный бактериальный рост [7–9].

Объективным ориентиром могут служить данные осмотра живота, выявляющие болезненность при пальпации в проекции проксимальных или дистальных отделов тонкого кишечника. Также полезным может быть полипозиционный осмотр живота в положении на правом боку и на левом боку, приводящий к перемещению газообразных веществ в кишечнике [10, 11].

Жалобы пациентов на нарушение стула свидетельствуют о патологии в большей степени толстого кишечника, а жалобы, связанные с моментом дефекации, косвенно подтверждают патологию сигмовидной кишки. Более типичным для заболеваний тонкой кишки является синдром мальабсорбции или нарушенного всасывания. Однако другие признаки нарушенного всасывания подтверждает изменение консистенции кала, появление резкого запаха, наличие «жирных следов» на унитазе, а также снижение массы тела. У подобных пациентов необходимо проводить дифференциальный диагноз между кишечной и панкреатической мальабсорбцией. Появление явной крови в кале не является типичным при поражении именно тонкой кишки, в большинстве случаев удается обнаружить либо скрытую кровь при незначительных выделениях, либо мелену при больших объемах выделения крови [12, 13].

#### Лабораторная диагностика: анализы кала и кальпротектин

Традиционно в диагностике патологии кишечника используются анализы кала. Наиболее доступным является общий анализ кала или копрограмма. Результаты анализа позволяют выявить «грубую» патологию кишки, обнаружив в фекалиях лейкоциты, эритроциты или эпителий, свидетельствующие о воспалительном процессе в тонкой или толстой кишке. Детализация переваривания различных веществ лишь косвенно и с высокой вариабельностью подтверждает наличие либо выраженных нарушений мо-

торики (вероятно, вследствие воспалительного процесса или раздражения кишки), либо мальабсорбции. Определение панкреатической эластазы в кале позволяет исключить или подтвердить наличие панкреатической мальабсорбции [14, 15].

Наличие скрытой крови подтверждает необходимость проведения инструментального исследования. Однако следует помнить о двух методах определения скрытой крови в кале: химическом (требующем подготовки) и иммуногистохимическом, дающем более достоверный результат [16].

Новые маркеры воспаления в кишечнике пока еще не получили повсеместного распространения и имеют большую стоимость в сравнении с копрограммой, но и более информативны. Сегодня более доступным для определения является фекальный кальпротектин – вещество, выделяющееся из нейтрофилов в тонкой и толстой кишке при наличии воспаления. Количественное определение в кале кальпротектина позволяет разделить пациентов на две группы: с подозрением на воспаление кишки и без подозрения на воспаление, причем вне зависимости от отдела кишечника. Рекомендовано рутинное использование кальпротектина для скрининга патологии кишечника. Также возможно использование кальпротектина для контроля лечения при изначально повышенных значениях показателя. Необходимо помнить о возможном ложном отрицательном результате анализа, что не отменяет проведения эндоскопического обследования кишки при наличии сомнений в диагнозе [17].

#### Диагностический поиск: капсульная эндоскопия и пассаж бария

Если «золотым стандартом» диагностики патологии толстого кишечника является колоноскопия, то в отношении тонкого кишечника в качестве идеального метода диагностики следует рассматривать двухбалонную энтероскопию – тотальный эндоскопический осмотр тонкой кишки на всем протяжении. К сожалению, техническая доступность данного метода весьма ограничена, а сам метод является очень трудоемким.

По причине сложностей в диагностике и визуализации патологии тонкой кишки на этапе поиска патологии необходимо прибегать к этапности диагностического процесса. Первичную диагностику возможно осуществить при помощи гастроскопии и колоноскопии. Гастроскопия позволяет осмотреть нижние отделы двенадцатиперстной кишки и незначительный объем начальных отделов тонкого кишечника, ориентируясь на косвенные признаки воспаления, атрофии или избыточного бактериального

роста. Колоноскопия, выполненная под медикаментозной седацией, позволяет осмотреть тонкую кишку до первого дистального изгиба на протяжении 10–15 см. Эндоскопическое обследование позволяет взять биопсийный материал для проведения гистологического исследования, что в данном контексте является основной целью обследования [18–20].

Поскольку диагностика патологии кишечника затруднена, часть пациентов с отсутствием патологии на колоноскопии получают диагноз СРК. Длительное наблюдение данных пациентов никто не проводил. Крайне низкая частота патологии тонкого кишечника может свидетельствовать о низком качестве обследования пациентов, а возрастающая частота диагноза СРК без достаточного подтверждения отсутствия патологии вызывает сомнения.

Альтернативой энтероскопии может выступать капсульная эндоскопия, позволяющая провести визуальный осмотр всех отделов тонкой кишки. Однако методика не позволяет провести забор биопсийного материала для гистологического исследования. Тем не менее спектр выявляемой патологии широк: воспалительные заболевания, эрозии, язвы, атрофические процессы, образования, полипы, стриктуры и дивертикулы [21, 22].

Рентгеновские методы обследования также позволяют провести визуализацию тонкой кишки на всем протяжении, однако не обладают высокой точностью и могут «пропускать» ряд заболеваний, не нарушающих структуру стенки кишки в значительной степени (например, атрофию и легкие формы воспаления). Пассаж бария и виртуальные КТ/МРТ-энтероскопии позволяют выявить язвы, стенозы, стриктуры и дивертикулы тонкой кишки. Однако пассаж бария по тонкой кишке не теряет своей актуальности, так как позволяет дифференцировать моторные нарушения и определять скорость транзита по кишке. Скорость транзита может служить косвенным признаком воспаления в кишечнике [23–25].

### Формулировка диагноза

Ввиду сложностей в выявлении патологии, проведении дифференциального диагноза постановка окончательного диагноза у большинства пациентов затруднена. Пациентам с неустановленным окончательным диагнозом рекомендуется классифицировать патологию как K52.9 – недифференцированный энтерит/энтероколит.

После проведения полного обследования или завершения отдельных этапов диагностического поиска зачастую не удается дифференцировать воспаление как специфическое или соответствующее определенной нозологии. В таком случае можно рекомендовать классифицировать заболевание как K52.8 – недифференцируемый энтерит/энтероколит (рис. 2).

### Клинический пример

Пациентка Б. 57 лет обратилась с жалобами на тяжесть в животе, переполненность, «надутость», метеоризм, газообразование и газовыделение, ощущение распирающего живота и нарушение стула. Дефекация 2–4 раза в день, позыв естественный, редко экстренный, без необходимости натуживания, без чувства незавершенности дефекации, консистенция мягкая неоформленная (по Бристольской шкале – БШ-6), редко жидкий (БШ-7). Считает себя больной в течение 3–4 лет, когда появились симптомы. Текущее ухудшение в течение 1 мес связывает с эпизодом простудного заболевания, погрешностью в питании и усилением стресса дома. Первые дни ухудшения сопровождались умеренным болевым синдромом и усилением диареи. В первые дни температура не повышалась, тошноты и рвоты не было, цвет кала не менялся.

Ранее проводила обследования по назначению врачей и самостоятельно 3 мес назад. Результаты колоноскопии:

**Рис. 2. Тактика обследования при подозрении на воспалительный процесс тонкой кишки.**

| K52.9. – Недифференцированный энтерит/энтероколит                                                                                                            |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жалобы, симптомы                                                                                                                                             | Лабораторная диагностика                                                                                                                              | Инструментальная диагностика                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метеоризм, вздутие, газы</li> <li>• Дискомфорт и боли в животе</li> <li>• Нарушение стула (диарея/запор)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Копрограмма</li> <li>• Скрытая кровь</li> <li>• Кальпротектин</li> <li>• Панкреатическая эластаза</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Колоноскопия</li> <li>• Пассаж бария</li> <li>• Капсульная эндоскопия</li> <li>• Энтероскопия</li> </ul> |
| K52.8. – Недифференцируемый энтерит/энтероколит                                                                                                              |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                   |

органической патологии не выявлено. Результаты гастрокопии: хронический поверхностный гастрит, обострение. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости: диффузные изменения печени (по типу стеатоза) и поджелудочной железы. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы – без патологии. Копрограмма – без патологии, скрытой крови в кале нет. Многочисленные анализы кала на дисбактериоз – транзиторная флора в умеренных количествах. Принимает антигипертензивную терапию – бисопролол 10 мг (более 10 лет), периодически ибупрофен 200 мг при головных болях (1 раз в 2–3 нед). Ранее наблюдалась у гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом: СРК с преобладанием диареи, дисбактериоз кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, хронический панкреатит, вне обострения. Принимала терапию пробиотиками (лакто- и бифидобактерии) и спазмолитиками (мебеверин, тримебутин) – временное улучшение без значительного эффекта.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы не изменены, лимфатические узлы не увеличены, температура тела 36,6°C. Живот незначительно увеличен в размере за счет избыточной массы тела, при пальпации болезненный в проекции проксимальных и дистальных отделов тонкого кишечника, локальная болезненность при пальпации в дистальных отделах тонкой кишки. Толстый кишечник при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет.

Исходя из жалоб, особенностей анамнеза и текущего ухудшения самочувствия, а также данных осмотра живота, пациентке поставлен предварительный диагноз и назначено обследование.

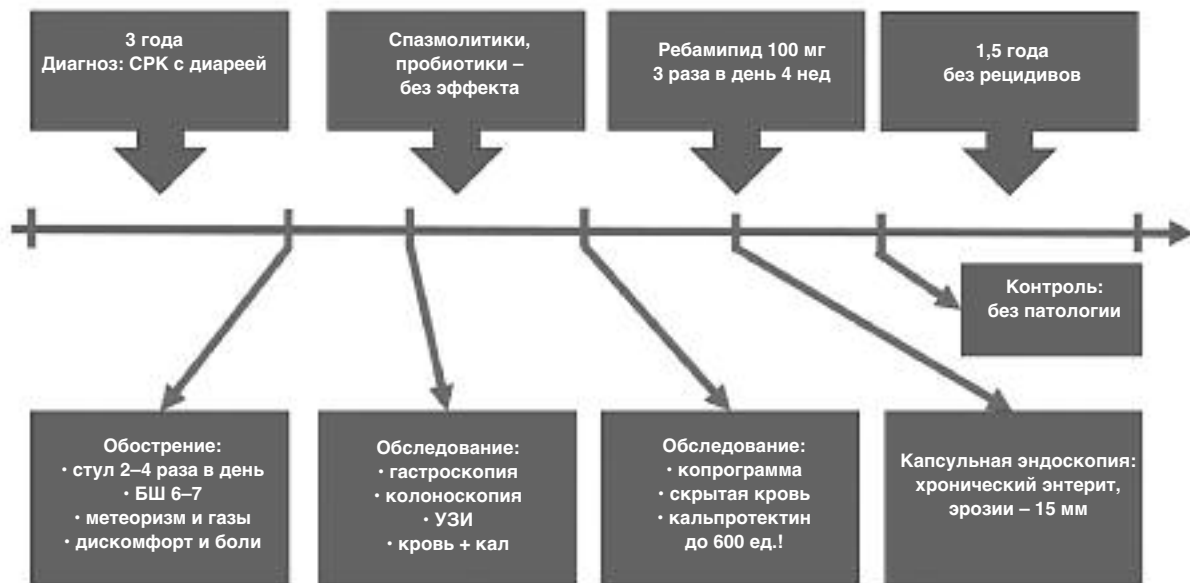
K52.9 – недифференцированный хронический энтероколит, ухудшение. Дифференцировать с воспалительным заболеванием кишечника, хроническим панкреатитом с секреторной недостаточностью, синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, СРК.

Обследование: копрограмма, скрытая кровь, фекальный кальпротектин – для дифференцированного диагноза воспалительных заболеваний кишечника, панкреатическая эластаза – для дифференцированного диагноза панкреатической мальабсорбции.

В полученных результатах копрограммы значимых отклонений выявлено не было: незначимые нарушения переваривания, скрытой крови нет, лейкоциты 1–3 в поле зрения, эпителий 1–3 в поле зрения. Панкреатическая эластаза в достаточном количестве (более 500 ед.). Повышен уровень кальпротектина до 600 ед. при норме до 50 ед.

На основании анамнеза заболевания, картины текущего ухудшения, полученных результатов кальпротектина, отсутствия отклонений на колоноскопии и отсутствия дина-

Рис. 3. Клинический пример – пациентка Б. 57 лет.



мики на спазмолитиках пациентке рекомендована капсульная эндоскопия для дифференциального диагноза повышения кальпротектина и исключения воспалительных заболеваний тонкой кишки.

Капсульная эндоскопия: протяженный участок воспалительных изменений тощей кишки 120 см с двумя эрозиями по 15 мм без признаков специфического воспаления. Пациентке проведено уточняющее обследование – двухбаллонная энтероскопия со взятием биопсии из участков воспаления и эрозий. Гистологическое обследование также не выявило специфических признаков, поэтому воспалительный процесс был расценен как K52.8 – недифференцируемый хронический энтерит. Дальнейшее обследование было нецелесообразно по соотношению пользы/риска, тактика будет определяться после первичного лечения.

Препаратами выбора для лечения недифференцированного энтерита могли стать ребамипид и месалазин. Месалазин как производное 5-аминосалициловой кислоты традиционно используется для лечения воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона). Обладает высокой эффективностью в отношении воспалительных заболеваний толстого кишечника, но имеет ряд побочных эффектов. Ребамипид является индуктором синтеза простагландинов, естественным образом стимулирует регенерацию слизистой и уменьшает степень воспаления, не обладая побочными эффектами. Локализация эффекта ребамипида – желудок, тонкая и толстая кишки. Однако, принимая во внимание локализацию действия месалазина в основном в толстой кишке и низкий профиль безопасности, выбор был сделан в пользу ребамипида.

Пациентке был назначен ребамипид в дозировке 100 мг 3 раза в день после еды 4 нед. На фоне приема препарата самочувствие постепенно улучшалось и к окончанию 4-й недели лечения пациентку не беспокоило: стул нормализовался, метеоризм и боли уменьшились и исчезли. Было назначено повторное обследование – кальпротектин и капсульная эндоскопия для контроля лечения. Уровень кальпротектина нормализовался до 34 ед. при норме до 50 ед. По результатам эндоскопии эрозии эпителизировались, признаков воспаления не обнаружено. Пациентке рекомендован повторный курс ребамипида через 1 мес для профилактики рецидива воспаления. При динамическом наблюдении в дальнейшем в течение 2 лет симптомы не рецидивировали, уровень кальпротектина сохранялся в пределах нормальных значений (рис. 3).

## Выводы

1. Существуют технические сложности в диагностике воспалительных заболеваний тонкого кишечника, в связи с этим реальная заболеваемость является недооцененной.
2. Отсутствуют специфические симптомы поражения тонкой кишки. Необходимо скрининговое обследование пациентов с применением кальпротектина как маркера воспаления.
3. При подозрении на воспалительный процесс в тонкой кишке необходимо проведение уточняющего обследования (пассаж бария или капсульная эндоскопия).
4. Без проведения достаточного обследования для исключения воспалительных, инфекционных заболеваний и объемных образований нет оснований для постановки диагноза СРК.

## Литература/References

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 712.
2. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. Gastrointest Endosc 2000; 51: 318.
3. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39 (Suppl. 2): S711.
4. Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. N Engl J Med 2006; 355: 236.
5. Farthing MJ. Diarrhoea: a significant worldwide problem. Int J Antimicrob Agents 2000; 14: 65.
6. Habba SF. Chronic diarrhea: identifying a new syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2140.
7. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 643.
8. Burgmann T, Clara I, Graff L et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis – how much is irritable bowel syndrome? Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 614.
9. Hahn BA, Saunders WB, Maier WC. Differences between individuals with self-reported irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like symptoms. Dig Dis Sci 1997; 42: 2585.
10. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004; 127: 287.
11. Mearin F, Lacy BE, Chang L et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150 (6): 1393–1407e5.
12. Gibbons T, Fuchs GJ. Chronic enteropathy: clinical aspects. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007; 59: 89.
13. Preidis GA, Hill C, Guerrant RL et al. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. Gastroenterology 2011; 140: 8.

14. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 405.
15. Lappinga PJ, Abraham SC, Murray JA et al. Small intestinal bacterial overgrowth: histopathologic features and clinical correlates in an underrecognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 264.
16. Mosli MH, Zou G, Garg SK et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802.
17. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 756.
18. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995; 73: 354.
19. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571.
20. ASGE Standards of Practice Committee, Shen B, Khan K et al. The role of endoscopy in the management of patients with diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 887.
21. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 264.
22. Enns RA, Hookey L, Armstrong D et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology* 2017; 152: 497.
23. O'Connor OJ, McSweeney SE, McWilliams S et al. Role of radiologic imaging in irritable bowel syndrome: evidence-based review. *Radiology* 2012; 262: 485.
24. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL et al. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 261.
25. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 113.

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Вялов Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: svialov@mail.ru

# Современные аспекты применения антацидов при кислотозависимых заболеваниях

Л.И.Буторова<sup>✉</sup>, М.А.Осадчук, Г.М.Токмулина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>✉</sup>ludmilabutorova@mail.ru

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) являются одними из самых распространенных заболеваний среди болезней органов пищеварения. Повреждающее действие соляной кислоты – общее звено патогенеза КЗЗ. Первыми фармакологическими средствами, которые начали применяться для лечения КЗЗ еще несколько столетий назад, были антациды. В настоящее время антациды входят во все схемы и стандарты лечения КЗЗ. В обзоре рассматриваются механизмы действия и основные фармакологические свойства антацидов, представлена их классификация, дается характеристика монокомпонентных препаратов этой группы. Приводятся данные о комбинированных антацидах. Рассматриваются клиническая фармакология и основные показания для назначения комбинированного антацида Антарейт. Подчеркивается, что Антарейт является современным эффективным и безопасным антацидным препаратом, оказывающим комплексное действие – кислотонейтрализующее, цитопротективное, обволакивающее, адсорбирующее, ветрогонное.

**Ключевые слова:** кислотозависимые заболевания, невсасывающиеся антациды, магалдрат, симетикон, Антарейт.

**Для цитирования:** Буторова Л.И., Осадчук М.А., Токмулина Г.М. Современные аспекты применения антацидов при кислотозависимых заболеваниях. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 19–26. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.19-26

## Review

### Modern aspects of use of antacids in acid-related diseases

L.I.Butorova<sup>✉</sup>, M.A.Osadchuk, G.M.Tokmulina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

<sup>✉</sup>ludmilabutorova@mail.ru

#### Abstract

Acid-related diseases (ARDs) are one of the most common disorders among of the digestive system diseases. Damaging action of hydrochloric acid is the main part of ARDs pathogenesis. The first pharmacological therapies that began to be used to treat ARDs several centuries ago were antacids. Antacids are included in all schemes and standards of ARDs treatment, nowadays. In the review we discuss the mechanisms of action and basic pharmacological characteristics of antacids, their classification and describe the characteristics of monocomponent drugs of this group. We show the facts about combined antacids and discuss the clinical pharmacology and the main indications for appointment of combined antacid – Antareit. The review stress that Antareit is an effective and safe antacid providing combined acid-neutralizing, cytoprotective, coating, adsorption, antifoaming capacity.

**Key words:** acid-related disease, non-absorbable antacids, magaldrate, simeticone, Antareit.

**For citation:** Butorova L.I., Osadchuk M.A., Tokmulina G.M. Modern aspects of use of antacids in acid-related diseases. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 19–26. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.19-26

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) – это группа нозологических единиц, объединенных общим патогенетическим механизмом развития – кислотной агрессией желудочного сока.

К классическим КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori*. В последнее время в группу КЗЗ стали также включать гастропатии и дуодениты, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (НПВП-гастропатии), и функциональную диспепсию (ФД), в частности такой ее субтип, как эпигастральный болевой синдром. Редкими причинами КЗЗ являются симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера–Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе) [1, 2].

КЗЗ занимают ведущее место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и диагностируются в развитых странах у 40–50% взрослого населения. Статистические данные свидетельствуют о сохраняющейся тенденции к росту заболеваемости, что особенно явно отражается на примере ГЭРБ и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [3].

Широкий возрастной предел, начиная от подросткового возраста и до преклонных лет, в течение которого могут дебютировать и активно прогрессировать эти заболева-

ния, затяжной характер обострений, значительное снижение качества жизни, потенциальная опасность развития жизнеугрожающих осложнений определяют медико-социальную значимость КЗЗ.

В норме воздействие соляной кислоты (HCl) на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ и ее защитные механизмы сбалансированы. Причиной КЗЗ является нарушение этого равновесия вследствие либо избыточной продукции соляной кислоты в желудке, либо снижения резистентности слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Гиперпродукция соляной кислоты сопровождается:

- развитием спазма привратника, повышением внутрижелудочного давления и формированием язвенно-подобного болевого синдрома;
- повышением агрессивности желудочного содержимого с образованием язв, эрозий и желудочной метаплазии в луковице ДПК;
- развитием рефлюкс-эзофагита при наличии несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера и забросов кислого желудочного содержимого в пищевод;
- повышенной продукцией гастроинтестинальных гормонов, участвующих в регуляции панкреатической секреции, моторики билиарной системы и кишечника.

Полагают, что примерно у 1/2 больных с КЗЗ продукция соляной кислоты находится в пределах нормы, а, например, у больных с язвенной болезнью желудка может быть

даже снижена. Реализация патологического воздействия соляной кислоты связана при этих состояниях с избыточной чувствительностью слизистой оболочки к ионам водорода ( $H^+$ ) и/или ослаблением механизмов, участвующих в поддержании целостности слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ. К факторам, защищающим слизистую оболочку, относятся [4]:

- ее проницаемость для ионов водорода ( $H^+$ ) – слизистый «барьер» для  $H^+$ ;
- способность секретировать простагландины, слизь и ионы бикарбоната;
- адекватный кровоток и способность быстро возмещать поврежденные эпителиальные клетки.

И хотя пальма первенства в лечении КЗЗ по праву принадлежит ингибиторам протонной помпы (ИПП), необходимость не только в разной степени супрессии соляной кислоты на разных этапах заболевания, но и важность усиления цитопротективных свойств слизистой оболочки желудка, настоятельная потребность в некоторых случаях в адсорбции желчных кислот (особенно при панкреато-билиарной патологии и после перенесенной холецистэктомии), а также неизбежность побочных эффектов при длительном назначении антисекреторных средств и возможность трудно прогнозируемых и малоизученных последствий межлекарственных взаимодействий на уровне ферментных систем печени, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов [5, 6], обуславливают сохранение, а точнее, своеобразный «ренессанс» интереса клиницистов к антацидным средствам.

Настоящий период времени характеризуется переоценкой роли антацидных препаратов в лечении ряда гастроэнтерологических заболеваний. Они включены практически во все схемы лечения КЗЗ, что, в первую очередь, связано с механизмом действия современных представителей данной фармакологической группы [7].

Как известно, в происхождении боли при КЗЗ основное значение имеет стимуляция ионами водорода протон-активируемых катионных каналов болевых рецепторов, в норме реагирующих на чрезмерное растяжение полого органа и спазм гладкой мускулатуры. При этом ионы  $H^+$  могут снижать порог возбудимости болевых рецепторов [8].

Антациды, представляющие собой основания, защищают слизистую оболочку желудка от воздействия на нее соляной кислоты посредством нейтрализации последней. При повышении pH до 3,5 антациды связывают  $H^+$  на 99%, что сопровождается значительным уменьшением их диффузии в слизистую оболочку и препятствует прямому повреждающему действию соляной кислоты. Повышая pH, антациды блокируют превращение пепсиногена в пепсин, кроме того, пепсин теряет свою ферментативную активность под влиянием ионов алюминия и магния, входящих в современные антацидные препараты. Защищая желудочного содержимого повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, что может быть важно, например, при гастроэзофагеальном рефлюксе.

Таким образом, антациды противодействуют проявлению кислотно-пептической агрессии желудочного сока, уже выделившегося в просвет желудка, и не оказывают непосредственного воздействия на париетальную клетку, служащую источником секреции соляной кислоты, в отличие от антагонистов  $H_2$ -рецепторов (блокирующих гистаминовые рецепторы париетальной клетки) или ИПП (вступающих в ковалентную связь с  $H^+$ ,  $K^+$ -аденозинтрифосфатазой).

Антацидные средства различаются по составу, силе и продолжительности действия, по степени всасывания в кишечнике. Терапевтическая эффективность, так же как и побочные эффекты этих препаратов, в большей степени зависят от иона металла, входящего в состав основания, обычно алюминия (Al), магния (Mg) или натрия.

Таблица 1. Побочные эффекты всасывающихся антацидов

| Группа антацидов     | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Натрия гидрокарбонат | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипернатриемия</li> <li>• Вторичная гиперсекреция HCl (за счет выделения <math>CO_2</math>, растягивающего стенки желудка)</li> <li>• Отрыжка, метеоризм, боль (вследствие образования <math>CO_2</math>)</li> <li>• Отеки</li> <li>• Алкалоз</li> <li>• Гипокалиемия (на фоне алкалоза)</li> <li>• Ощелачивание мочи и образование фосфатных камней</li> </ul>                              |
| Кальция карбонат     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперкальциемия</li> <li>• Вторичная гиперсекреция HCl (за счет стимуляции высвобождения гастрина)</li> <li>• Отрыжка, метеоризм, боль (вследствие образования <math>CO_2</math>)</li> <li>• Угнетение синтеза паратгормона (вследствие гиперкальциемии)</li> <li>• Кальцификация тканей, нефрокальциноз</li> <li>• Запоры</li> <li>• Алкалоз</li> <li>• Молочно-щелочной синдром</li> </ul> |

Исторически наиболее «заслуженными» являются так называемые всасывающиеся антациды. К ним относятся, например, гидрокарбонат натрия (пищевая сода), карбонат натрия и магния, окись магния. В группу резорбируемых антацидов обычно включают и кальция карбонат осаждаемый, который абсорбируется примерно на 10%, в связи с чем при применении существует достаточно высокий риск развития системных эффектов [9]. В последние годы появились всасывающиеся антациды комбинированного состава (например, Ренни, содержащий кальция карбонат и магния гидроксикарбонат).

Положительной характеристикой данных препаратов служит быстрота наступления нейтрализующего эффекта. Отрицательными свойствами этих средств являются непродолжительное по времени действие (от 5 до 30 мин), развитие в ряде случаев феномена «кислотного рикошета». Повышение кислотопродукции может достигать 1/3 от максимального образования. Гиперсекреция в основном объясняется стимуляцией освобождения гастрина из G-клеток, а также прямым влиянием катионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) на париетальные клетки. В связи с этим не рекомендуется использовать кальцийсодержащие антациды, прежде всего в ночное время, когда «рикошетная» гиперсекреция кислоты не может быть нейтрализована приемом пищи.

Использование антацидных препаратов, содержащих соединения натрия, вызывает задержку жидкости в организме. В этом отношении прием 2 г гидрокарбоната натрия ( $NaHCO_3$ ) эквивалентен приему 1,5 г хлорида натрия (NaCl) – поваренной соли. В результате у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями при его применении возможны повышение артериального давления, усиление отеков и нарастание признаков сердечной недостаточности.

Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция, практически полностью всасываясь в ЖКТ, могут вызывать нарушения кислотно-щелочного равновесия с повышением pH крови за счет накопления щелочей. Риск алкалоза особенно высок у пациентов с нарушением функции почек. При алкалозе происходят общие и регионарные нарушения гемодинамики: уменьшается мозговой и коронарный кровоток, снижаются артериальное давление и минутный объем крови. Возрастает нервно-мышечная возбудимость, возникает мышечный гипертонус вплоть до развития судорог и тетании. Нередко наблюдаются угнетение моторики кишечника и развитие запоров. Метаболический алкалоз с гиперкальциемией, который возникает при сочетании молочно-щелочной диеты с приемом всасывающихся антацидов, полу-

Таблица 2. Основные механизмы действия невсасывающихся антацидов

| Свойства компонентов, входящих в состав невсасывающихся антацидов                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mg-содержащие</b><br>• быстрый антипептический эффект<br>• усиление слизиобразования<br>• усиление моторики<br>• усиление резистентности слизистой оболочки желудка                                                                                                                                                                                   | <b>Al-содержащие</b><br>• пролонгированный антипептический эффект<br>• усиление синтеза простагландинов<br>• образование защитной пленки на поверхности поврежденных тканей<br>• адсорбция желчных кислот, пепсина и лизолецитина<br>• ослабление моторики<br>• повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера<br>• уменьшение уреазной активности <i>H. pylori</i> |
| <b>Суммарный механизм действия современных Al/Mg-антацидных препаратов включает:</b><br>• нейтрализацию свободной соляной кислоты в желудке<br>• предотвращение обратной диффузии ионов водорода<br>• адсорбцию пепсина и желчных кислот<br>• цитопротекцию<br>• опосредованное спазмолитическое действие<br>• нормализацию гастродуоденальной эвакуации |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

чили название синдрома Бернетта – молочно-щелочного синдрома. Он проявляется тошнотой, рвотой, жаждой, полиурией, головной болью, заторможенностью, отложением солей кальция в тканях (табл. 1) [9].

В силу присущих всасывающимся антацидам негативных побочных эффектов длительное систематическое применение этих препаратов нецелесообразно, сфера их применения ограничивается разовыми приемами с целью купирования эпизодически возникающей изжоги, вызванной погрешностями в питании и злоупотреблением алкоголем, так называемой постприандальной изжоги.

Позднее введенные в практику невсасывающиеся антациды лишены многих недостатков всасывающихся препаратов. К ним относятся алюминия гидроксид, алюминия фосфат, магния гидроксид, магния тригидрат. В большинстве случаев препараты невсасывающихся антацидов содержат в своем составе одновременно соединения алюминия и магния в разных пропорциях, что позволяет варьировать скорость наступления терапевтического эффекта, продолжительность воздействия препарата, а также свести к минимуму побочные эффекты на моторику ЖКТ. Гидроксид магния обеспечивает быстрое начало кислотонейтрализующего действия, а соединения алюминия – более пролонгированный эффект. В последние годы появились препараты на основе комплексных соединений магния и алюминия магалдрата (алюминия магния гидроксид сульфат).

Невсасывающиеся антацидные препараты подразделяются на три группы:

1. Алюминиевые соли фосфорной кислоты (например, Фосфалюгель).
2. Комплексные алюминий-магниевого антациды (например, Алмагель, Маалокс).
3. Комбинированные алюминий-магниевого препараты с добавлением других веществ: анестетиков, антифлатулентов (например, Альмагель А, Альмагель Нео, Антарейт).

Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффект развивается медленнее, чем у всасывающихся препаратов, но продолжается дольше – 2,5–3 ч. Но при этом по скорости наступления защелачивающего эффекта они значительно превосходят антисекреторные средства, а при резкой отмене не вызывают развития феномена кислотного рикошета [10–12].

Кроме того, при проведении 24-часовой рН-метрии не удалось обнаружить достоверных различий между введением стандартных доз жидкого невсасывающего антацида каждые 2 ч через назогастральный зонд и внутривенным струйным введением блокатора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов каждые 12 ч по их влиянию на показатели рН в теле желудка [13].

Преимуществом ощелачивающего действия этих соединений является то, что их растворение и реакция нейтра-

лизации соляной кислоты желудка продолжаются лишь до тех пор, пока содержимое желудка не достигнет рН 3,0–4,0, т.е. физиологических значений. При этом происходит достаточное для лечебного эффекта подавление кислотной агрессии. Вместе с тем при поддержании слабокислой среды желудочного содержимого не страдает пищеварение, не нарушается антимикробное действие соляной кислоты и не снижается продукция бикарбонатов поджелудочной железой.

Невсасывающиеся антациды, являясь адсорбентами, связывают эндогенные и экзогенные цитотоксины: лизолецитин, желчные кислоты на 59–96%. При многих КЗЗ отмечается дуоденогастральный рефлюкс. Ведущими факторами агрессии дуоденального содержимого являются желчные кислоты и лизолецитин (продукт гидролиза лецитина желчи фосфолипидом А), обладающие цитотоксическим действием по отношению к слизистым оболочкам пищевода и желудка. Адсорбирующие свойства антацидов иногда рассматриваются как один из механизмов цитопротекции. Гидроксид алюминия преимущественно сорбирует пепсин и компоненты желчи, а гидроксид магния препятствует их высвобождению [14].

В последние годы акцент в объяснении действия антацидов при КЗЗ смещается с их хорошего болеутоляющего и кислотонейтрализующего эффекта на их способность улучшать метаболизм слизистой оболочки желудка. Все больше появляются данных о цитопротективном действии Al/Mg-содержащих антацидов, т.е. их способности повышать (в эксперименте и клинических условиях) резистентность слизистой оболочки желудка к действию разных ulcerогенных агентов. Они увеличивают синтез простагландинов в слизистой оболочке, стимулируют секрецию бикарбонатов и защитной мукополисахаридной слизи. Это приводит к улучшению качества защитного слизистого барьера желудка, нормализации локальной микроциркуляции, что в конечном счете способствует поддержанию регенераторного потенциала слизистой оболочки желудка.

Невсасывающиеся антациды способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, локально стимулируя тем самым репаративно-регенеративные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез. Они способны не только предохранять эпителиальные клетки от повреждения, но предотвращать микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке под воздействием ulcerогенных и некротизирующих факторов (например, при приеме этанола и НПВП). Антациды этой группы снижают внутриполостное давление в желудке и ДПК, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшают клиренс пищевода (табл. 2) [15, 16].

По образному выражению Б.Е.Вотчала, «антациды (щелочи) подметают желудок» [17]. Главный фармакологиче-



Таблица 3. Сравнительные характеристики некоторых компонентов современных антацидных препаратов

| Характеристики                                                                                                                       | Магалдрат  | Al(OH) <sub>3</sub> | Mg(OH) <sub>2</sub> | CaCO <sub>3</sub> | MgHCO <sub>3</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| Нейтрализация кислоты                                                                                                                | +++        | ++                  | +++                 | +++               | ++++               |
| Связывание кислоты                                                                                                                   | ++         | ++                  | ++                  | ++++              | ++++               |
| Связывание желчных кислот                                                                                                            | ++++       | ++++                | ++                  | +                 | –                  |
| Цитопротекция                                                                                                                        | ++         | +                   | –                   | ?                 | –                  |
| Начало действия                                                                                                                      | Среднее    | Медленное           | Быстрое             | Быстрое           | Очень быстрое      |
| Длительность                                                                                                                         | Среднее    | Длительное          | Среднее             | Короткое          | Очень короткое     |
| Всасывание                                                                                                                           | Низкое     | Низкое              | Низкое              | Низкое            | Высокое            |
| Влияние на моторику                                                                                                                  | Ускоренное | Замедленное         | Ускоренное          | Не влияет         | Не влияет          |
| Примечание: – отсутствие эффекта; + низкая активность; ++ средняя активность; +++ высокая активность; ++++ очень высокая активность. |            |                     |                     |                   |                    |

ский эффект антацидов – быстрое купирование боли и изжоги – позволяет использовать эту группу препаратов не только с целью симптоматического лечения всех КЗЗ, но и для подтверждения/исключения кислотозависимого генеза патологического процесса.

Цитопротективный и репаративный эффекты – самые важные фармакологические свойства современных антацидов – позволяют применять их при желудочных расстройствах, связанных с приемом лекарственных средств, при интоксикациях, для ускорения эпителизации эрозий и рубцевания язв. Среди практических врачей бытует мнение, что место антацидов в лечении КЗЗ равнозначно месту нитроглицерина в лечении ишемической болезни сердца.

Наиболее физиологически обоснованной схемой назначения антацидов является прием препаратов [18]:

- через 1 ч после еды в связи с прекращением буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции;
- через 1,5–2 ч после еды для восполнения антацидного эквивалента, сниженного из-за эвакуации желудочного содержимого;
- на ночь и сразу после сна до завтрака для защиты слизистой оболочки от кислоты, выделяющейся во время ночной секреции.

Необходимо дополнительно учитывать индивидуальный «профиль» болей, приурочивая прием препаратов к моменту их возникновения.

Невсасывающиеся антациды хорошо переносятся и в терапевтических дозах практически не вызывают серьезных побочных эффектов. Однако при необходимости их назначения на длительный срок или в повышенных дозах следует учитывать некоторые важные моменты. Антацидные препараты, содержащие в своем составе алюминий и/или магний, принимают длительно (на протяжении нескольких месяцев) следует с осторожностью даже в терапевтических дозах. Показано, что соединения алюминия и магния могут нарушать всасывание фолиевой кислоты в кишечнике, соединения магния – всасывание калия (что в особенности необходимо учитывать, если пациент страдает аритмией или принимает сердечные гликозиды). Соединения алюминия могут повышать выведение кальция с калом. Частый прием пациентом лимонной кислоты (в том числе в составе лимонного или апельсинового сока) способствует всасыванию алюминия, входящего в состав антацида, и может приводить к развитию алюминиевой интоксикации [8].

Антацидные препараты влияют на абсорбцию большого числа лекарственных средств, поэтому нужно всегда предупреждать больных о необходимости соблюдения 2-часового интервала между их приемом.

Невсасывающиеся антациды, будучи отнесенными к одному классу, отличаются друг от друга концентрацией и соотношением алюминийно-магниевых составляющих, хи-

мической формулой алюминийсодержащего или магнийсодержащего антацида (табл. 3) [18].

Из представленных данных видно, что наибольшим лечебным эффектом среди антацидов обладают препараты на основе магалдрата. Оптимальное соотношение алюминия и магния, особая слоисто-решетчатая структура обеспечивают сочетание таких свойств антацида, как длительность действия, выраженность нейтрализующего, обволакивающего и цитопротективного эффектов.

Появившаяся в последние годы тенденция к разработке лекарственных средств комбинированного действия нашла отражение в создании современной модификации магалдрата в виде нового комбинированного препарата Антарейт (Antareit) – невсасывающегося антацида с компонентом, уменьшающим метеоризм. Препарат выпускается в таблетках для рассасывания с хорошими органолептическими свойствами. Каждая таблетка содержит 800 мг магалдрата и 40 мг симетикона, максимальная суточная доза – 8 таблеток. Таблетки следует тщательно разжевывать или держать во рту до полного рассасывания [20].

Магалдрат (англ. magaldrate), иногда пишут магалдрат,  $\text{Al}_5\text{Mg}_{10}(\text{OH})_{31}(\text{SO}_4)_2 \times n\text{H}_2\text{O}$  – алюминия магния гидроксид сульфат – является стабильным веществом с определенной решетчато-слоистой кристаллической структурой и содержит в одной молекуле алюминия и магния гидроксиды. Данная структура образует основу для оптимального контроля pH, создаваемого препаратом. Механизм действия решетчато-слоистой структуры состоит в том, что когда магалдрат взаимодействует с соляной кислотой, активны только поверхностные слои вещества. Антацидный эффект обуславливается нейтрализацией протонов ( $\text{H}^+$ ) ионами сульфата и гидроксида, расположенными в узлах решетчатой структуры. При достижении  $\text{pH} > 5$  химическая реакция останавливается. Оставшиеся слои решетки сохраняются до тех пор, пока количество соляной кислоты в просвете желудка пока не возрастет. Далее включается в действие следующий слой магалдрата. Это определяет постепенное и поэтапное реагирование ионов алюминия и магния с соляной кислотой в зависимости от величины pH и позволяет устанавливать и поддерживать идеальный стабильный уровень pH во всех отделах желудка, в том числе и в кардиальной его части между 3 и 5 [18].

Способность магалдрата быстро выравнивать кислотность в полости желудка особенно важна для предупреждения образования так называемого постпрандиального кислотного кармана. Суть данного феномена состоит в следующем: в течение 2 ч после еды в полости желудка существуют 2 слоя с разным значением pH – более низким в верхнем слое («постпрандиальный кислотный карман») и более высоким в теле желудка. Данное явление может быть причиной персистенции кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в постпрандиальном периоде. Так, было показано, что у пациентов с ГЭРБ протяженность кислот-



ного кармана больше, чем у здоровых добровольцев (4–6 и 2 см соответственно) [19].

Магалдрат, представляющей собой комплекс гидроксидов магния и алюминия, диссоциирующих в кислом содержимом желудка, активно адсорбирует пепсин, желчные кислоты и лизолецитин.

Учитывая химическую формулу магалдрата и его комбинацию с симетиконом, по цитопротективными и репаративными эффектам он превосходит все другие Al/Mg-антациды. Магалдрат, обладая обволакивающим действием\*, создает своего рода «защитную пленку» на поверхности эпителия и стимулирует синтез простагландинов, необходимых для обеспечения адекватного кровотока и регенерации слизистой оболочки. Благодаря своей слоистой-решетчатой структуре антацид способен накапливать бикарбонат и, вступая в контакт с поврежденным участком слизистой, замещать утраченную функцию слизисто-бикарбонатного барьера. Ионы алюминия оказывают цитопротективное действие за счет повышения секреции муцина и натрия гидрокарбоната, активации простагландина E<sub>2</sub> и NO, повышения концентрации фосфолипидов в стенках желудка. Форма выпуска в виде таблеток, которые можно разжевывать или держать во рту до полного рассасывания, способствует усилению секреции слюны и, таким образом, синтеза эпидермального фактора роста. Высвобождаемый эпидермальный фактор роста и антацид связываются по краям дефекта слизистой, стимулируя локальную регенерацию эпителия [21, 22].

Абсорбция ионов алюминия и магния в крови низкая. При нормальной функции почек концентрация алюминия и магния в крови не изменяется. У пациентов с хронической почечной недостаточностью содержание алюминия и магния в крови может повыситься до токсических значений в результате нарушения их выведения.

Вторым компонентом препарата Антарейт является симетикон (simeticone), представляющий собой кремнийорганическое соединение группы полидиметилсилоксанов, обладает ветрогонными и пеногасящими свойствами, а его действие направлено на уменьшение пено- и газообразования в желудке и кишечнике. Физически уменьшая поверхностное натяжение, возникающее на границе двух разных сред, симетикон препятствует образованию пузырьков газа в слизи и способствует их разрушению. При этом высвобождающийся газ всасывается и/или полностью удаляется из организма естественным путем, не создавая какого-либо дискомфорта для человека. Вещество инертно, нетоксично, выводится из организма естественным путем [20].

Таким образом, основными характеристиками препарата Антарейт являются:

1. Высокая кислотонейтрализующая способность в сочетании с саморегулируемым поддержанием pH на уровне 3–5 в течение 2,5–3 ч благодаря специфической слоистой-сетчатой кристаллической структуре.
2. Выраженные адсорбирующие свойства в отношении желчных кислот, лизолецитина, цитотоксинов, газов, соляной кислоты.
3. Обволакивающий эффект.
4. Цитопротективный и репаративный эффекты на слизистую оболочку желудка.

Благодаря этим свойствам Антарейт можно назначать как для быстрого купирования симптомов в виде моно- или дополнительной терапии, так и с целью предупреждения прогрессирования КЗВ в стадии ремиссии. При установленном диагнозе в случаях, когда врач хорошо представляет себе течение заболевания и прогноз, целесообразно рекомендовать Антарейт в качестве компонента домашней аптечки для быстрой и безопасной ликвидации проявлений КЗВ.

Антарейт не вызывает газообразования, метеоризма и отрыжки, что очень важно для пациентов с ГЭРБ, ФД, особенно при перекресте симптоматики КЗВ с другими расстройствами ЖКТ (например, билиарно-панкреатическими заболеваниями, синдромом раздраженного кишечника – СРК). Эффективен прием препарата при сочетании гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов для связывания желчных кислот. А поскольку есть данные, свидетельствующие об участии желчных кислот в формировании пищевода Барретта, Антарейт является препаратом выбора у подобных пациентов.

Отличительное свойство этого антацида – минимальное количество нежелательных побочных эффектов, поэтому Антарейт можно рекомендовать для облегчения симптомов диспепсии как практически здоровым людям (например, после пищевых погрешностей, употребления алкоголя), так и полиморбидным пациентам (но учитывая его адсорбирующие свойства, прием основных лекарственных средств и антацида должен быть разнесен по времени).

Таким образом, новый препарат Антарейт является оптимальным средством терапии всех без исключения КЗВ.

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) наиболее эффективны ИПП. По показаниям (непереносимость, недостаточная эффективность, наличие кислотных «прорывов», высокий риск нежелательных межлекарственных взаимодействий) к базисной терапии ИПП в качестве адъювантной терапии, в соответствии со стандартами лечения, рекомендуются невсасывающиеся антациды.

#### **Основные показания для назначения невсасывающихся антацидов (Антарейт) при ГЭРБ:**

- При эпизодических симптомах (1 раз в неделю и реже) самостоятельный прием пациентами в режиме «по требованию».
  - В качестве скринингового метода диагностики.
  - В качестве монотерапии при эндоскопически негативной форме (неэрозивная ГЭРБ) при маловыраженных симптомах рефлюкса в течение 6–8 нед.
  - В качестве адъювантной терапии на всех этапах стандартного лечения антисекреторными препаратами (ИПП) рефлюкс-эзофагита:
    - с целью быстрого купирования симптомов в начальном (латентном) периоде назначения ИПП до достижения стойкого контроля симптомов (изжоги и регургитации);
    - при наличии «постпрандиальных» кислотных рефлюксов;
    - при развитии феномена «ночного кислотного прорыва» на фоне лечения ИПП;
    - при сочетании гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов;
    - при сочетании с метеоризмом;
    - при перекресте симптомов с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами: ФД, СРК, функциональное расстройство желчного пузыря, функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди.
  - Монотерапия для пациентов пожилого и старческого возраста с учетом наличия у них нормо- или гипoaцидности, дуоденогастрального рефлюкса.
  - В качестве профилактической терапии после завершения инициального и поддерживающего курсов лечения ИПП.
- Если говорить о язвенной болезни, то нет никакого сомнения в том, что в случаях, когда заболевание ассоциировано с *H. pylori*, лечение должно начинаться с эрадикации *H. pylori*, а в дальнейшем должна быть продолжена терапия блокаторами секреции до рубцевания язвы. Цитопротективные и регенераторные эффекты антацидов исполь-

\*В состав препарата Антарейт входит симетикон, усиливающий обволакивающий эффект Al/Mg-комплекса.

зуются при лечении трудно рубцующихся и симптоматических язв. Особенно оправданным представляется назначение невсасывающихся антацидов (Антарейт) у больных с язвенной болезнью, перенесших резекцию желудка. Способность магалдрата связывать желчь, в данном случае представляющую основной повреждающий фактор, оказывает благоприятный эффект на гастрит культи желудка, а в сочетании с симетиком эффективно нивелирует диспепсические расстройства [22, 23].

#### **Основные показания для назначения невсасывающихся антацидов (Антарейт) при пептической язве:**

- Для купирования болей в период скрининговой фазы, а также в 1-е сутки приема ИППП до начала блокады кислотопродукции.
- В качестве симптоматического средства и в монотерапии до проведения рН-метрии и диагностики *H. pylori*.
- При небольших размерах язвы (не более 1,0 см) и коротком язвенном анамнезе, в отсутствие *H. pylori* в качестве монотерапии.
- Для язв более 1,0 см, длительно не заживающих язв, не ассоциированных и ассоциированных с *H. pylori*, в комбинации с ИППП.
- В случае применения H<sub>2</sub>-блокаторов гистамина и их отмены для нивелирования возможного кислотного рикошета.
- После эрадикации *H. pylori* для купирования возможных эпизодических болей, изжоги и метеоризма.
- В качестве противорецидивной терапии.

При ФД, особенно синдроме эпигастриальной боли, Антарейт может быть успешно использован в качестве монотерапии или как дополнительное средство к антисекреторной терапии ИППП. Основная цель включения препарата Антарейт в лечение ФД связана с предполагаемой возможностью снижения повышенной чувствительности слизистой оболочки к раздражающим факторам, в первую очередь к ионам водорода.

#### **Основные показания для назначения невсасывающихся антацидов (Антарейт) при ФД:**

- Основное лечебное средство, принимаемое по требованию (on demand) при рецидивах заболевания.
- Как средство дифференциального диагноза ex juvantibus эпигастриальных и билиарных болей.
- В дополнение к антисекреторной терапии ИППП при эпигастриальном болевом синдроме.
- В дополнение к прокинетику при постпрандиальном дистресс-синдроме.
- Адьювантная терапия при сочетании с СРК, метеоризмом, функциональными билиарными расстройствами.
- Превентивный прием для профилактики стрессовых и медикаментозных эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

При хроническом панкреатите одной из главных составляющих лечения является назначение адекватных доз ферментных препаратов – как в качестве заместительной терапии для коррекции нарушенного переваривания и всасывания, так и в качестве средств, способствующих уменьшению болей и метеоризма. Однако нередко даже высокая доза ферментов, поступающих в желудок, не обеспечивает желаемого результата, так как воздействие соляной кислоты приводит к быстрой инактивации основных составляющих ферментных препаратов – липазы и трипсина.

При отсутствии желаемого эффекта от применения ферментных препаратов в лечении панкреатита одной из причин этого, помимо неадекватно подобранной дозы ферментов и несоблюдения режима их приема, зачастую служит недостаточная антацидная и антисекреторная терапия. Кроме того, при хроническом панкреатите вследствие внешнесекреторной недостаточности развивается дигестивный метеоризм. В результате процессов мальдигестии и мальабсорбции появляется масса недорасщепленных продуктов в верхних отделах ЖКТ, которые подвергаются

воздействию микрофлоры с образованием разных, в том числе газообразных продуктов. В соответствии с этим для достижения более высоких значений рН в ДПК и купирования болевых и диспепсических симптомов и метеоризма целесообразно включение в схемы лечения хронического панкреатита невсасывающихся антацидов (в том числе препарата Антарейт) за 30 мин до и через 1 ч после еды в дополнение к антисекреторной терапии ИППП [8].

Таким образом, современные комбинированные антацидные средства занимают достойное место среди средств профилактики и лечения КЗЗ, улучшают качество жизни больного. Данная группа препаратов не только способствует снижению кислотности желудочного содержимого, но и стимулирует процессы регенерации слизистой, обладая цитопротективным действием. Антарейт – один из наиболее перспективных препаратов из группы современных невсасывающихся антацидов для лечения КЗЗ.

#### **Литература/References**

1. Калинин А.В. Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Медикаментозная коррекция секреторных расстройств. Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 2: 16–22. / Kalinin A.V. Kislotozavisimyye zabolevaniia verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta. Medikamentoznaya korrektsiia sekretornykh rasstroistv. Klin. perspektivy v gastroenterologii, gepatologii. 2001; 2: 16–22. [in Russian]
2. Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях. РЖГГК. 2009; 19 (2): 85–9. / Trukhmanov A.S., Maev I.V., Samsonov A.A. Osobennosti naznacheniiia sovremennykh antatsidnykh sredstv pri kislotozavisimyykh zabolevaniiax. RZhGGK. 2009; 19 (2): 85–9. [in Russian]
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. 2016. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu iazvennoi bolezni. 2016. [in Russian]
4. Хлынов И.Б., Чикунова М.В. Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях. ПМЖ. 2016; 17: 1125–9. / Khlynov I.B., Chikunova M.V. Znachenie slizisto-bikarbonatnogo bar'era zheludka pri kislotozavisimyykh zabolevaniiax. RMZh. 2016; 17: 1125–9. [in Russian]
5. Ермолова Т.Б., Шабров А.В., Кашеринина И.И., Ермолов С.Ю. Роль современных антацидов в гастроэнтерологической практике. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2003; 5 (7). / Ermolova T.V., Shabrov A.V., Kasherinina I.I., Ermolov S.Yu. Rol' sovremennykh antatsidov v gastroenterologicheskoi praktike. Gastroenterologiya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum). 2003; 5 (7). [in Russian]
6. Захарова Н.В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы. Лечащий врач. 2014; 8. / Zakharova N.V. Podvodnye kamni dlitel'noi kislotosupressii ingibitorami protonnoi pompy. Lechashchii vrach. 2014; 8. [in Russian]
7. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (5-е московские соглашения), приняты XIII съездом НОГР 12 марта 2013 года. / Standarty diagnostiki i lecheniia kislotozavisimyykh i assotsiirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (5-e moskovskie soglasheniia), prinyaty XIII s'ezdom NOGR 12 marta 2013 goda. [in Russian]
8. Шульпенкова Ю.О., Ивашкин В.Т. Антациды и их место в лечении панкреатита. ПМЖ. Болезни органов пищеварения (Прил.). 2004; 2: 53. / Shul'penkova Yu.O., Ivashkin V.T. Antatsidy i ikh mesto v lechenii pankreatita. RMZh. Bolezni organov pishchevarenii (Pril.). 2004; 2: 53. [in Russian]
9. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. Фарматека. 2006; 11: 1–6. / Ushkalova E.A. Klinicheskaya farmakologiya sovremennykh antatsidov. Farmateka. 2006; 11: 1–6. [in Russian]
10. Охлобыстин А.В. Современные возможности применения антацидных препаратов. Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения. 2000; 4: 2. / Okhlobystin A.V. Sovremennyye vozmozhnosti primeneniia antatsidnykh preparatov. Rus. med. zhurn. Bolezni organov pishchevarenii. 2000; 4: 2. [in Russian]
11. Бордин Д.С. Преимущества невсасывающихся антацидов. Лечащий врач. 2011; 2: 50–5. / Bordin D.S. Preimushchestva nevsasyvaiushchikhsia antatsidov. Lechashchii vrach. 2011; 2: 50–5. [in Russian]
12. Thomson AB, Kirdelkis P, Zuk L. Comparison of 200 mg cimetidine with multiple doses of antacid on extent and duration of rise in gastric pH in volunteers. Dig Dis Sci 1999; 44 (10): 2051–5.

13. Wilson P, Clark GW, Anselmino M et al. Comparison of an intravenous bolus of famotidine and Mylanta II for the control of gastric pH in critically ill patients. *Am J Surg* 1993; 166 (6): 621–4; discussion 624–5.
14. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. СПб.: Невский диалект, 2002. / Tkachenko E.I., Lisovskii V.A. Oshibki v gastroenterologii. SPb.: Nevskii dialekt, 2002. [in Russian]
15. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислото-зависимых заболеваний. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010; 2–3: 9–12. / Minushkin O.N., Elizavetina G.A. Antatsidy v sovremennoi terapii kislotozavisimyykh zabolevaniy. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2010; 2–3: 9–12. [in Russian]
16. Харченко Н.В., Черненко В.В. Исчерпали ли себя антациды? *Посольство медицины*. 2008; 3. / Kharchenko N.V., Chernenko V.V. Ischerpali li sebja antatsidy? *Posol'stvo meditsiny*. 2008; 3. [in Russian]
17. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. 2-е изд. М., 1965. / Votchak B.E. Ocherki klinicheskoi farmakologii. 2-e izd. M., 1965. [in Russian]
18. Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В. Антацидные препараты в современной клинической практике. *Доктор.ру*. 2004; 4: 19–22. / Bel'mer S.V., Kovalenko A.A., Gasilina T.V. Antatsidnye preparaty v sovremennoi klinicheskoi praktike. *Doktor.ru*. 2004; 4: 19–22. [in Russian]
19. La A, Bouali H, Xue S et al. Postprandial stomach contents have multiple acid layers. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (7): 612–17.
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Антареит. / Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Antareit. [in Russian]
21. Schmidt C et al. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 (24): 2443–6.
22. Patel AV, Santani DD, Goyal RK. Antiulcer activity and the mechanism of action of magaldrate in gastric ulceration models of rat. *Ind J Physiol Pharmacol* 2000; 44 (3): 350–4.
23. Estruch R et al. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (8): 819–26.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Буторова Людмила Ивановна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ludmilabutorova@mail.ru

**Осадчук Михаил Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Токмулина Галия Маликовна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

# Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности?

Э.П.Яковенко<sup>✉1</sup>, С.С.Вялов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉epia\_1940@mail.ru

В статье изучаются особенности применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в аспекте безопасности и рисков нежелательных реакций. Анализируются инструкции по медицинскому применению, результаты токсикологических исследований на животных, клинических исследований на пациентах с разной патологией, приводятся метаанализы результатов исследований. В статье приводятся актуальные данные об использовании УДХК при беременности и в детском возрасте. Учитывая особенности зарегистрированных в инструкции показаний в детском возрасте, обсуждается возможность использования УДХК в педиатрии. Инструкция по медицинскому применению является официальным документом, утвержденным Минздравом России, в основание ее положены данные исследований, что подтверждает безопасность применения в педиатрической практике. Изучаются терапевтические возможности УДХК, эффективность и безопасность. В результате анализа многочисленных исследований не обнаружено свидетельств токсичности или низкого профиля безопасности УДХК. Напротив, большое количество исследований посвящено категориям пациентов, являющихся эталоном безопасности, подтверждают отсутствие токсичности и высокую эффективность УДХК. Сообщения о токсичности УДХК следует считать некорректными и необоснованными.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, безопасность, токсичность, побочные эффекты, нежелательные эффекты.

**Для цитирования:** Яковенко Э.П., Вялов С.С. Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности? Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 27–31. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.27-31

## Review

### Safety of ursodeoxycholic acid: evidence or rumors about toxicity?

E.P.Yakovenko<sup>✉1</sup>, S.S.Vialov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

✉epia\_1940@mail.ru

#### Abstract

The article studies the characteristics of ursodeoxycholic acid (UDCA) application in terms of safety and the risk of adverse effects. We have analyzed the instructions of medical application, the results of toxicological studies using animals, clinical trials of patients with different pathologies and meta-analysis of the results of the studies. This article deals with the actual results on the use of UDCA in pregnancy and childhood. We discuss the possibility of the usage the UDCA in pediatric patients, according to the characteristics of application of registered instruction in childhood. The instruction of medical application is an official document approved by the Ministry of Health, at the baseline of it are placed the results of the studies that confirm the safety of the usage of UDCA in pediatric practice. We have studied the therapeutic possibilities of UDCA usage and the safety and efficacy. As follows from the analysis of numerous studies we have found no evidence of toxicity or low-profile safety of the usage of UDCA. In contrast, the large number of studies are devoted to the categories of patients the so-called safety standard, confirm the absence of toxicity and high efficiency of UDCA. The reports of toxicity of UDCA should be considered incorrect and unfounded.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, safety, toxicity, side effects, adverse effects.

**For citation:** Yakovenko E.P., Vialov S.S. Safety of ursodeoxycholic acid: evidence or rumors about toxicity? Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 27–31. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.27-31

В течение последних лет были проведены и продолжают проводиться большое количество исследований, посвященных механизмам действия, оценке эффективности терапии при разных заболеваниях, а также выявлению побочных эффектов хорошо известного препарата – урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Данный препарат с исторической точки зрения известен достаточно давно. Документы, сохранившиеся с эпохи Древнего Китая, свидетельствуют о применении медвежьей желчи, содержащей УДХК, еще за 2000 лет до н.э. В связи с тем, что УДХК является естественным компонентом желчи всех млекопитающих и в больших количествах содержится в желчи черного медведя (до 39%), в несколько меньших – в желчи бурого медведя (17–19%) и у человека (1–5%), следует предполагать, что она не обладает токсичностью, гепатотоксичностью и тератогенностью [1, 2].

История научного исследования УДХК началась в 1970-х годах после широкого внедрения метода синтеза препарата без использования желчи медведей. Начальные работы бы-

ли сфокусированы на изменениях в составе желчи, защитных свойствах в отношении гепатоцитов, секреции бикарбонатов при применении УДХК. Это стало обоснованием для первоначальной регистрации показаний к применению препарата. Спустя много лет стало известно и о других механизмах действия, включая антиапоптотический эффект, защиту от прямого повреждения холангиоцитов собственными желчными кислотами, стимуляцию гепатоцеллюлярной секреции. Результаты дальнейших исследований раскрыли другие механизмы действия, что позволило расширить спектр показаний для применения УДХК.

С точки зрения безопасности лекарственных средств практически все исследования, посвященные любому препарату, концентрируются и анализируются в Управлении по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) и в Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA). Кроме того, одним из условий регистрации препарата, в том числе и на территории России, является прове-

дение исследований по его безопасности. За все время использования УДХК в мире, а это около 60 лет, не было представлено достаточно данных о наличии каких-либо существенных побочных действий или токсичности у данного препарата. В связи с этим FDA было разрешено использовать УДХК у беременных и препарат отнесен к категории В (в нее входят лекарства, при исследовании которых на животных не выявлено тяжелых рисков или побочных эффектов у женщин в I триместр беременности). ЕМЕА разрешил использовать УДХК детям с 1-го месяца жизни и не прекращать использование препарата женщинам в течение всего срока беременности при наличии медицинских показаний. В России препарат разрешен к применению детям с 0 лет, поскольку УДХК не имеет возрастных ограничений.

Таким образом, учитывая разрешение использовать препарат у беременных и детей, можно сделать логический вывод о безопасности УДХК. Тем не менее для большей доказательности обратимся к результатам исследований. Анализ базы данных научных публикаций PubMed показывает ежегодно возрастающее количество работ по изучению УДХК, расширение показаний к ее использованию, что свидетельствует о глубокой изученности препарата с точки зрения как выявления новых механизмов действия, так и его безопасности.

### Принцип оценки безопасности препарата

Первоначальная оценка безопасности любого лекарственного средства начинается с анализа его механизма действия, с учетом которого ставится вопрос о возможности развития нежелательных явлений.

В настоящее время доказаны 4 механизма действия УДХК: замещение токсичных эндогенных желчных кислот, цитопротективный эффект в отношении гепатоцитов и холангиоцитов, иммуномодулирующее действие, холеретический эффект [3].

Исходя из одного из них, а именно замещения пула собственных желчных кислот и холеретического эффекта, возможно развитие диареи при использовании препарата в больших дозировках: 28–30 мг/кг или более 1000 мг/сут. Однако с учетом режима дозирования по массе тела данное побочное действие может касаться только пациентов с ожирением и устраняется снижением дозировки, не требуя отмены терапии [4].

Вторичная оценка безопасности проводится в экспериментах на животных. Безопасность УДХК доказана множеством экспериментальных токсикологических исследований. Два 24-месячных исследования на мышах доказали, что УДХК в дозе 1000 мг/кг в сутки не обладает онкогенностью. При перерасчете на взрослого человека массой тела 50 кг эта доза в 5,4 раза превышает максимальную рекомендованную 15 мг/кг в сутки. Исследование по безопасности УДХК в дозах, в 29 раз превышающих допустимые, а именно 2800 мг/кг в сутки, не выявило побочного действия на репродуктивную систему животных. Даже максимальные разовые дозы из расчета 10 г/кг массы тела для мышей и собак не были летальными [5].

Далее, как третий этап изучения безопасности лекарственного средства, исследуются клинические побочные эффекты, а также возможность применения у беременных и в детском возрасте.

### УДХК у беременных как эталон безопасности

Рекомендации американского надзорного органа FDA относят УДХК к категории В, что означает разрешение использования препарата в любом триместре беременности при наличии показаний. Кроме того, на основании множества исследований безопасности УДХК последняя была включена в рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации для лечения холестаза беременных. Экспериментальные исследования показали безопасность

УДХК у беременных животных в дозировках, в 22 раза превышающих допустимые у мышей и в 7 раз – у кроликов без негативного воздействия на плод [5].

Метаанализ 21 клинического исследования, включающего 1197 беременных женщин, показал, что частота выявлений побочных и нежелательных явлений при использовании УДХК не отличалась от плацебо, и подтвердил безопасность применения препарата при беременности. Другой метаанализ 10 клинических исследований, включавших 727 пациенток с холестазом беременных, также не выявил отличий по нежелательным явлениям между УДХК и плацебо. Два не менее интересных исследования, включавших 515 и 303 детально обследованных беременных женщин с холестазом, показали отсутствие нежелательных явлений, а также негативных эффектов на организм матери и плода на фоне терапии УДХК [6, 7].

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) является причиной более 20% всех гепатопатий во время беременности. Во многих исследованиях было показано, что прием УДХК при ВХБ эффективно купирует кожный зуд, нормализует биохимические показатели печени, существенно снижает риск преждевременных родов и абсолютно безопасен как для плода, так и для матери, в том числе и при приеме в дозировке 20 мг/кг в сутки [8].

Прогноз для плода при терапии УДХК улучшается за счет достоверного снижения частоты преждевременных родов, дистресса плода и других неонатальных нарушений. Так, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 68 беременных с развившимся на поздних сроках ВХБ и получавших УДХК, показало значительное снижение уровней сывороточных трансаминаз и желчных кислот, что приводило к достоверному улучшению прогноза у плода, уменьшению риска дистресса плода и снижению частоты преждевременных родов. В другом исследовании, включающем 130 беременных с холестазом, проводилось сравнение эффективности терапии УДХК и дексаметазоном в сравнении с плацебо. В результате оказалось, что эффективность УДХК была достоверно выше, чем при использовании плацебо или дексаметазона [9, 10].

В большом количестве исследований, посвященных безопасности и эффективности УДХК у беременных, было установлено, что препарат снижает сывороточные концентрации желчных кислот в организме матери, не приводит к повышению содержания токсичных желчных кислот, а также не обладает тератогенным или токсическим влиянием на плод [11–13].

### УДХК у детей как эталон безопасности

Перед внесением в инструкцию по применению лекарственного препарата информации о возможности применения его в детском возрасте проводится огромное количество исследований по подтверждению его безопасности. Несоизмеримо большее, по сравнению со взрослыми. Поэтому сам факт регистрации препарата в детской форме уже говорит о безопасности препарата. УДХК доступна в детской форме в виде суспензии во многих странах мира. В одной статье невозможно осветить весь объем исследований, проведенных у детей. Тем не менее некоторые из них очень наглядно демонстрируют как безопасность, так и эффективность УДХК у детей. Например, в двух исследованиях, включающих 56 и 118 новорожденных с холестазом, при изучении эффективности и безопасности УДХК не было выявлено побочных эффектов и токсичности препарата.

И наиболее наглядным является исследование у 22 детей с эпилепсией и лекарственной гепатотоксичностью, в котором было показано выраженное и статистически достоверное снижение уровня трансаминаз и улучшение клинической картины гепатита при использовании

УДХК. Кроме того, длительное применение высоких доз УДХК, вплоть до 40 мг/кг в сутки, при муковисцидозе существенно не повышало частоту развития побочных реакций, в том числе новообразований. Эти данные, безусловно, позволяют подтвердить отличный профиль безопасности препарата и считать необоснованными утверждения о гепатотоксичности или цитотоксичности УДХК [14, 15].

### **Влияние УДХК на цитолиз гепатоцитов и холангиоцитов**

Обзорная статья P.Angulo сообщает об эффективности УДХК и ее множественной гепатопротективной активности, в том числе модификации пула желчных кислот, снижении уровня эндогенных токсичных желчных кислот и повышении уровня нетоксичных экзогенных. Гидрофильная УДХК защищает гепатоциты и холангиоциты от некроза и апоптоза, вызванного гидрофобными желчными кислотами при холестазе. История изучения желчных кислот успешно подтвердила этот факт более чем 50-летним безопасным применением УДХК. Практический аспект применения УДХК в рекомендованных дозировках не приводит к значимому изменению концентраций токсичных желчных кислот [3].

### **УДХК предотвращает фиброз и повреждение печени**

В работах T.Peterson и соавт., B.Bouscarel и соавт. доказано ингибирующее воздействие УДХК на циклический аденозинмонофосфат путем активации протеинкиназы C. Авторы исследований делают выводы о том, что данный механизм препятствует развитию фиброза за счет тромбоцит-доставляемого фактора роста (PDGF), который стимулирует повторный захват и секрецию желчных кислот, что является начальным механизмом защиты при холестазе. Подобные свойства УДХК являются протективными и ни в коей мере не говорят о токсичности УДХК. Наоборот, приведенные данные подтверждают положительное патогенетическое действие УДХК в лечении заболеваний печени и дают обоснование ее эффективности [16, 17].

### **Иммуномодулирующее действие УДХК**

УДХК показала способность активировать рецепторы глюкокортикоидов, может также иметь прямое иммуносупрессивное действие посредством действия на продукцию иммуноглобулинов и цитокинов иммунокомпетентными

клетками. Клинически терапия УДХК снижает уровень сывороточного иммуноглобулина М, антимитохондриальных антител и антител к пируваткиназе. Важно понимать, что токсический уровень гидрофобных желчных кислот при холестазе может быть обратим за счет лечения УДХК [18, 19].

### **УДХК улучшает детоксикацию за счет глутатиона**

В исследовании, проводимом P.Pemberton и соавт., изучалось влияние УДХК на уровень глутатиона, трансаминазы и перекисное окисление липидов у пациентов с первичным билиарным циррозом. По результатам исследования пониженный уровень глутатиона в плазме восстановился до нормальных цифр и значительно снизились показатели трансаминаз. Исследователи рекомендуют сочетать прием УДХК с антиоксидантами [20].

### **УДХК: терапевтические перспективы**

Исследование S.Joo и соавт. показало, что действие УДХК, направленное на снижение воспаления за счет ингибирования провоспалительных цитокинов, может иметь огромное значение в лечении нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, за счет уменьшения воспаления в микроглии. В исследовании R.Ramalhó и соавт. доказано, что УДХК и ее метаболит тауро-УДХК ингибируют апоптоз, стабилизируют мембраны митохондрий, ингибируют активацию каспаз; упоминается о возможном увеличении выживаемости. Также отмечено, что УДХК имеет отличную переносимость и безопасность во всех исследованных дозировках при боковом амиотрофическом склерозе. Ни один из авторов не указывает негативного влияния УДХК на какие-либо органы или ткани [21, 22].

Исследование C.Fimognari и соавт. сообщает, что УДХК ингибирует апоптоз обычных клеток и индуцирует апоптоз (гибель) именно опухолевых клеток, обсуждает потенциал использования производных УДХК для лечения опухолевых заболеваний [23, 24].

### **УДХК как лекарственный препарат**

В действии УДХК при холестатических заболеваниях печени важную роль играют такие механизмы, как влияние на общий пул желчных кислот, иммуномодулирующий эффект, противовоспалительное действие, защита клеток печени и эпителия желчных протоков, а также влияние на апоптоз.



Подавляющее число контролируемых исследований, включающих в общей сложности более 1 тыс. пациентов на разных стадиях первичного билиарного цирроза, свидетельствует о высокой или очень высокой эффективности УДХК. Так, УДХК в дозе 13–15 мг/кг в день достоверно уменьшает выраженность симптомов у большинства пациентов. Кожный зуд, доставляющий наибольшие неудобства, значительно уменьшается или даже полностью купируется, что приводит к существенному улучшению качества жизни. Кроме того, улучшаются или полностью нормализуются биохимические показатели печени. УДХК является препаратом 1-й линии при первичном билиарном циррозе [25–28].

В сравнительных рандомизированных исследованиях было показано достоверное улучшение биохимических показателей и гистологии печени у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), получавших УДХК. Терапия УДХК достоверно снижает частоту развития холангиокарциномы при ПСХ, а также частоту колоректального рака у пациентов с ПСХ и сопутствующим язвенным колитом. Этот превентивный эффект может быть более или менее выражен у разных групп пациентов в зависимости от варианта полиморфизма генов [29–31].

Независимый обзор исследований, включающий 7119 пациентов, принимающих УДХК, и 14 238 пациентов, не принимающих УДХК, наблюдаемых в течение 10 лет, сделал однозначный вывод о снижении риска развития колоректального рака на фоне терапии УДХК [32].

В работах В.Г.Радченко показана усредненная динамика желчнокаменной болезни на фоне терапии УДХК. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 мес [33]. УДХК высокоэффективен при билиарном сладке. Исследования последних лет показали, что УДХК обладает также выраженным противовоспалительным эффектом, улучшая показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью [34].

Высокий риск образования желчных камней отмечается у страдающих ожирением больных после операции с целью быстрого снижения массы тела. На фоне терапии УДХК камни формировались значительно реже, чем без терапии. Аналогичным образом УДХК (600 мг/сут) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многонедельных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением [35, 36].

У пациентов с муковисцидозом в рандомизированных контролируемых исследованиях показано достоверное улучшение клинических и лабораторных показателей, а также алиментарного статуса и гистологических показателей печени на фоне терапии УДХК. Лечение УДХК является единственным эффективным терапевтическим подходом у больных муковисцидозом [37].

Первые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали, что УДХК предупреждает переход острого гепатита В в хроническую форму. В последующих клинических исследованиях, в том числе в контролируемых и двойных слепых, терапия УДХК достоверно снижала уровень трансаминаз при хронических вирусных гепатитах В и С, способствуя уменьшению частоты рецидивов и снижению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [38].

Повышение дозы УДХК приводило к снижению уровня аланиновой, аспарагиновой трансаминаз и  $\gamma$ -глутамил-трансферазы в сыворотке крови у пациентов с вирусным гепатитом С и компенсированным циррозом печени, связанным с вирусом гепатита С, способствуя уменьшению активности заболевания печени. В низких дозах УДХК достоверно снижала риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени, связанным с гепатитом С [39, 40].

Высокая эффективность УДХК при вирусном гепатите С позволила исследовательской группе по стандартизации лечения вирусных гепатитов при Министерстве здравоохранения, труда и благосостояния Японии включить УДХК в Национальные стандарты терапии хронического гепатита С и связанного с ним цирроза печени [41].

На основании множества исследований УДХК включена в рекомендации по лечению неалкогольной жировой болезни печени. Метаанализ, включающий 12 рандомизированных клинических исследований, проведенных у 1160 пациентов в течение 6 мес, показал интересные результаты. Монотерапия УДХК значимо и статистически достоверно улучшает функцию печени, а также эффективна при стеатозе и фиброзе печени. Также улучшение происходит и при комбинированной терапии УДХК с витамином Е. В исследовании не было отмечено значимых побочных эффектов или нежелательных явлений на фоне терапии УДХК, тем более в отношении функции печени [42, 43].

## Выводы

1. Подход к оценке безопасности лекарственного препарата должен быть методичным и последовательным, исходить из принципов рациональности, изучать безопасность в эксперименте, на здоровых добровольцах, при патологии и включать результаты метаанализов.
2. Эффективность и безопасность УДХК подтверждена множеством клинических исследований и многолетним опытом применения, в том числе в акушерской и педиатрической практике. Безопасность УДХК оценена в экспериментах на животных. В исследованиях не выявлено токсичности, канцерогенности и тератогенности.
3. Эффективность УДХК доказана при жировой болезни печени, гепатитах разного генеза, холестатических заболеваниях печени и в профилактике колоректального рака, а также желчнокаменной болезни.

## Литература/References

1. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E et al. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: Biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J Lipid Res* 1993; 34: 1911–7.
2. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol* 1994; 204: 1–15. DOI: 10.3109/00365529409103618
3. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4 (1): 37–44. DOI: 10.1007/s11894-002-0036-9
4. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50 (3): 808–14. DOI: 10.1002/hep.23082
5. www.fda.gov
6. Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterol* 2015; 15 (1): 92. DOI: 10.1186/s12876-015-0324-0
7. Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. *Scand J Gastroenterol* 2015; 1–8. DOI: 10.3109/00365521.2015.1064990
8. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129 (3): 894–901. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.019
9. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huajong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006; 26 (3): 350–2. DOI: 10.1007/bf02829573
10. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399–405. DOI: 10.1002/hep.20952
11. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9(1): e83828. DOI: 10.1371/journal.pone.0083828
12. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002; 1: 20–8. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80694-6

13. Glantz A, Marshall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–74. DOI: 10.1002/hep.20336
14. Simić D, Milojević I, Bogićević D. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142 (3–4): 184–8. DOI: 10.2298/sarh1404184s
15. Thibault M, McMahon J, Faubert G. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 42–8. DOI: 10.5863/1551-6776-19.1.42
16. Peterson TC, Slys G, Isbrucker R. The inhibitory effect of ursodeoxycholic acid and pentoxifylline on platelet derived growth factor-stimulated proliferation is distinct from an effect by cyclic AMP. *Immunopharmacology* 1998; 39 (3): 181–91. DOI: 10.1016/s0162-3109(98)00021-6
17. Bouscarel B, Gettys TW, Fromm H, Dubner H. Ursodeoxycholic acid inhibits glucagon-induced cAMP formation in hamster hepatocytes: a role for PKC. *Am J Physiol* 1995; 268 *Helvetica Light*(2; Pt 1): G300–10.
18. Corpechot C, Carrat F, Bahr A et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128 (2): 297–303. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.009
19. Poupon R. Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid, budesonide and fibrates. *Dig Dis* 2011; 29 (1): 85–8. DOI: 10.1159/000324139
20. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Warnes TW. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation. *Redox Rep* 2006; 11 (3): 117–23. DOI: 10.1179/135100006x116600
21. Joo SS, Kang HC, Won TJ, Lee DI. Ursodeoxycholic acid inhibits pro-inflammatory receptors, IL-1 beta and nitric oxide in rat microglia. *Arch Pharm Res* 2003; 26 (12): 1067–73. DOI: 10.1007/bf02994760
22. Ramalho RM, Viana RJ, Low WC et al. Bile acids and apoptosis modulation: an emerging role in experimental Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008; 14 (2): 54–62. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.12.001
23. Fimognari C, Lenzi M, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Apoptosis and modulation of cell cycle control by bile acids in human leukemia T cells. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1171: 264–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04710.x
24. Hiramatsu K, Matsumoto Y, Miyazaki M et al. Inhibition of hepatocytes growth factor production in human fibroblasts by ursodeoxycholic acid. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (4): 619–24. DOI: 10.1248/bpb.28.619
25. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 715–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029
26. Shi J, Li Z, Zeng X et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009; 39 (9): 865–73. DOI: 10.1111/j.1872-034x.2009.00527.x
27. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2044–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x
28. Lee J, Belanger A, Doucette JT et al. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (11): 1313–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.015
29. Wertheim BC, Smith JW, Fang C et al. Risk modification of colorectal adenoma by CYP7A1 polymorphisms and the role of bile acid metabolism in carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5 (2): 197–204. DOI: 10.1158/1940-6207.capr-11-0320
30. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40 (3): 693–8. DOI: 10.1002/hep.20370
31. Serfaty L, Bissonnette M, Poupon R. Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 (10): 516–22. DOI: 10.1016/j.gcb.2010.05.005
32. Huang WK, Hsu HC, Liu JR et al. The Association of Ursodeoxycholic Acid Use With Colorectal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (11): e2980. DOI: 10.1097/md.0000000000002980
33. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. и др. Медикаментозный литолиз препаратом «Урсофальк». Усовершенствованная медицинская технология. СПб.: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И.Мечникова, 2010. / Radchenko V.G., Safronenkova I.G., Sitkin S.I. i dr. Medikamentozny litoliz preparatom «Ursol-fal'k». Usovershenstvovannaia meditsinskaia tekhnologiya. SPb.: Komitet po zdavoookhraneniui Pravitel'stva Sankt-Peterburga, SPbGMA im. I.I.Mechnikova, 2010. [in Russian]
34. Carotti S, Guarino MP, Cicala M et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22 (8): 866–73, e232. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x
35. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995; 169 (1): 91–6. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9
36. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995; 122 (12): 899–905. DOI: 10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00002
37. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13 (6): 529–36. DOI: 10.1097/mcp.0b013e3282f10a16
38. Chen W, Liu J, Glud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003181. DOI: 10.1002/14651858.cd003181.pub2
39. Sato S, Miyake T, Tobita H et al. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (22): 2782–6. DOI: 10.3748/wjg.15.2782
40. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (1): 164–9.
41. Omata M, Yoshida H, Toyota J et al. A large-scale multicenter double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56 (12): 1747–53. DOI: 10.1136/gut.2007.120956
42. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140. DOI: 10.1186/1471-230x-13-140
43. Pietu F, Guillaud O, Walter T et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 146–55. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.011

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Яковенко Эмилия Прохоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФУВ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: epia\_1940@mail.ru

**Вялов Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОВ ВО РУДН. E-mail: svialov@mail.ru

# Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия

И.В.Давыдова✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉leenok@mail.ru

Гельминтозы имеют широкое распространение среди всех слоев населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1/2 населения земного шара поражены гельминтами. На территории Российской Федерации ведется контроль за заболеваемостью гельминтозами, однако низкая настороженность медицинского персонала, отсутствие в достаточном количестве средств диагностики и препаратов для лечения гельминтозов, несоблюдение правил обработки пищевой продукции на производствах и частными лицами, а также образ жизни коренных народов и низкая просвещенность населения способствуют сохранению уровня заболеваемости, а в некоторых случаях – и ее росту. В статье приведены сведения о заболеваемости глистными инвазиями за последние несколько лет, а также краткие данные об особенностях биологии паразитов, основные моменты патогенеза, клиники паразитозов, методы специфической диагностики и этиотропного лечения.

**Ключевые слова:** геогельминтозы, биогельминтозы, контактные гельминтозы, заболеваемость гельминтозами, противопаразитарные препараты.

**Для цитирования:** Давыдова И.В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 32–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.32-40

## Review

### Helminthiasis registered on the territory of the Russian Federation: epidemiological situation, parasite biology, pathogenesis, clinic, diagnostics, etiotropic therapy

I.V.Davydova✉

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉leenok@mail.ru

#### Abstract

Helminthiasis are widespread among all sections of the population. According to World Health Organization, more than half of the world's population is affected by helminths. On the territory of the Russian Federation, helminthiasis is monitored, however, the low alertness of medical personnel, the lack of diagnostic tools and drugs for the treatment of helminthiasis, the noncompliance with the rules for processing food products in industries and individuals, as well as the way of life of indigenous peoples and the low level of population education contribute to the retention of the morbidity level, and in some cases, its growth. The article contains information about the incidence of helminth invasions over the past few years and brief data on the features of parasite biology, the main points of pathogenesis, clinical manifestations of parasites, specific diagnostic methods and etiotropic treatments.

**Key words:** geohelminthiasis, biohelminthiasis, contact helminthiasis, morbidity of helminthiasis, antiparasitic drugs.

**For citation:** Davydova I.V. Helminthiasis registered on the territory of the Russian Federation: epidemiological situation, parasite biology, pathogenesis, clinic, diagnostics, etiotropic therapy. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 32–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.32-40

Гельминты и болезни, которые они вызывают, сопутствуют человеческой цивилизации с момента ее зарождения. Первые сведения о поражении человека паразитическими червями обнаружены в древнейших исторических памятниках. В археологических находках, датированных XVII в. до н.э., уже есть упоминания об аскаридах, тениидах, болезнях, которые они вызывают, и методах лечения этих болезней.

В современном мире пораженность населения гельминтозами крайне высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эта цифра может приближаться к 4 млрд. Только гельминтозами органов пищеварения, по данным ВОЗ, инфицированы 1/4 населения земного шара [2]. В некоторых регионах Африки инфицированность людей достигает 50% и выше, характерны полиинвазии. На территории Российской Федерации зарегистрировано более 70 видов гельминтов, ежегодно заболевают более 1,5 млн человек, большая часть из них – дети.

Учитывая необычность возбудителя, сложность его строения и жизненный цикл, проходящий порой со смесью нескольких хозяев, заражение гельминтозами связано с обязательными условиями внешней среды и эпидемиологического анамнеза, а клиническая картина обусловлена местом паразитирования червя в организме человека.

Гельминты в процессе своего развития проходят 3 обязательные стадии: яйцо, личинка и половозрелый паразит. В основу эпидемиологической классификации заложено определение места обитания личинки. Если личинка паразита обитает в организме промежуточного хозяина, это биогельминтоз. Если место обитания личинки паразита – внешняя среда, эти гельминтозы относятся к группе геогельминтозов. Последнее время принято выделять группу контактных гельминтозов, куда входят энтеробиоз и гименолепидоз, которые, по сути, являются геогельминтозом и биогельминтозом соответственно. Но эта группа сформировалась благодаря важной особенности данных инвазий – возбудитель инфекции передается от больного человека к

здоровому без существования дополнительных условий передачи.

В структуре заболеваемости гельминтозами на территории России доминируют контактные инвазии, а группа контактных гельминтозов практически полностью сформировалась за счет энтеробиоза.

**Энтеробиоз** является наиболее часто регистрируемым гельминтозом на территории РФ, его удельный вес составляет около 61% от всех регистрируемых гельминтозов. В мире ежегодно энтеробиозом болеют около 350 млн человек, в России выявляется более 200 тыс. новых случаев, из которых в 96% – дети в возрасте до 17 лет. Наиболее подверженная энтеробиозу возрастная группа – от 7 до 14 лет (более 50% заболевших), в группе детей от 3 до 6 лет энтеробиоз регистрируется в 39% случаев [13].

Возбудителем энтеробиоза является острица, *Enterobius vermicularis*. Это небольшая нематода, взрослая особь достигает в длину 12 мм. Зрелая самка паразитирует в слепой кишке. В ночное время при расслабленном анальном сфинктере самка в периаанальных складках откладывает до 15 тыс. яиц, после чего погибает. Продолжительность жизни острицы – около 30 дней. В течение 5 ч в яйце созревает зародыш, превращаясь в инвазионную личинку.

Источник инвазии при энтеробиозе – больной человек. Механизм заражения фекально-оральный. Факторами передачи являются загрязненные яйцами остриц руки (в том числе пространство под ногтями), игрушки, нательное и постельное белье, предметы домашнего обихода, детские горшки, мебель и др. Возможна ретроинвазия, когда яйца проникают обратно в толстую кишку и там происходит процесс их созревания.

Прикрепляясь к стенкам толстой кишки, острицы травмируют ее, находясь в периаанальных складках, яйца и продукты жизнедеятельности остриц вызывают интенсивный зуд периаанальной области. Иногда острицы погружаются в толщу слизистой толстой кишки и формируют гранулемы. Перемещаясь по толстой кишке, острицы достигают червеобразного отростка и могут вызывать аппендикулярные боли. У девочек, мигрируя в область промежности и далее в половые пути, острицы вызывают вагиниты и эндометриты.

Взрослые, как правило, переносят энтеробиоз субклинически или бессимптомно. Более ярко клиническая картина проявляется у детей. Самой частой жалобой является зуд в области заднего прохода, наиболее интенсивный в ночное время. При множественных инвазиях зуд становится постоянным, изнуряющим. Травматизация кожи и слизистой в периаанальной области способствует развитию дерматитов, пиодермии, сфинктерита, парапроктита. Появляются жалобы на боль в животе, метеоризм, тошноту, рвоту, нарушения стула (тенденция к запорам или диарее).

Методом выбора для обнаружения яиц остриц является соскоб с периаанальных складок с помощью тампона, шпателя, липкой ленты или метод отпечатка с применением стеклянных глазных палочек с клеевым слоем по Рабиновичу. Иногда взрослых гельминтов можно обнаружить на поверхности каловых масс.

Препаратами выбора для этиотропного лечения энтеробиоза являются албендазол (взрослым 400 мг однократно, детям от 2 лет 5 мг/кг массы тела однократно), мебендазол (10 мг/кг массы тела однократно), карбендазим (10 мг/кг массы тела в 3 приема 1 день). Курс повторяют через 2 нед. Очень важно дегельминтизацию проводить всем членам семьи одновременно. Перед лечением (в 1 и 2-й курсы дегельминтизации) проводят влажную уборку всех поверхностей помещения, больным необходимо вымыться, надеть чистое нижнее белье, плотно облегающее тело, утром сменить постельное и нательное белье.

Из других геогельминтозов, регистрируемых на территории России, как наиболее часто встречаемые можно вы-

делять аскаридоз, токсокароз, трихоцефалез, стронгилоидоз, анкилостомидозы. Из этой группы гельминтозов наиболее распространен аскаридоз, на его долю приходится 90,2% случаев. Второе место занимает токсокароз – 8,7%, трихоцефалез – 1%, стронгилоидоз и анкилостомидозы занимают 0,1% от общей заболеваемости геогельминтозами [11].

**Аскаридоз** – один из наиболее распространенных гельминтозов в человеческой популяции. Он занимает второе место после энтеробиоза и регистрируется повсеместно на всем земном шаре за исключением Арктики, Антарктики, жарких пустынь и высокогорья. В мире аскаридозом заражены более 1 млрд человек. Более 100 тыс. человек ежегодно гибнут от аскаридоза и его осложнений.

В центральных областях России максимум заражения аскаридозом отмечается с апреля по октябрь, в регионах с теплым влажным климатом заражение возможно круглогодично.

Ежегодно в России регистрируется до 30 тыс. новых случаев аскаридоза. Прослеживается тенденция к снижению заболеваемости. Так, в 2015 г. зарегистрировано 24 115 случаев аскаридоза (16,15 на 100 тыс. населения), в 2014 г. – 26 864 случая (18,42). Среди заболевших в 2015 г. около 67% составили дети до 14 лет – 16 068 (66,67 на 100 тыс. детского населения). Максимальная заболеваемость наблюдалась в возрастной группе от 3 до 6 лет (117,40 на 100 тыс. возрастной группы).

Наиболее неблагоприятная по аскаридозу ситуация сложилась в Республике Дагестан, где заболеваемость составляет 250,5 на 100 тыс. населения. Там же было зарегистрировано максимальное число случаев аскаридоза у детей до 1 года (86 случаев в 2015 г.). Кроме того, неблагоприятными по аскаридозу регионами в РФ являются Псковская (заболеваемость 229,9 на 100 тыс. населения), Тверская (229,7), Смоленская области (175,3) [11].

Чаще всего (более 50% случаев) заражение аскаридозом происходит при употреблении плохо промытых ягод, фруктов, овощей и зелени, в 30% случаев – при работе на приусадебных участках. Около 5% случаев заражения регистрируют после посещения регионов ближнего и дальнего зарубежья.

Возбудителем аскаридоза является *Ascaris lumbricoides*, раздельнополая нематода. Длина самца составляет 15–20 см, самки – до 40 см. Половозрелые аскариды паразитируют в тонкой кишке человека. Оплодотворенная самка за сутки откладывает до 240 тыс. яиц, которые с фекалиями выделяются в окружающую среду. Дальнейшее созревание яиц происходит в почве в течение 2–3 нед при температуре от 12 до 36°C. По истечении этого периода в яйце аскариды формируется инвазионная личинка.

Источником инфекции при аскаридозе является больной аскаридозом человек. Заражение происходит при проглатывании яиц аскариды с инвазионными личинками, которыми обсеменены овощи, фрукты, ягоды, зелень, а также грязные руки.

С момента попадания инвазионной личинки в организм человека начинается ее миграционная стадия, которая длится до 2 нед. За этот период личинки аскариды, освободившись от оболочек яйца, проникают через стенку тонкой кишки в вены кишечника и с током крови заносятся сначала в печень, а затем в легкие. Основное повреждающее действие аскарид в этой фазе обусловлено сенсibilизацией организма продуктами жизнедеятельности паразита. Клинически это проявляется повышением температуры тела, слабостью, недомоганием. Нередко появляются уртикарная экзантема и другие аллергические реакции вплоть до отека Квинке. Возможны приступы удушья, боль в грудной клетке, одышка в покое, боль в животе, диарея. Одним из частых проявлений аскаридоза является кашель со слизистой или слизисто-гноющей мокротой,

иногда с прожилками крови. При невысокой интенсивности инвазии стадия может клинически не проявляться или протекать лишь со слабостью и легким недомоганием.

После прохождения личинки из альвеол через воздухоносные пути в ротоглотку аскариды со слюной и пищей заглатываются и вновь попадают в тонкую кишку человека. С этого момента начинается кишечная фаза аскаридоза, клинически проявляющаяся снижением аппетита, тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе. Нередко и эта фаза протекает субклинически или бессимптомно.

Как правило, аскаридоз протекает благоприятно и заканчивается выздоровлением при отсутствии повторного заражения в течение 9–12 мес, учитывая, что продолжительность жизни аскариды – около 1 года.

При неблагоприятном течении аскаридоза в кишечной фазе развиваются осложнения, связанные, с одной стороны, с большой подвижностью аскарид (развитие кишечной непроходимости, перфорации, обтурация желчевыводящих путей, асфиксия, легочное кровотечение), с другой – с присоединением бактериальных осложнений (гнойный холангит, абсцессы печени и брюшной полости, пневмония, гнойный плеврит, сепсис).

В детском возрасте наиболее часто аскаридоз устанавливается при госпитализации ребенка с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция», обструктивный бронхит, аллергические реакции. Часто диагноз ставят при диспансеризации или при самостоятельном обращении больных с жалобами на отхождение гельминтов.

Одним из основных методов подтверждения диагноза является копрологическое исследование с обнаружением яиц аскарид в фекалиях. Возможна микроскопия мокроты, лаважной жидкости, дуоденального содержимого. Кроме того, используют серологическое исследование крови (иммуноферментный анализ – ИФА, реакция латекс-агглютинации – РЛА).

Основными препаратами для лечения аскаридоза являются мебендазол (для взрослых и детей старше 2 лет – внутрь по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней) и албендазол (для взрослых – однократно 400 мг после еды, для детей старше 3 лет – 10 мг на кг массы тела в 2 приема в течение 1–3 дней).

**Токсокароз** является вторым по распространенности на территории РФ геогельминтозом. В 2015 г. было зарегистрировано 2507 случаев токсокароза. Заболеваемость этим гельминтозом составляет 1,72 на 100 тыс. населения. Среди болеющих токсокарозом дети до 14 лет составляют до 37%. Городские жители болеют чаще, чем сельские, – 57% и 43% случаев соответственно. Однако точных данных по заболеваемости токсокарозом нет, так как в некоторых регионах РФ не отработана диагностика токсокароза, и в связи с этим данное заболевание в ряде республик и областей не регистрируется [11]. Учитывая, что распространенность токсокароза собак в некоторых регионах колеблется от 40–50 до 100%, данные статистики могут быть значительно занижены.

Токсокароз вызывается личиночной стадией гельминта собаки *Toxosara canis*. Заражение происходит через загрязненную фекалиями собак почву. Очень большое значение придается геофактору как фактору риска токсокароза, особенно у детей. Факторами передачи могут служить овощи, фрукты, зелень, вода, контаминированные яйцами токсокар. В распространении гельминтоза доказана роль тараканов.

Яйца токсокар попадают через рот в желудок, а затем в тонкую кишку, где происходит инкапсуляция личинки. Через слизистую оболочку тонкой кишки личинки попадают в систему воротной вены и мигрируют по организму, оседая в разных органах и тканях. Вокруг личинки формируются воспалительный инфильтрат и гранулема. Антигены живых и погибших личинок вызывают выраженный

сенсibilизирующий эффект и аллергизацию. В организме человека личинки могут жить до 10 лет.

С учетом клинической картины выделяют несколько форм токсокароза: висцеральный токсокароз с поражением дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, миокарда; токсокароз центральной нервной системы; токсокароз мышц; токсокароз кожи; токсокароз глаз; диссеминированный токсокароз.

Клиническая картина токсокароза крайне разнообразна, но, как правило, у всех больных в острый период наблюдаются повышение температуры тела, легочный синдром, гепатомегалия, генерализованная лимфаденопатия, абдоминальный синдром, эритематозная или уртикарная экзантема, эозинофилия периферической крови.

При неблагоприятном течении токсокароза, а также при множественной инвазии развиваются выраженные поражения центральной нервной системы, миокарда, что является причиной гибели больных. Токсокароз глаз нередко приводит к развитию слепоты.

Пожизненный паразитологический диагноз возможен крайне редко, когда удастся выполнить биопсию и исследовать полученный материал. Проводится серодиагностика (ИФА). Как правило, заподозрить токсокароз удается при наличии длительной эозинофилии крови и эпидемиологического анамнеза.

На сегодняшний день эффективного средства терапии токсокароза в России не существует. Одним из препаратов выбора является диэтилкарбамазин, который в РФ зарегистрирован, но в аптечную сеть не поступает. Его следует назначать в дозе 3–4 мг/кг массы тела в сутки в течение 21 дня. Для этиотропной терапии используют албендазол в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 14 дней или мебендазол 200–300 мг препарата в сутки в 2–3 приема в течение 10–15 дней (терапию мебендазолом проводят 2 курсами с перерывом в 14 дней).

**Трихоцефалез** – антропонозный геогельминтоз, склонен к хроническому течению и преимущественному поражению ЖКТ. Трихоцефалез не имеет значительного распространения на территории РФ вследствие неблагоприятных климатических условий для развития возбудителя. Однако в мире ежегодно регистрируется до 600 млн случаев трихоцефалеза, 10 тыс. из которых заканчиваются летально.

В 2015 г. в России было зарегистрировано 206 случаев трихоцефалеза (0,14 на 100 тыс. населения), из них 133 случая (65%) – среди детей до 14 лет. Среди сельского населения больных трихоцефалезом больше, чем среди городских жителей, – 66% и 34% соответственно. Самым неблагополучным по трихоцефалезу регионом в РФ является Республика Дагестан. Там зарегистрировано 65% всех случаев трихоцефалеза в России, а заболеваемость на 100 тыс. населения составляет 4,47 [11].

Трихоцефалез вызывает *Trichocephalus trichiurus* (власоглав), небольшая нематода до 45 мм в длину. Это разнополый гельминт, паразитирующий в толстой, чаще в слепой кишке. Половозрелая самка откладывает в сутки до 3500 яиц, которые с фекалиями попадают в окружающую среду. В почве яйца находятся при определенной температуре до 25 дней, после чего приобретают инвазионные свойства. При употреблении в пищу плохо промытых овощей, фруктов и зелени, контаминированных личинками власоглава, паразит проникает в тонкую кишку, где личинка освобождается от оболочек яйца и в течение нескольких дней перемещается в толстую кишку. В течение 3 мес личинка достигает половозрелой стадии, и взрослая особь начинает откладывать яйца. Миграционная стадия у власоглава отсутствует. Продолжительность жизни паразита в организме человека достигает 5 лет.

Клиническая картина при трихоцефалезе в первую очередь обусловлена травматизацией толстой кишки гель-

минтом. Своим тонким концом власоглав повреждает не только слизистый и подслизистый слои толстой кишки, но и доходит до мышечной оболочки, формируя эрозии и язвы толстой кишки. Кроме того, власоглав является факультативным гематофагом и при множественной инвазии может служить причиной гипохромной анемии. Сенсибилизация организма не имеет большого значения при трихоцефалезе, однако продукты жизнедеятельности паразита играют определенную роль в развитии диареи.

У большинства больных клинических проявлений болезни нет или они очень слабо выражены. В некоторых случаях больные жалуются на слюнотечение, снижение аппетита, подташнивание, метеоризм, диарею. При массивных инвазиях появляются интенсивная боль в животе, тенезмы, частый жидкий стул с примесью крови, развитие анемии, кахексии. В жарких странах нередко совместная инвазия с амебиазом приводит к тяжелому течению амебиаза и развитию кишечных осложнений. Описаны случаи трихоцефалеза как фактора риска аппендицита.

Для диагностики трихоцефалеза используют копроовоскопию. Взрослых гельминтов можно обнаружить при проведении фиброколоноскопии.

Этиотропными препаратами для лечения трихоцефалеза являются мебендазол (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней) и албендазол (400 мг раз в сутки в течение 3 дней).

**Стронгилоидоз** – геогельминтоз, протекающий с выраженными аллергическими проявлениями и поражением ЖКТ. Как правило, тяжело переносят заболевание лица с иммунодефицитом [25]. На территории РФ официально регистрируется около 20 случаев стронгилоидоза в год [11].

Вызывается заболевание *Strongyloides stercoralis*, мелкой раздельнополой нематодой длиной до 2 мм. Цикл развития паразита сложный, выделяют стадии свободноживущей и паразитирующей взрослой особи, яйца, рабдитовидной и филариевидной личинки (инвазионная стадия). Возможны 3 варианта развития гельминта: в 1-м случае половозрелые особи паразитируют в организме человека, личинки развиваются в окружающей среде; при 2-м варианте размножение и развитие гельминта проходят в окружающей среде без участия человека; при 3-м варианте и половозрелые особи, и личинки находятся в организме хозяина, где происходит полный цикл развития и размножения паразита.

В организме человека половозрелые особи находятся в верхних отделах тонкой кишки, чаще в либеркюновых криптах, желчных и панкреатических протоках, где самки откладывают до 40 яиц в сутки. В тонкой кишке из яиц выходят рабдитовидные личинки, которые с фекалиями выделяются во внешнюю среду. При благоприятных условиях окружающей среды рабдитовидные личинки дают начало половозрелым особям и развитие стронгилоид происходит без участия человека. При неблагоприятных условиях внешней среды рабдитовидная личинка в течение 4 дней превращается в филариевидную личинку, которая, самостоятельно перемещаясь в почве, ищет организм хозяина для паразитирования. Человек заражается перкутанно (при активном внедрении личинки через кожу) или алиментарно, съедая плохо промытые овощи, фрукты, зелень, контаминированные личинками. Возможен водный путь заражения и половой (у гомосексуалистов). В организме хозяина филариевидная личинка, проходя стадию миграции (подобно аскаридам), развивается до половозрелой особи.

При 3-м варианте паразитирования, если рабдитовидная личинка не смогла попасть в окружающую среду в течение 24 ч (тенденция к запорам, дивертикулярная болезнь, долихосигма), она трансформируется в инвазионную (филариевидную) личинку, которая сразу же внедряется в стенку кишки и начинает миграционную стадию. Таким образом, происходит аутоинвазия, что об-

ясняет многолетнее течение стронгилоидоза и высокую интенсивность инвазии.

В клинической картине выделяют раннюю стадию болезни, связанную с миграцией личинок, и хроническую стадию, связанную с поражением ЖКТ. В ранней стадии болезни повышается температура тела до 38–39°C, больные жалуются на слабость, головокружение, появляется аллергическая экзантема, нередко на коже, где проникли личинки, появляется зудящая сыпь. Присоединяются кашель со слизистой, слизисто-гнойной мокротой, иногда с прожилками крови, одышка, боль в грудной клетке. На рентгенограммах органов грудной клетки выявляются «летучие» эозинофильные инфильтраты в легких. Данная симптоматика продолжается в течение 2–3 нед, после чего появляются симптомы поражения ЖКТ. Больные жалуются на боль в животе разной интенсивности, нарушение стула (диарею или склонность к запорам), тошноту, рвоту, снижение аппетита, развивается гепатоспленомегалия. В клиническом анализе крови наблюдаются лейкоцитоз, повышение СОЭ, эозинофилия может достигать 60%. Через 2–3 мес клинические проявления угасают и заболевание переходит в хроническую стадию, для которой характерен полиморфизм поражений внутренних органов, однако преобладают симптомы поражения ЖКТ.

При хронической стадии выделяют несколько вариантов течения болезни: желудочно-кишечная форма, нервно-аллергическая форма, поражение органов дыхания и смешанная форма.

У лиц с иммунодефицитом развивается множественная инвазия с тяжелым поражением легких, печени, сердца, ЖКТ, центральной нервной системы. Возможны выраженные эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с перфорациями и развитием перитонита, развитие панкреатита, дистрофии печени, тромбозы сосудов головного мозга с быстрой гибелью больного.

Диагностируют стронгилоидоз путем выявления личинок в фекалиях или дуоденальном содержимом с использованием специальных методов (Бермана и его модификаций).

С целью этиотропной терапии применяют албендазол в дозе 400 мг 2 раза в сутки 3–5 дней. Возможен прием мебендазола в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема в течение 3–5 дней или карбендацима в тех же дозировках (10 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема в течение 3–5 дней).

В структуре паразитарных болезней биогельминтозы на территории РФ занимают около 13,6%. Ведущая роль принадлежит описторхозу (79,3%) и дифиллоботриозу (17,4%) [1]. Заражение этими гельминтозами происходит при употреблении в пищу термически необработанной рыбы разных сортов.

**Описторхоз** является социально значимой проблемой для России, так как 2/3 мирового ареала возбудителя приходится на территорию нашей страны. Кроме того, за последние 20 лет происходит увеличение числа регионов РФ, где регистрируется описторхоз с включением в эпидемический процесс человека как источника инвазии. Местные случаи описторхоза зарегистрированы в 27 регионах РФ. Ежегодно в России выявляется до 30 тыс. случаев описторхоза, при этом наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются в Ханты-Мансийском (375,4 на 100 тыс. населения) и Ямало-Ненецком автономных округах (162,08). Высокая заболеваемость наблюдается в Томской (145,2 на 100 тыс. населения), Новосибирской (143,4), Тюменской (106,9), Омской (82,08), Курганской (63,2), Кемеровской областях (49,72), Красноярском (44,93) и Алтайском краях (33,13) [15].

Сложная ситуация по описторхозу обусловлена многими факторами. Не всем выявленным инвазированным проводится дегельминтизация. Например, из состоящих на диспансерном учете больных описторхозом в Ханты-

Мансийском автономном округе не прошли лечения до 90%. В результате в стране происходит накопление числа инвазированных лиц. Интенсивная миграция населения, нерегулируемый завоз рыбной продукции семейства карповых (язь, сибирский елец, линь, плотва, чебак, лещ, красноперка, сазан, карп, усач, густера, подуст, уклей, голец, жерех, серебряный и золотой караси, чехонь) обуславливают ухудшение эпидемиологической ситуации по описторхозу как в Западной Сибири, так и в целом в РФ. Кроме того, существует ряд проблем на предприятиях, занятых переработкой рыбы: недостаток производственных мощностей низкотемпературных камер, несоблюдение технологического режима обеззараживания рыбы от личинок описторхоза, что поддерживает распространение описторхоза.

Возбудителем описторхоза является *Opisthorchis felinus*, трематода длиной до 8–14 мм. У описторха сложный цикл развития со сменой двух промежуточных хозяев. В организме основных хозяев (человек, плотоядные млекопитающие) половозрелый гельминт паразитирует в желчном пузыре и желчевыводящих путях, откуда яйца гельминта вместе с желчью попадают в кишечник, а затем с фекалиями во внешнюю среду. Дальнейшее развитие описторхов происходит в водоемах, где яйца заглатываются первым промежуточным хозяином – моллюском рода *Codiella*. Из моллюска выходят церкарии, которые проникают в мышцы рыб семейства карповых – второго промежуточного хозяина, через 6 нед превращаясь в инвазионные метацеркарии. Человек заражается, поедая сырую и недостаточно термически обработанную рыбу. Кроме человека окончательными хозяевами *Opisthorchis felinus* могут быть кошка, собака, лисица, песец, росомаха, домашняя свинья и др. В организме окончательного хозяина через 2–4 нед после заражения гельминты достигают половозрелой стадии и после оплодотворения начинают выделять яйца. Яйца сохраняют свою жизнеспособность в окружающей среде в течение 1 года. В организме человека описторх может жить до 25 лет.

В патогенезе описторхоза выделяют две фазы – раннюю (острую) и позднюю (хроническую). В острой фазе преобладают токсико-аллергические реакции, связанные с ответом организма на выделение продуктов жизнедеятельности гельминта. В хронической стадии аллергические проявления сохраняются, но они не выражены, на первый план выступают изменения, обусловленные травматизацией описторхами желчного пузыря и желчевыводящих путей. Формируются холангиты, перихолангиты, впоследствии развиваются фиброз печени, панкреатит, гастродуоденит. Выраженные пролиферативные процессы при совместном действии экзогенных канцерогенов нередко приводят к развитию холангиокарциномы.

Клинически выраженный описторхоз, как правило, наблюдается у приезжих неиммунных лиц [10]. Повышается температура тела до фебрильных цифр, появляются боль в правом подреберье, миалгии, артралгии, аллергическая экзантема, гепатоспленомегалия. В клиническом анализе крови – лейкоцитоз с эозинофилией. Острая фаза может длиться от 2 нед до 2 мес, затем проявления болезни стихают и болезнь переходит в хроническую стадию.

У коренных жителей эндемичных по описторхозу регионов острая фаза протекает латентно или субклинически. Развившиеся при хронической стадии поражения желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы, желудка могут сохраняться на протяжении всей жизни даже после успешно проведенной дегельминтизации, поэтому многие авторы выделяют резидуальную фазу болезни.

Течение болезни чаще всего доброкачественное. Летальные исходы редки и связаны с развитием холангиокарциномы или гнойных осложнений (гнойный холецистит, холангит, панкреатит, перитонит).

Наиболее достоверный метод диагностики описторхоза – микроскопическое исследование желчи. Копроовоскопия неэффективна в острую фазу болезни, так как описторхи начинают выделять яйца лишь через 4 нед после инвазии, однако по истечении месяца болезни исследование фекалий на наличие яиц описторха применяют наиболее часто. Используют серологические методы диагностики (ИФА) для определения специфических антител.

Препаратом выбора для лечения описторхоза является празиквантел (Азинокс) в суточной дозе 75 мг/кг массы тела в 3 приема. Эффективность курса свыше 90%.

**Диффилоботриоз** регистрируется повсеместно в Северном полушарии: в странах Северной Европы, США, Канады. В России наиболее неблагоприятная ситуация по диффилоботриозу наблюдается в республиках Саха (137,16 на 100 тыс. населения), Хакасия (103,56), Ямало-Ненецком автономном округе (54,83), Красноярском крае (40,79), республиках Коми (20,96), Бурятия (15,78), Астраханской области (6,87) [15, 16]. Источником заражения диффилоботриозом для человека являются не только рыбы, обитающие в пресноводных водоемах (щука, окунь, ерш, налим и др.), но и морские рыбы, которые нерестятся в пресноводных реках (тихоокеанский лосось, горбуша, кета и др.).

Возбудитель диффилоботриоза – широкий лентец *Diphyllobothrium latum*, цестода, достигающая в длину 10 м. Цикл жизни лентеца сложный и включает смену трех хозяев: основного и двух промежуточных. Из организма основного хозяина с фекалиями яйца лентеца попадают в окружающую среду, где могут сохранять свою жизнеспособность в течение 30 дней. Но развитие яиц происходит только в воде, где они заглатываются первым промежуточным хозяином – рачком-циклопом. Рачков поедают вторые дополнительные хозяева – хищная речная или проходная лососевая рыба. Личинки широкого лентеца мигрируют в мышцы, печень, икру и другие органы рыбы, где переходят в инвазионную для человека стадию. Основными хозяевами для *Diphyllobothrium latum* являются человек и животные, питающиеся рыбой (кошка, собака, лисица, медведь, свинья). Продолжительность жизни гельминта в организме основного хозяина составляет до 20 лет.

В организме человека лентец прикрепляется к стенке тонкой кишки, травмирует ее, вызывает атрофию и некрозы. При массивной инвазии может развиться непроходимость. Одной из особенностей диффилоботриоза является формирование  $V_{12}$ -дефицитной анемии. Ее развитие связано с нарушением связывания витамина  $V_{12}$  и гастромукопротеина из-за действия токсина гельминта (специфического белкового компонента). Учитывая многолетнюю длительность инвазии,  $V_{12}$ -дефицитная анемия может приобретать тяжелый характер и сопровождаться нарушениями периферической нервной системы и спинного мозга.

Очень часто клиническая картина диффилоботриоза малосимптомна и длительное время инвазия не сопровождается нарушениями в состоянии больного. Однако больные могут видеть фрагменты гельминта в каловых массах. При клинически выраженном течении возможны боль в животе, гиперсаливация, тошнота. Аппетит повышается, но при этом больные худеют, снижается работоспособность. При развитии  $V_{12}$ -дефицитной анемии одним из первых признаков является глоссит, сопровождающийся чувством жжения языка. Появляются воспалительные изменения десен, слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода. Возможна гепатоспленомегалия. При длительной инвазии развиваются неврологические нарушения: парестезии, онемение, неустойчивость походки, спастические реакции, гиперрефлексия, нарушения психики (раздражительность, депрессивные состояния). В клиническом анализе крови выявляется мегалобластный тип кроветворения, анизо-, пойкилоцитоз, определяются кольца Кебота, тельца Жоли, развиваются тромбоцитопения, нейтропения, ретикулоцитопения.

Диагностика диффилоботриоза основывается на копроовоскопии или исследовании стробил гельминта, выделенных с фекалиями.

Специфическую терапию проводят препаратом празиквантел (Азинокс) однократно в дозе 15 мг/кг массы тела. Другим этиотропным препаратом является никлозамид, который принимают в дозе 2 г на ночь. При возобновлении отхождения стробил гельминта курс дегельминтизации повторяют.

На долю биогельминтозов, передающихся через мясо пораженных животных, приходится менее 4%. В этой группе гельминтозов наиболее часто встречаются на территории России тениаринхоз, тениоз и цистицеркоз, трихинеллез.

**Тениаринхоз** распространен повсеместно, но наибольшую проблему представляет в районах, занимающихся животноводством, а также у народностей, традиционно употребляющих в пищу недостаточно термически обработанное мясо. Тениаринхоз распространен в Юго-Восточной Азии, Африке, Южной Америке. В РФ эндемичными регионами являются Ямало-Ненецкий автономный округ (заболеваемость 1,44 на 100 тыс. населения), Карачаево-Черкесская Республика (0,63), Чеченская Республика (0,46), Республика Калмыкия (0,35), Астраханская область (0,3) [14].

Тениаринхоз – биогельминтоз из группы цестодозов, вызывается *Taeniarynchus saginatus* (бычьим цепнем). Гельминт в длину может достигать до 12 м. Цикл его развития включает смену двух хозяев – основного и промежуточного. Человек для бычьего цепня является единственным окончательным хозяином. Промежуточными хозяевами являются бык, буйвол, зебу, yak, северный олень, домашний крупный рогатый скот. Находясь в кишечнике основного хозяина (человека), отрываясь от стробилы, зрелые членики с онкосферами выделяются в окружающую среду, активно покидая кишечник человека или выделяясь с фекалиями. В окружающей среде через корм, загрязненный фекалиями больного человека, яйца паразита попадают в кишечник промежуточного хозяина, где личинка развивается до инвазионной стадии (финны). У северных оленей финны образуются только в полушариях мозга и мозжечке. В организме промежуточного хозяина финна может сохранять жизнеспособность до 3 лет. Дальнейшее развитие до половозрелого гельминта происходит только в организме человека. Финны попадают в организм человека при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной говядины. В случае с северным оленем заражение финнами происходит при употреблении в пищу термически необработанного мозга животного. В кишечнике человека финны превращаются в половозрелого гельминта в течение 2,5–3 мес, удлиняя свое тело в сутки до 7–10 см. В организме человека гельминт может паразитировать до 20 лет.

Чаще всего в организме человека происходит развитие единственной особи гельминта, но в эндемичных зонах может возникать множественная инвазия.

Прикрепляясь мощными присосками к слизистой тонкой кишки, гельминт вызывает механическое повреждение – некроз и атрофию участков слизистой. Повреждающим является «гофрированное» расположение гельминта внутри кишечника, это ведет к распиранию стенок кишки и возникновению висцеро-висцеральных патологических рефлексов. Отделившиеся членики, перемещаясь в просвете кишки, могут вызывать болевой синдром при прохождении через баугиниеву заслонку. Членики способны проникать в червеобразный отросток, общий желчный и панкреатический протоки, вызывая воспаление в этих органах. В редких случаях описаны перфорация кишки и развитие кишечной непроходимости.

При тениаринхозе в остром периоде нередко аллергические проявления, при хроническом течении болезни ха-

рактерно развитие иммуносупрессии. Учитывая, что бычий цепень не имеет собственной пищеварительной системы и абсорбирует питательные вещества из просвета тонкой кишки поверхностью своего тела, в организме человека снижаются уровень незаменимых аминокислот и содержание альбуминов, нарушаются липидный обмен и баланс витаминов.

В большинстве случаев тениаринхоз протекает бессимптомно. У некоторых больных болезнь протекает только с субъективными ощущениями отхождения члеников из анального отверстия.

У части больных наблюдаются гиперсаливация, метеоризм, изжога, привкус во рту, ощущение распирания и боль в животе, нарушение пристрастий в еде, диарея, булимия, быстрое насыщение едой. Часть больных предъявляют жалобы на головокружения, головную боль, нарушение сна, обмороки, судорожные состояния.

При осложненном течении развивается клиника аппендицита, холангита, перфорации кишки или кишечной непроходимости.

Для диагностики тениаринхоза используют метод периаанального соскоба, который направлен на обнаружение зрелых члеников. При внезапном обследовании эффективность его приближается к 90%. Также проводят копроовоскопическое исследование фекалий, однако эффективность метода не превышает 70%.

Лечение тениаринхоза проводят препаратом празиквантел (Азинокс) в дозе 20–25 мг на 1 кг массы тела в сутки однократно. Возможен повторный прием той же дозы через 10–12 дней. Эффективность лечения составляет 95%. Также используют никлозамид. Препарат в дозе 2–3 г пьют перед сном. За 10–15 мин до приема препарата рекомендуется выпить до 2 г пищевой соды. Утром натощак (за 2–3 ч до еды) выпивают еще 1 г препарата. Через 5 ч после приема никлозамида необходимо выпить слабительное. Эффективность лечения не превышает 70%, а порой достигает всего 45%.

**Тениоз** – биогельминтоз, тесно связанный со свиноводством. В РФ заболеваемость тениозом достигает 0,05 на 100 тыс. населения и, как правило, не превышает 50 случаев в год. Случаи тениоза регистрировались в Республике Хакасия (заболеваемость 1,13 на 100 тыс. населения), Красноярском крае (0,14), Оренбургской области (0,25) [14].

Возбудитель тениоза – свиной цепень, *Taenia solium*, длина взрослого гельминта достигает 4 м. Выделяясь с фекалиями окончательного хозяина – человека, яйца обсеменяют почву и попадают в организм промежуточных хозяев (свиньи, реже собаки, кошки), где проходят личиночную стадию. Личинка высвобождается из яйца, с током крови разносится по органам и тканям и в течение 60–70 дней превращается в цистицерк (финну) размерами до 8–15 мм. В организме промежуточных хозяев цистицерки живут до 5 лет. Человек заражается, поедая термически необработанное мясо с находящимися в нем финнами.

Патогенез и клиническая картина тениоза при неосложненном течении схожи с таковыми при тениаринхозе. Однако ввиду неподвижности члеников свиного цепня жалоб на отхождение члеников из анального отверстия больные не предъявляют.

Человек, будучи окончательным хозяином при тениозе, может выступать и промежуточным хозяином. При нарушении перистальтики зрелые членики забрасываются из тонкой и двенадцатиперстной кишки в желудок, таким образом происходит аутоинвазия онкосферами и развивается грозный вариант инвазии личиночной стадии *Taenia solium* – цистицеркоз.

**При цистицеркозе** возбудителем является *Cysticercus cellulosae*, личиночная стадия *Taenia solium*. Заражение человека происходит при заглатывании онкосфер или путем аутоинвазии. Цистицерки выявляются в подкожной клет-



чатке, головном и спинном мозге, глазах, мышцах, сердечной мышце, печени, легких, брюшине и других органах. Повреждающий механизм связан с развитием воспалительных реакций и дегенеративных изменений вокруг личинок, а также с эффектом сдавления окружающих тканей. Наиболее тяжелые последствия имеет цистицеркоз головного мозга и глаз.

Клиническая картина зависит от локализации паразита и интенсивности инвазии. Цистицеркоз мышц и подкожной клетчатки, как правило, протекает бессимптомно и определяется как твердые узелки в тканях. Цистицеркоз головного мозга имеет крайне разнообразную симптоматику, которая зависит от локализации очага поражения [23].

Цистицеркоз глаз приводит к снижению зрения, а в последующем и к развитию слепоты, возможно формирование экзофтальма при локализации цистицерка в глазнице.

Цистицеркоз сердца при локализации паразита в области предсердно-желудочкового пучка ведет к развитию нарушений ритма.

Для диагностики цистицеркоза проводят биопсию узлов подкожной клетчатки и мышц. Используют рентгенологическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. При развитии поражения головного мозга исследуют ликвор, где выявляют плеоцитоз эозинофильного и лимфоцитарного характера, увеличение содержания белка. Проводят серологическое исследование крови (ИФА). При цистицеркозе глаз используют прямую офтальмоскопию и биомикроскопию, при проведении которых можно увидеть движения паразита.

Лечение цистицеркоза проводят празиквантелом в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема в течение 14 дней. Другим этиотропным препаратом является албендазол, его используют в дозе 400 мг 2 раза в сутки курсом 28 дней. Рекомендуются проведение 3 курсов химиотерапии албендазолом с перерывами между курсами по 14 дней.

**Трихинеллез** – гельминтоз, протекающий с яркой клинической картиной поражения мышечной ткани и выраженными аллергическими реакциями. Это природно-очаговый биогельминтоз. Распространен повсеместно, за исключением Австралии. В России наиболее высокая заболеваемость отмечается в Республике Бурятия (0,72 на 100 тыс. населения). Также заболевание регистрируется в Алтайском, Красноярском, Пермском, Приморском краях, Амурской, Владимирской, Кемеровской, Липецкой, Новосибирской, Нижегородской, Томской областях [14], а также в Москве [7]. Наиболее частым фактором передачи, в 45% случаев, является мясо домашних животных (свинина). В 30% случаев происходит передача трихинелл с мясом диких животных (медвежатина, барсук, кабан). В 27% по данным Роспотребнадзора фактором передачи является мясо диких собак. В целом заболеваемость в РФ трихинеллезом не превышает 0,02 на 100 тыс. населения [14].

Трихинеллез вызывается *Trichinella spiralis*, небольшой нематодой: взрослая особь размерами до 4 мм, размеры личинки не превышают 1 мм. Более 100 видов млекопитающих могут быть хозяевами трихинелл. При этом один и тот же организм служит для трихинеллы промежуточным и основным хозяином. В организм нового хозяина трихинеллы попадают с мясом животного, в котором находятся живые инкапсулированные личинки. Капсула личинки растворяется под действием желудочных ферментов, и в течение часа личинка активно внедряется в слизистую оболочку тонкой кишки. Здесь происходит созревание личинок в половозрелые особи, и через 4–7 дней самка трихинеллы начинает производить личинки. За время репродуктивного периода, который длится до 30 дней, одна самка может произвести до 2 тыс. личинок. Далее личинки с током крови разносятся по всему организму, но дальнейшее их развитие происходит только в поперечно-полосатой мускулатуре. Через 3 нед после заражения личинки становятся ин-

вазионными и приобретают характерную спиралевидную форму. Через месяц после заражения вокруг личинки создается фибринозная капсула, а через 6 мес капсула начинает обызвестляться. В такой капсуле личинка сохраняет жизнеспособность и инвазионные свойства более 10 лет. Обызвестленные личинки трихинелл в мясе животных приобретают чрезвычайную устойчивость к воздействию внешних факторов: они устойчивы к солению, копчению, замораживанию. В куске мяса толщиной 10 см личинки сохраняют жизнеспособность в течение 2 ч варки [14, 24].

В основе патогенеза болезни лежит сенсибилизация организма к продуктам жизнедеятельности и антигенам самих трихинелл. К концу 1-й недели болезни в стенке тонкой кишки, где паразитируют трихинеллы, начинаются воспалительные изменения катарально-геморрагического характера. При множественной инвазии изменения могут приобретать язвенно-некротический характер. После миграции личинок трихинелл в разные органы и ткани на 2-й неделе болезни развиваются выраженные аллергические реакции с явлениями васкулитов, коагуляционными нарушениями, отечным синдромом. Личинки трихинелл обнаруживаются не только в скелетной мускулатуре, но и в головном мозге, легких, сердечной мышце, почках. В паренхиматозных органах личинки гибнут, однако выраженные аллергические и воспалительные реакции ведут к тяжелым поражениям этих органов. Воспалительные процессы к началу 2-го месяца болезни сменяются на дистрофические, последствия которых исчезают в течение года. Из скелетных мышц наиболее часто поражаются межреберные, жевательные, глазодвигательные, мышцы языка, шеи, конечностей, диафрагма. При тяжелом течении болезни в 1 г мышечной ткани находят до 100 личинок трихинелл. В миокарде развивается выраженная воспалительная реакция с последующими дистрофическими изменениями, однако истинного образования капсул не происходит.

Первыми симптомами болезни являются боль в животе, тошнота, рвота, нарушение аппетита, диарея. Эти жалобы могут сохраняться от нескольких дней до 6 нед. С первых дней болезни присоединяется лихорадка, которая может длиться до 2 нед, а субфебрилитет сохраняется несколько месяцев. На 1–5-й день болезни появляется отечный синдром. Он проявляется конъюнктивитом, периорбитальным отеком, далее отек распространяется на лицо. При неблагоприятном течении болезни отек переходит на шею, туловище и конечности. Нередко на коже появляется сыпь, часто с геморрагическим компонентом.

На 2–4-й неделе болезни развиваются поражения сердца, легких, центральной и периферической нервной системы, которые могут являться причиной летального исхода.

Диагностика при групповых вспышках затруднений не представляет. Выявляют и исследуют источник заражения на наличие личинок трихинелл. Для подтверждения диагноза возможна биопсия дельтовидной или икроножной мышцы с последующей микроскопией. Серодиагностику используют на 3-й неделе болезни (ИФА, реакция непрямой гематглютинации – РНГА).

Препаратами выбора с целью этиотропной терапии являются албендазол и мебендазол. Албендазол назначают по 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Мебендазол – в дозе 10 мг/кг массы тела в 3 приема в течение 14 дней.

Эхинококкоз и альвеококкоз – биогельминтозы, встречающиеся на территории РФ, тесно связанные с пастбищным животноводством и охотничьим промыслом. Сочетание развитого сельского хозяйства и невысоких экономических возможностей, низкой санитарной культуры значительно повышает риск развития эхинококковой болезни среди людей и домашних животных.

**Эхинококкоз** – хронически протекающий биогельминтоз с формированием во внутренних органах, чаще печени, паразитарных кист разных размеров.

Ежегодно в РФ регистрируется свыше 500 случаев эхинококкоза, в 14,5% из них – эхинококкоз у детей. За последние 25 лет заболеваемость эхинококкозом возросла в 3 раза и составляет 0,33 на 100 тыс. населения. В ряде регионов уровень заболеваемости существенно превышает среднероссийские показатели. Так, в Чукотском округе заболеваемость превышает средние значения по России в 13,2 раза, Ямало-Ненецком округе – 9,3, в Карачаево-Черкесской Республике – 7,1, в Башкортостане – 4. В эндемичных зонах заболеваемость колеблется от 1,2 до 9 больных эхинококкозом на 100 тыс. населения. Ежегодно продолжают регистрироваться единичные летальные случаи эхинококкоза [12].

Возбудителем эхинококкоза является *Echinococcus granulosus*, небольшая цестода размерами от 2 до 11 мм. Яйца эхинококка выделяются во внешнюю среду с фекалиями окончательного хозяина (собака, волк, шакал и др.) и попадают с пищей в ЖКТ промежуточного хозяина (крупный рогатый скот, человек и др.).

В ЖКТ промежуточного хозяина оболочка яйца разрушается, личинки, вышедшие из яйца, проникают в слизистую кишки и с током крови по системе воротной вены достигают печени (до 70%) или через малый круг кровообращения попадают в легкие и другие органы и ткани. Личинка в органе превращается в ларвоцисту (кисту). Размеры кист варьируют, достигая до 5–20 см и более в диаметре. Возможно формирование нескольких кист в одном или разных органах. При гибели животного его поедает окончательный хозяин, кисты и их содержимое попадают в желудок хищника, из них в течение 24 ч развивается ленточная форма паразита. Так завершается цикл жизни эхинококка.

Основными патогенетическими факторами в развитии болезни являются сенсибилизация организма продуктами жизнедеятельности эхинококка и синдром сдавления органа, где растет киста. При разрыве кисты возможно развитие анафилактических реакций. Излитие содержимого кисты ведет к обсеменению близлежащих органов и развитию множественного эхинококкоза.

Течение эхинококкоза, как правило, многолетнее, со скудной неспецифической симптоматикой, нарастающей в течение длительного времени (от нескольких недель до нескольких лет). Наиболее часто у взрослых регистрируется эхинококкоз печени (более чем в 70% случаев), гораздо реже диагностируют внепеченочные кисты (около 15–17%) [6].

В клинической картине выделяют 3 стадии: доклиническую, когда рост кисты не приводит к появлению жалоб и симптомов болезни; неосложненную, характеризующуюся неспецифической симптоматикой в виде слабости, быстрой утомляемости, диспепсических расстройств, периодически возникающей головной боли, сыпи аллергического характера; и стадии осложнений, проявляющейся нагноением и/или разрывом эхинококковой кисты [17, 20].

Для диагностики эхинококкоза используют серологические методы (ИФА, РЛА, РНГА). Окончательный диагноз эхинококкоза ставят во время оперативного вмешательства при макро- и микроскопическом исследовании препаратов.

Основным методом лечения эхинококкоза является хирургическое удаление паразитарных кист [6]. После проведенного хирургического лечения проводится противорецидивная химиотерапия албендазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Рекомендуются проведение не менее 3 курсов химиотерапии с перерывами между курсами в 14 дней [22].

**Альвеолярный эхинококкоз (альвеококкоз)** – хронически протекающий гельминтоз, характеризующийся развитием кистозных образований в печени, склонный к инфильтративному росту и метастазированию.

С 2013 г ведется отдельный от эхинококкоза учет заболеваемости альвеококкозом. В период с 2013 по 2015 г. было зарегистрировано 174 случая альвеококкоза. Городские и сельские жители подвержены заболеванию в равных долях. Удельный вес женщин составляет 59%. Максимальное число случаев альвеококкоза регистрируется в Алтайском крае, Республике Башкортостан, Новосибирской, Кемеровской областях, Москве [12].

Возбудителем альвеококкоза является *Alveococcus multilocularis*, небольшая цестода длиной до 4 мм. Основные хозяева альвеококка – плотоядные животные (лисицы, песцы, кошки, собаки), промежуточные – грызуны и человек как биологический тупик. Источник инфекции для человека – основные хозяева, которые с фекалиями выделяют яйца альвеококка в окружающую среду. Заражение происходит при заносе яиц альвеококка в рот при охоте, обработке шкур и разделке туш убитых животных, употреблении в пищу лесных ягод и фруктов, обсемененных яйцами альвеококка. Цикл развития гельминта подобен циклу развития эхинококкоза. Личиночная форма в организме человека представляет собой мелкобугристую опухоль, состоящую из пузырьков. Морфологически это – очаг продуктивно-некротического воспаления. Особенностью личиночной формы альвеококка являются инфильтративный рост и способность к метастазированию, что ставит альвеококкоз практически в один ряд со злокачественными опухолями. Первично всегда поражается печень. Возможно метастазирование в лимфатические узлы, легкие, головной мозг, кости.

Для диагностики используют серологические методы (ИФА, РЛА, РНГА), но возможна отрицательная реакция, не исключающая наличие альвеококкоза у больного. Используют ПЦР-исследование.

При возможности проводят тотальное хирургическое удаление альвеококкового узла. Учитывая возможность метастазов в отдаленные органы, химиотерапия альвеококкоза является не радикальным, но желательным методом лечения. Химиотерапию проводят албендазолом в дозе 400 мг 2 раза в сутки курсами по 28 дней с перерывами в 14 дней. При невозможности хирургического лечения терапию албендазолом проводят пожизненно.

Несмотря на высокую пораженность гельминтозами, тяжелые осложнения, развивающиеся при глистных инвазиях, мы обладаем ограниченным количеством противопаразитарных препаратов. Не всегда эффективность их достигает желаемого уровня, а выраженность побочных эффектов ограничивает возможности применения. Некоторые гельминтозы до сих пор не имеют эффективных схем терапии.

По данным ВОЗ, появились сведения о развитии резистентности у кишечных нематод к ряду антигельминтных препаратов (пирантел, мебендазол). При назначении недостаточно эффективных препаратов в популяции гельминтов происходит отбор особей, имеющих резистентность к определенным препаратам или к группе препаратов сходной химической структуры. Таким образом, химиотерапия должна назначаться с расчетом на максимально выраженный антигельминтный эффект [2].

С учетом низкой настороженности медицинских работников, отсутствия выраженной клинической картины и склонности к хроническому малосимптомному течению часто диагноз гельминтоза ставится на позднем сроке, когда развиваются необратимые изменения органов и систем, ведущие к инвалидизации больного.

Большую роль в предотвращении развития гельминтозов имеет осведомленность населения о путях и факторах передачи инфекции и мерах профилактики этих заболеваний.

#### Литература/References

1. Пшеничная Н.Ю., Головченко Н.В., Хроменкова Е.П. и др. Актуальные биогельминтозы юга России. Управление Роспотребнадзора по Ростовской области. Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. Сборник научных трудов по ито-

- гам международной научно-практической конференции 10.11.2015. / Pshenichnaia N.Iu., Golovchenko N.V., Khromenkova E.P. i dr. Aktual'nye biogel'mintozy iuga Rossii. Upravlenie Rospotrebnadzora po Rostovskoi oblasti. Problemy sovremennoi meditsiny: aktual'nye voprosy. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii 10.11.2015. [in Russian]
2. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы). Рос. мед. журн. 2004; 4: 208. / Bronshtein A.M., Malyshev N.A. Gel'mintozy organov pishchevarenia: kishchnye nematodozy, trematodozy pecheni i larval'nye tsestodozy (ekhinokokkozy). Ros. med. zhurn. 2004; 4: 208. [in Russian]
  3. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучшев В.И. Гельминтозы органов пищеварения: проблемы диагностики и лечения. Рос. мед. журн. 2005; 7 (2): 1. / Bronshtein A.M., Malyshev N.A., Luchshev V.I. Gel'mintozy organov pishchevarenia: problemy diagnostiki i lechenia. Ros. med. zhurn. 2005; 7 (2): 1. [in Russian]
  4. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я.Венгеров. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. N.D.lushchuka, Iu.Ia.Vengerova. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
  5. Клиническая паразитология. Под ред. А.Я.Лысенко. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2002. / Klinicheskaiia parazitologiya. Pod red. A.Ia.Lysenko. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiia zdavookhraneniia, 2002. [in Russian]
  6. Кармазановский Г.Г., Черемисинов О.В., Журавлев В.А. Лучевая диагностика эхинококкоза. М.: Видар, 2006. / Karmazanovskii G.G., Cheremisinov O.V., Zhuravlev V.A. Luchevaia diagnostika ekhinokokkoza. M.: Vidar, 2006. [in Russian]
  7. Юшук Н.Д., Кареткина Г.Н., Бронштейн А.М. и др. Случаи трихинеллеза у москвичей. Терапевт. арх. 2006; 78 (11): 82. / Iushuk N.D., Karetkina G.N., Bronshtein A.M. i dr. Sluchai trikhinelleza u moskvichei. Terapevt. arkh. 2006; 78 (11): 82. [in Russian]
  8. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучшев В.И., Давыдова И.В. Социально-эпидемиологические проблемы и основные вопросы патологии и химиотерапии гельминтозов органов пищеварения. Рос. мед. журн. 2007; 2: 33–6. / Bronshtein A.M., Malyshev N.A., Luchshev V.I., Davydova I.V. Sotsial'no-epidemiologicheskie problemy i osnovnye voprosy patologii i khimioterapii gel'mintozov organov pishchevarenia. Ros. med. zhurn. 2007; 2: 33–6. [in Russian]
  9. Бронштейн А.М., Лучшев В.И. Трематодозы печени: описторхоз, клонорхоз. РМЖ. 1998; 3 (63): 140–8. / Bronshtein A.M., Luchshev V.I. Trematodozy pecheni: opistorkhoz, klonorkhoz. RMZh. 1998; 3 (63): 140–8. [in Russian]
  10. Бронштейн А.М., Лучшев В.И. Трематодозы печени: описторхоз, клонорхоз. Вестн. инфектологии и паразитологии. 2012; 5: 78. / Bronshtein A.M., Luchshev V.I. Trematodozy pecheni: opistorkhoz, klonorkhoz. Vestn. infektologii i parazitologii. 2012; 5: 78. [in Russian]
  11. Письмо Роспотребнадзора от 03.10.2016 №01/13265-16-27 «О заболеваемости геогельминтозами в Российской Федерации в 2015 году». / Pis'mo Rospotrebnadzora ot 03.10.2016 №01/13265-16-27 "O zaboлеваemosti geogel'mintozami v Rossiiskoi Federatsii v 2015 godu". [in Russian]
  12. Письмо Роспотребнадзора от 20.06.2016 №01/7782-16-27 «О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации». / Pis'mo Rospotrebnadzora ot 20.06.2016 №01/7782-16-27 "O zaboлеваemosti ekhinokokkozom i al'veokokkozom v Rossiiskoi Federatsii". [in Russian]
  13. Письмо Роспотребнадзора от 08.10.2014 №01/11795-14-32 «О заболеваемости энтеробиозом в Российской Федерации в 2013 году». / Pis'mo Rospotrebnadzora ot 08.10.2014 №01/11795-14-32 "O zaboлеваemosti enterobiozom v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu". [in Russian]
  14. Письмо Роспотребнадзора от 30.06.2014 №01/7267-14-32 «О заболеваемости трихинеллезом, тениаринхозом, тениозом в Российской Федерации в 2013 году». / Pis'mo Rospotrebnadzora ot 30.06.2014 №01/7267-14-32 "O zaboлеваemosti trikhinellezom, teniarkinhozom, teniozom v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu". [in Russian]
  15. Постановление Роспотребнадзора от 12.12.2016 №179 «О предупреждении распространения паразитозов, передающихся через рыбу и рыбную продукцию, в Российской Федерации». / Postanovlenie Rospotrebnadzora ot 12.12.2016 №179 "O preduprezhdenii rasprostraneniia parazitozov, peredaiushchikhsia cherez rybu i rybnuu produktiiu, v Rossiiskoi Federatsii". [in Russian]
  16. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Эпидемиологическая ситуация по описторхозу в РФ и г. Москве. Профилактика описторхоза 15.11.2012. / Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka (Rospotrebnadzor). Epidemiologicheskaiia situatsiia po opistorkhozu v RF i g. Moskve. Profilaktika opistorkhoza 15.11.2012. [in Russian]
  17. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Жаров С.Н. и др. Эхинококкозы (гидатидозный и альвеолярный) – пограничная проблема медицинской паразитологии и хирургии (обзор и собственные наблюдения). Рос. мед. журн. 2012; 3: 50–3. / Bronshtein A.M., Malyshev N.A., Zharov S.N. i dr. Ekhinokokkozy (gidatidoznyi i al'veoliarnyi) – pogranichnaia problema meditsinskoi parazitologii i khirurgii (obzor i sobstvennye nabliudeniia). Ros. med. zhurn. 2012; 3: 50–3. [in Russian]
  18. Бронштейн А.М. Тропические болезни и медицина болезней путешественников. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Bronshtein A.M. Tropicheskie bolezni i meditsina boleznei putesthestvennikov. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
  19. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. и др. Тропические болезни. Руководство для врачей. М., 2015. / Iushuk N.D., Vengerov Iu.Ia., Zavoikin V.D. i dr. Tropicheskie bolezni. Rukovodstvo dlia vrachei. M., 2015. [in Russian]
  20. Salih AM, Kakamad FH, Hammood ZD et al. Abdominal wall Hydatid cyst: A review a literature with a case report. Int J Surg Case Rep 2017; 37: 154–6.
  21. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. Horton J Parasitology 2000; 121 (Suppl.): S 113–32.
  22. Alva A, Cangalaya C, Quiliano M et al. Mathematical algorithm for the automatic recognition of intestinal parasites. PLoS One 2017; 12 (4).
  23. Alarcón F, Cedeño Y, de Yébenes JG. Parkinsonism and other movement disorders in 23 cases of neurocysticercosis. Parkinsonism Relat Disord 2017.
  24. Franssen F, Swart A, van der Giessen J et al. Parasite to patient: A quantitative risk model for Trichinella spp. in pork and wildboar meat. Int J Food Microbiol 2017; 241: 262–75.
  25. Mora Carpio A, Bhimji S. Source. Strongyloides Stercoralis (Strongyloidiasis). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2017.
  26. Turiac IA, Cappelli MG, Olivieri R et al. Trichinellosis outbreak due to wild boar meat consumption in southern Italy. Parasit Vectors 2017; 10 (1): 107.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Давыдова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: leenok@mail.ru

# Профилактика венозного тромбоза в практике колопроктолога: исторические аспекты и современная реальность

М.Н.Кудыкин✉

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18

✉mady5@yandex.ru

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) могут возникнуть после любого хирургического вмешательства и осложнять течение любой патологии. Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) признана наиболее распространенной идентифицируемой причиной смерти у госпитализированных пациентов во всем мире. Риск тромбоза глубоких вен и ТЭЛА выше при проведении хирургических вмешательств в клинике колопроктологии по сравнению с общехирургическими операциями. Частота ТЭЛА в этой популяции составляет 0,2–0,3%. Способы профилактики ВТЭО включают в себя механические средства (градуированный компрессионный трикотаж, проведение аппаратного пневмомассажа нижних конечностей) и фармакологические средства. Наилучшие результаты дает сочетание механических и фармакологических методов. Пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, должны быть стратифицированы в соответствии с их риском ВТЭО на основе факторов риска для пациента, связанных с заболеванием и процедурой вмешательства. Тип профилактики должен быть соизмерим с риском ВТЭО на основе профиля риска пациента.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, профилактика, колопроктология, тромбоз легочной артерии, гепарин, низкомолекулярные гепарины, бемипарин, Цибор.

**Для цитирования:** Кудыкин М.Н. Профилактика венозного тромбоза в практике колопроктолога: исторические аспекты и современная реальность. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 41–47. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.41-47

## Review

### Prevention of venous thromboembolism in practice of coloproctologist: historical aspects and modern reality

M.N.Kudykin✉

Volga Region Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603155, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Verkhne-Volzhskaya nab., d. 18

✉mady5@yandex.ru

#### Abstract

Venous thromboembolic complications (VTEC) may occur after any surgical treatment and may complicate any kind of pathology. Pulmonary artery thromboembolism (PATE) is known as the most common identifiable cause of death in hospitalized patients around the world. The risk for deep vein thrombosis and PATE is higher in colorectal surgical procedures compared with general surgical procedures. The incidence of PATE in this population is estimated to be 0.2 to 0.3%. The measures for prevention of VTEC include mechanical methods (graduated compression stocking, intermittent pneumatic compression devices on lower-extremity) and pharmacologic agents. A combination of mechanical and pharmacological methods shows the best results. Patients underwent surgery should be stratified according to their risk of VTEC based on patient risk factors, disease-related risk factors, and procedure-related risk factors. The type of prevention should be commensurate with the risk of VTEC based on the risk profile of patient.

**Key words:** venous thrombosis, prevention, coloproctology, pulmonary artery thromboembolism, heparin, low-molecular-weight heparins, bempiparin, Cibor.

**For citation:** Kudykin M.N. Prevention of venous thromboembolism in practice of coloproctologist: historical aspects and modern reality. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 41–47. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.41-47

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО) являются частыми осложнениями в хирургии. По разным оценкам, риск ВТЭО составляет до 20% в общехирургической практике и до 30% у пациентов, перенесших колоректальное вмешательство [1–3].

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) признана наиболее распространенной причиной предотвратимой госпитальной смертности, что составляет до 200 тыс. смертей ежегодно в США [4–10].

У большинства пациентов периоперационные ВТЭО протекают бессимптомно, поэтому очень трудно оценить реальную заболеваемость. Ряд работ, в которых проводилась скрининговая флебография у больных, перенесших хирургические вмешательства, указывает, что частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) составляет 25%. Заболеваемость еще выше у пациентов со злокачественными новообразованиями [11, 12].

Хорошо известно, что повышенный риск послеоперационного венозного тромботического события выходит за

пределы периода стационарного лечения. F.Fleming и соавт. изучили 30-дневную заболеваемость и факторы риска, связанные с возникновением ранних симптоматических ВТЭО у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу колоректальной патологии в период 2005–2008 гг. Пациентам выполнялась резекция толстой или прямой кишки. Оценивали частоту возникновения ТГВ или ТЭЛА в течение 30 дней после первичной операции. В исследование авторами были включены 52 555 пациентов, из них диагноз ТГВ установлен у 240 (0,3%) больных. У 130 (0,26%) был диагностирован эпизод ТЭЛА. Общая кумулятивная заболеваемость в отношении ВТЭО составила 0,67% (n=340) [13].

Риск развития ТГВ и ТЭЛА среди больных, получавших хирургическое лечение по поводу патологии толстого кишечника, может быть снижен на 67% с использованием периоперационной профилактики [14–16]. Но исследования, оценивающие рутинную клиническую практику хирургов, показали, что 50% пациентов общехирургической клиники

получили неправильную профилактику ВТЭО, а 1/2 из них не получали никакой профилактики вообще [17].

Для профилактики ВТЭО используются разные методы. К ним относятся механические средства профилактики: компрессионный трикотаж, аппаратный пневмомассаж, электронейромиостимуляция мышечно-венозной помпы голени и фармакологические средства, такие как нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс. В большинстве схем профилактики используется комбинация механических методов и фармакологических агентов. Новые оральные антикоагулянты, как и традиционно используемые таблетированные формы антикоагулянтной терапии (варфарин, фенилин), в абдоминальной хирургии не получили широкого применения в силу очевидных причин.

## Механические способы тромбопрофилактики

### Компрессионный трикотаж

Несмотря на широчайшее распространение и практически всеобщее признание эффективности градуированной компрессии для профилактики ВТЭО в периоперационном периоде, точный механизм действия градуированного компрессионного трикотажа (ГКТ) остается не совсем понятным. В соответствии с классическими представлениями, которые впервые были сформулированы в середине XX в., считается, что ГКТ оказывает свое действие путем сжатия как поверхностных, так и глубоких сегментов венозного русла, тем самым увеличивая скорость венозного оттока, а также повышая эффективность работы венозных клапанов [18, 19].

В ряде работ, в которых подробно изучалось профилактическое действие градуированной компрессии в отношении венозного тромбоза, было установлено, что использование ГКТ приводит к изменению в биохимических показателях крови, в частности происходят существенные изменения в показателях коагулограммы. Отмечалось увеличение уровня ингибирования внешнего пути коагуляционного каскада [20].

Существует два типа госпитального компрессионного трикотажа: гольфы и чулки, распространяющие компрессию до уровня бедра.

Эффективность ГКТ в профилактике тромбозов широко изучалась в литературе. Систематический обзор, включающий 15 рандомизированных контрольных исследований (РКИ), показал снижение относительного риска (ОР) на 64% у общехирургических пациентов [21]. В этом обзоре не было различий при сравнении эффективности использования гольф или чулок. В РКИ у 200 пациентов, перенесших внутриабдоминальную операцию, было зафиксировано 57% случаев ТГВ ( $p < 0,025$ ) [22]. В этом исследовании эффективность ГКТ наблюдали в отношении пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями органов брюшной полости. В другом исследовании ГКТ применялся у 70 пациентов, перенесших абдоминальное вмешательство, используя ГКТ на одной ноге и наблюдая другую ногу в качестве контроля. В контрольной группе было 7 двусторонних ТГВ, 19 односторонних ТГВ и только 1 ТГВ в группе с применением ГКТ ( $p = 0,0003$ ) [23]. Имеются противоречивые результаты в отношении того, является ли ГКТ в виде чулка лучше, чем ГКТ ниже колена. Кохрановский обзор 7 РКИ, включивший 1027 пациентов, показал, что у 15% пациентов, которым назначался ГКТ, был выявлен ТГВ, по сравнению с 29% в контрольной группе ( $p < 0,00001$ ). Частота ТГВ уменьшилась до 3%, когда ГКТ был использован с другим методом профилактики, по сравнению с 14% в контрольной группе [24].

### Механическая перемежающаяся компрессия нижних конечностей

Достаточно хорошо изучен механизм действия устройств механической перемежающейся компрессии

(МПК) нижних конечностей. Считается, что последовательное применение внешнего сжатия на нижней конечности увеличивает пульсирующий венозный поток. Это приводит к улучшению опорожнения вен, уменьшая тем самым венозное давление, приводящее к увеличению артериовенозного градиента давления и последующему увеличению артериального потока [25]. Механические силы, применяемые устройствами МПК, приводят к сдвигу и деформации сил на эндотелиальных клетках. Это приводит к усилению антитромботических, профибринолитических и сосудорасширяющих эффектов, в том числе к высвобождению тканевого активатора плазминогена (tPA) [26]. Считается, что увеличение tPA связано с уменьшением концентрации ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (tPAI-1) [27]. Существуют разные типы МПК. Сегментарные устройства последовательного сжатия производят сжатие от дистальной к проксимальной части нижней конечности, тем самым создавая эффект «доения» [28]. Целостные устройства сжатия обеспечивают равномерное сжатие. Эти два типа устройств одинаково эффективны в снижении риска развития ТГВ [29, 30]. Метаанализ результатов использования МПК для профилактики ТГВ у пациентов после операции оценивал 15 исследований, включавших 2270 пациентов. Использование МПК уменьшало риск ТГВ на 60% по сравнению с отсутствием профилактики (ОР 0,40, доверительный интервал – ДИ 95%, 0,29–0,56,  $p < 0,001$ ) [31]. Большинство исследований показали, что комбинация МПК с фармакологическими методами более эффективна, чем один из методов. Кохрановский обзор 11 исследований, включавших более 7 тыс. пациентов, сравнивал механическое сжатие с комбинацией механических и фармакологических методов [32]. Эффективность комбинированного подхода была выше, чем при использовании только механических методов, при уменьшении частоты возникновения ТГВ, 1% против 4% (отношение шансов – ОШ 0,43, 95% ДИ 0,24–0,76), и симптоматической ТЭЛА, 1% против 3% (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,25–0,63). Аналогичным образом, комбинированная модальность была лучше, чем при использовании только фармакологических средств для снижения частоты развития ТГВ (0,65% против 4,21%, ОШ 0,16, 95% ДИ 0,07–0,34). В другом Кохрановском обзоре особое внимание было уделено тромбопрофилактике у пациентов, получающих хирургическое лечение по поводу патологии толстой и прямой кишки [33]. Этот обзор также показал, что комбинация механических методов с гепарином была лучше, чем только гепарин, для предотвращения ТГВ и/или ТЭЛА (ОШ 4,17, 95% ДИ 1,37–12,70).

### Фармакологические методы

Основными агентами, используемыми для фармакологической профилактики в абдоминальной хирургии и хирургии толстой и прямой кишки в частности, являются: нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). НМГ, которым отдается предпочтение в настоящее время как в российской, так и в мировой клинической практике, инактивируют Ха-фактор, но они мало влияют на тромбин из-за их структуры [34]. НМГ имеют разные структуры и фармакологические свойства, поэтому они не взаимозаменяемы друг с другом или с гепарином [35].

Фондапаринукс является синтетическим пентасахаридом, который связывается с антитромбином, но не влияет на тромбин. Он не взаимодействует с тромбоцитами или фактором тромбоцитов IV, поэтому не вызывает индуцированную гепарином тромбоцитопению. Конкретный выбор фармакологического агента часто зависит от ценообразования и предпочтений клиници.

Большое многоцентровое исследование, включившее в себя 28 центров и более 4 тыс. пациентов, оценивало ис-

пользование НФГ для профилактики фатальной ТЭЛА [36]. В этом исследовании у пациентов, получавших НФГ, было значительно меньше случаев бессимптомного ТГВ, симптоматического ТГВ/ТЭЛА и фатальной ТЭЛА по сравнению с контрольными группами (0,1% против 0,7%).

Многочисленные исследования показали, что НФГ, как и НМГ, одинаково эффективны в предотвращении ТГВ и ТЭЛА [1, 37, 38].

Метаанализ эффективности НМГ по сравнению с отсутствием профилактики или плацебо показал, что НМГ снижает риск ТГВ на 72% (ОР 0,28, 95% ДИ 0,14–0,54,  $p<0,001$ ), клинической ТЭЛА – на 75% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,08–0,79,  $p=0,018$ ) и 71% для клинических ВТЭО (ОР 0,29, 95% ДИ 0,11–0,73,  $p=0,009$ ). Существенного снижения риска смертности не произошло, однако было отмечено значительное увеличение осложнений кровотечения [39]. В этих исследованиях изучалась эффективность эноксапарина, далтепарина, надропарина, тинзапарина и парнапарина.

В сравнении с НФГ НМГ имеют ряд доказанных преимуществ:

- более высокую биодоступность;
- более продолжительный период полувыведения после подкожной инъекции;
- удобство дозирования из-за более широкого терапевтического диапазона и прогнозируемого ответа;
- отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля действия антикоагулянта;
- однократное ежедневное подкожное введение;
- возможность амбулаторного применения.

Дальнейшее повышение безопасности и эффективности НМГ связано с уменьшением их молекулярной массы и обеспечением однородности полисахаридных цепей. Работы в этом направлении привели к созданию II поколения низкомолекулярных гепаринов, представителем которой является бемипарин.

Бемипарин натрий (бемипарин) представляет собой НМГ, получаемый путем щелочной деполимеризации (р-элиминация) НФГ, экстрагируемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Бемипарин обладает самой низкой среди НМГ средней молекулярной массой 3600 Да и однородностью молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6000 Да.

В Российской Федерации бемипарин (препарат Цибор®) зарегистрирован для использования в целях профилактики ВТЭО и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Препарат Цибор® доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл). Максимальный плазменный

анти-Ха эффект доз 2500 и 3500 МЕ наступает через 2–3 ч после подкожного введения [40, 41]. Препарат Цибор® 2500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а препарат Цибор® 3500 МЕ – для профилактики ВТЭО у больных высокого риска. У хирургических пациентов 0,2 мл препарата вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции. В послеоперационном периоде инъекции препарата продолжают в эквивалентных дозах каждые 24 ч, обычно в течение не менее 7–10 сут. При сохранении риска ВТЭО (послеоперационные осложнения, неподвижность пациента и др.) длительность профилактических инъекций пролонгируют на необходимый срок.

Препарат Цибор® быстро всасывается после подкожной инъекции. Биодоступность приближается к 96% [40]. Максимальная плазменная концентрация, оцениваемая по анти-Ха активности, достигается через 2–4 ч после подкожной инъекции. Низкий объем распределения – 5,1 л после внутривенного введения свидетельствует о том, что бемипарин распределяется только в пределах сосудистого русла. При этом период полувыведения бемипарина составляет 5,2–5,4 ч [42]. По этому показателю бемипарина намного превышает соответствующие данные, полученные для далтепарина, эноксапарина и надропарина. Анти-Ха активность определяется в течение 12 ч после профилактических доз и в течение более чем 18 ч после лечебных доз бемипарина, введенного подкожно. Длительность периода полувыведения и анти-Ха активности обеспечивает использование Цибора в виде однократной ежедневной подкожной инъекции [43, 44].

Клиническая эффективность препарата Цибор® изучена в целом ряде исследований. Применение бемипарина для профилактики ВТЭО в абдоминальной хирургии изучена в двойном слепом рандомизированном исследовании у 166 больных в сравнении с НФГ [45]. Однократное подкожное введение бемипарина через 2 ч после окончания операции в дозе 2500 МЕ на протяжении 7 дней привело к тому, что случаев ТГВ (при ультразвуковом сканировании) и ТЭЛА не было. При этом частота геморрагических осложнений в группе, где использовался препарат Цибор®, была значительно ниже, чем в группе НФГ: гематома в зоне операции – у 5 и 15% больных соответственно; тяжелые кровотечения – у 6,1% больных группы НФГ и отсутствовали в группе бемипарина.

У онкологических больных при выполнении им хирургического вмешательства профилактика ВТЭО бемипарином в дозе 3500 МЕ оказалась более эффективной и столь же безопасной, как и при использовании дозы 2500 МЕ. Увеличение продолжительности введения бемипарина до 28 дней по сравнению со стандартной 8-дневной профи-

**Шкала оценки клинических характеристик. Модель балльной оценки риска по Каприни (Caprini)**

| 1 балл                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 балла                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3 балла                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 баллов                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст 41–60 лет</li> <li>• Малая операция</li> <li>• Индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• Отек нижних конечностей</li> <li>• Варикозное расширение вен</li> <li>• Беременность или послеродовой период</li> <li>• Невынашивание беременности в анамнезе</li> <li>• Прием эстрогенов/гестагенов</li> <li>• Сепсис (давностью до 1 мес)</li> <li>• Тяжелое заболевание легких, в том числе пневмония (давностью до 1 мес)</li> <li>• Нарушение функции дыхания</li> <li>• Острый инфаркт миокарда</li> <li>• Застойная сердечная недостаточность (давностью до 1 мес)</li> <li>• Анамнез воспалительного заболевания кишечника</li> <li>• Терапевтический пациент на постельном режиме</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст 61–74 года</li> <li>• Артроскопическая операция</li> <li>• Большая открытая операция (длительностью более 5 мин)</li> <li>• Лапароскопическая операция (длительностью более 45 мин)</li> <li>• Онкология</li> <li>• Постельный режим (более 3 сут)</li> <li>• Гипсовая повязка</li> <li>• Катетер в центральной вене</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 74 лет</li> <li>• Анамнез ВТЭО</li> <li>• Семейный анамнез ВТЭО</li> <li>• Лейденская мутация</li> <li>• Мутация в гене протромбина</li> <li>• Волчаночный антикоагулянт</li> <li>• Антитела к кардиолипину</li> <li>• Повышение уровня гомоцистеина в плазме</li> <li>• Гепарининдуцированная тромбоцитопения</li> <li>• Другие тромбофилии</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инсульт (менее 1 мес назад)</li> <li>• Замена крупного сустава</li> <li>• Перелом бедра, костей таза, голени</li> <li>• Травма спинного мозга (менее 1 мес назад)</li> </ul> |

лактикой значительно снижало число тяжелых ВТЭО (относительное снижение риска 82,4%) у больных, перенесших абдоминальные операции по поводу онкологического заболевания [46, 47].

Современные систематические обзоры показывают, что из-за превосходного фармакологического профиля бемипарина он может безопасно и эффективно применяться у особых категорий больных (дети, пожилые, пациенты с почечной недостаточностью и застойной сердечной недостаточностью) [48, 49].

### Категории риска

Интенсивность профилактики ВТЭО для пациентов с колоректальной патологией должна быть соизмерима с оцененным риском. Существует множество опубликованных рекомендаций, российских и международных, которые существенно различаются в методах оценки риска ВТЭО. Эти различия существуют вторично по отношению к таким факторам, как стоимость, безопасность, эффективность и простота внедрения [50–55].

В течение более 20 лет Американская коллегия специалистов по торакальной хирургии (American College of Chest Physicians – АССР) публикует обширные, научно обоснованные рекомендации по использованию антикоагулянтной терапии. В последнем обновлении используется модель стратификации риска на основе двух ранее широко изученных, обоснованных и проверенных систем подсчета баллов факторов риска ВТЭО: S.Rogers и соавт. и J.Carpini и соавт. [56–58]; см. таблицу.

Риск ВТЭО у пациентов с патологией толстой и прямой кишки, нуждающихся в хирургическом лечении, варьируется в зависимости от ряда факторов, специфичных для конкретного пациента. Наибольшие риски развития ВТЭО будут констатированы у пациентов, нуждающихся в полостном абдоминальном хирургическом вмешательстве для лечения злокачественных новообразований, и самый низкий для молодых пациентов, проходящих амбулаторные процедуры [8, 59–61].

Специфичные в отношении клинических проявлений факторы были проанализированы в трех сравнительно больших исследованиях частоты развития ВТЭО в группах, где пациенты получали оперативное лечение по поводу хирургической патологии, в том числе и в отношении заболеваний толстой и прямой кишки. Независимые факторы риска в этих исследованиях включали возраст старше 60 лет, предшествующие ВТЭО и злокачественные новообразования [62]; возраст старше 60 лет, предшествующие ВТЭО, анестезиологическое пособие продолжительностью более 2 ч и постельный режим более 4 дней [60]; старшая возрастная группа, мужской пол, большой срок пребывания в больнице и более высокий показатель коморбидности [63]; сепсис, беременность или состояние после родов; центральный венозный доступ; злокачественные опухоли; предшествующие ВТЭО; пребывание в стационаре более 2 дней [64].

В другом исследовании, посвященном риску, связанному с послеоперационными осложнениями, умеренные и сильные независимые факторы риска для ВТЭО включали инфекцию мочевых путей, острую почечную недостаточность, послеоперационное переливание крови, периоперационный инфаркт миокарда и пневмонию [65]. Пациенты со злокачественными новообразованиями, которым планируют провести радикальное хирургическое вмешательство, – это особая группа с высоким риском ВТЭО. Даже при проведении профилактических действий у пациентов с раком риск развития ВТЭО в послеоперационном периоде в 2 раза выше по сравнению с пациентами с неопухолевыми заболеваниями толстой и прямой кишки [66]. В случае развития ВТЭО у них втроекратно увеличивается риск для формирования смертельной ТЭЛА [67].

Для стратификации риска существует несколько практических и основанных на фактических данных моделей или руководящих принципов. Каждый из них имеет ограничения, но две конкретные модели были четко обоснованы, широко обсуждены и включены в рекомендации АССР и национальные клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО. Эти шкалы оценки рисков в настоящее время используются как при проведении многочисленных научных исследований, так и в рутинной клинической практике, в целях стандартизации основанных на фактических данных критериев для профилактики ВТЭО.

Первая модель использовала данные 183 069 пациентов в исследовании «Безопасность пациентов в хирургии», которым проводились как общехирургические, абдоминальные вмешательства, так и операции на органах грудной клетки и магистральных сосудах в одной из 142 клиник [56].

Баллы были рассчитаны для переменных, которые были признаны независимыми предикторами риска ВТЭО. Общее количество баллов в этом исследовании получило название: Rogers Score (счет Роджерса). Эти переменные включают тип операции, единицы относительной стоимости, несколько характеристик пациента и конкретные лабораторные значения. Риск развития симптоматического ВТЭО варьировался от очень низкого (0,1%), низкого (0,5%) и до умеренного (1,5%) как в исследованиях, так и в валидации. Эта модель была уникальной на момент публикации, но она имеет существенные ограничения. Включенные категории могут быть громоздкими, в то время как требуется быстрый расчет для оценки риска развития ВТЭО. Поэтому эта система в основном использовалась для обоснования и дополнения других моделей стратификации рисков.

Вторая модель, включенная в руководящие принципы АССР, также оценивает риск ВТЭО, добавляя точки для разных факторов риска ВТЭО [57, 58]. Риск ВТЭО классифицируется как очень низкий (0–1 балл), низкий (2 балла), умеренный (3–4 балла) или высокий ( $\geq 5$  баллов). В отличие от показателя Роджерса, эта модель (шкала Каприни) относительно проста в использовании и, по-видимому, достаточно хорошо позволяет различать пациентов с низким, умеренным и высоким риском ВТЭО. Это находит широкое подтверждение во многих клинических исследованиях, как российских, так и международных [56, 68, 69].

Кроме того, эффективность шкалы Каприни подтверждена в большом ретроспективном исследовании пациентов с общей, сосудистой и урологической хирургической патологией [64]. Это исследование включало репрезентативную выборку пациентов хирургического профиля, в нем удалось минимизировать потери данных при последующем анализе. Авторы также собрали и проанализировали данные о проводимых этим больным профилактических мероприятиях. Это позволило оценить, какой базовый риск ВТЭО был бы в отсутствие профилактики. Хотя шкалы Каприни и Роджерса еще не были специально изучены для стратификации рисков у пациентов с патологией толстой и прямой кишки, пациенты в этом исследовании похожи на пациентов с абдоминальной и тазовой хирургией. Были также получены оценки базового риска ВТЭО [65]. Оценочные базовые риски ВТЭО составили 0,5, 1,5, 3,0 и 6,0% у пациентов с очень низким, низким, умеренным и высоким риском для ВТЭО соответственно.

### Рекомендации

Пациенты, нуждающиеся в незначительном вмешательстве при патологии толстого кишечника или прямой кишки без дополнительных факторов риска ВТЭО, у которых показатель Роджерса менее 7 и показатель Каприни 0, считаются больными с очень низким риском развития ВТЭО.

Проведение амбулаторных вмешательств у таких пациентов рекомендуется без механической или фармакологической профилактики. Пример: пациент в возрасте до 40 лет, которому планируется проведение лигирования геморроидальных артерий под ультразвуковой навигацией (HAL-процедура).

Пациенты с низким риском (показатель Роджерса 7–10 баллов; по шкале Каприни 1–2 балла) получают в ходе профилактики ВТЭО преимущества от проведения МПК с прерывистой пневматической компрессией без какой-либо фармакологической профилактики [54].

К пациентам низкого риска в практике колопроктолога относят также пациентов в возрасте старше 40 лет с одним или несколькими дополнительными факторами риска.

Для пациентов с умеренным риском (показатель Роджерса более 10 баллов, показатель Каприни 3–4 балла) рекомендуемые подходы включают проведение фармакологической или механической профилактики. Пациенты, не подверженные высокому риску кровотечения и с умеренным риском ВТЭО, должны получить одно из фармакологических средств (например, низкомолекулярный гепарин), тогда как у пациентов с высоким риском кровотечения следует отдавать предпочтение механическим средствам компрессии [54]. Принятые факторы риска кровотечения включают расстройства гомеостаза, одновременное использование клопидогрела или ацетилсалициловой кислоты, почечную дисфункцию, условия, при которых кровотечение было бы катастрофическим, неконтролируемое кровотечение с высоким риском, тромбоцитопении и заболевания печени с коагулопатией [70]. Кроме того, пациенты умеренного риска ВТЭО до операции могут попасть в категорию более высокого риска после операции в случае, если интраоперационные или послеоперационные осложнения меняют общий счет.

Пациенты с высоким риском (показатель Каприни 5 баллов и более), не подверженные высокому риску кровотечения, должны получать как фармакологическую, так и механическую профилактику. Пациенты с колоректальным раком считаются больными с очень высоким риском и нуждаются в обязательном проведении тромбопрофилактики с использованием сочетания фармакологических средств и механической профилактики [71].

Кроме того, рекомендуется, чтобы пациенты с колоректальным раком, пациенты с ожирением или пациенты с анамнезом ВТЭО получали пролонгированную профилактику (до 4 нед) с использованием НМГ [71, 72].

## Заключение

В рутинной клинической практике специалиста – колопроктолога встречаются больные, нуждающиеся в профилактике ВТЭО. Такого рода пациенты попадают в поле зрения специалистов, как работающих в стационарных условиях, так и обеспечивающих оказание специализированной помощи в амбулаторных условиях. Имеющиеся в арсенале средства позволяют достаточно эффективно предупреждать развитие тромбоза и сопутствующей ему ТЭЛА, что в целом повышает качество лечения и позволяет достигать лучших результатов, а использование системы стратификации рисков ВТЭО позволяет оптимизировать назначения.

## Литература/References

1. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW et al. Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233 (3): 438–44.
2. Wiseman DN, Harrison J. A retrospective review of the use of thromboprophylaxis in patients who subsequently developed a venous thromboembolism after discharge from hospital. *N Z Med J* 2010; 123 (1309): 37–49.



3. Zaghiyan KN, Sax HC, Miralflor E et al. Cedars-Sinai DVT Study Group. Timing of Chemical Thromboprophylaxis and Deep Vein Thrombosis in Major Colorectal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* 2016; 264 (4): 632–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001856
4. Yun JL, Li XY. Prevalence of pulmonary embolism at autopsy among elderly patients in a Chinese general hospital. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13 (11): 894–8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.11.003
5. Horlander KT, Mannino DM, Loeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163 (14): 1711–7.
6. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78 (7): 849–52.
7. Stein P D, Henry J W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108 (4): 978–81.
8. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90 (3): 446–55.
9. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82 (4): 203–5.
10. Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986; 255 (15): 2039–42.
11. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 632–4.
12. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (6): 809–15.
13. Fleming FJ, Kim MJ, Salloum RM et al. How much do we need to worry about venous thromboembolism after hospital discharge? A study of colorectal surgery patients using the National Surgical Quality Improvement Program database. *Dis Colon Rectum* 2010; 53 (10): 1355–60.
14. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (Suppl. 1): 132S–175S.
15. Bustos Merlo AB, Arcelus Martınez JI, TurıDo Luque JD et al.; miembros del grupo RIETE. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry. *Cir Esp* 2017; 95 (6): 328–34. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.05.006
16. Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Carmichael JC et al. A nationwide analysis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in colon and rectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2014; 18 (12): 2169–77. DOI: 10.1007/s11605-014-2647-5
17. Stratton MA, Anderson FA, Bussey HI et al. Prevention of venous thromboembolism: adherence to the 1995 American College of Chest Physicians consensus guidelines for surgical patients. *Arch Intern Med* 2000; 160 (3): 334–40.
18. Litter J. Thromboembolism; its prophylaxis and medical treatment; recent advances. *Med Clin North Am* 1952; 36 (5): 1309–21.
19. Lewis CE Jr, Antoine J, Mueller C et al. Elastic compression in the prevention of venous stasis. A critical reevaluation. *Am J Surg* 1976; 132 (6): 739–43.
20. Arcelus JI, Caprini JA, Hoffman KN et al. Modifications of plasma levels of tissue factor pathway inhibitor and endothelin-1 induced by a reverse Trendelenburg position: influence of elastic compression-preliminary results. *J Vasc Surg* 1995; 22 (5): 568–72.
21. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86 (8): 992–1004.
22. Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983; 70 (3): 172–4.
23. Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME et al. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006; 96 (4): 441–5.
24. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001484.
25. Allwood MJ. The effect of an increased local pressure gradient on blood flow in the foot. *Clin Sci (Lond)* 1957; 16 (2): 231–9.
26. Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio BE. Intermittent pneumatic compression devices—physiological mechanisms of action. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21 (5): 383–92.
27. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 306–13.
28. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg* 2004; 239 (2): 162–71.
29. Salzman EW, McManama GP, Shapiro AH et al. Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression. *Ann Surg* 1987; 206 (5): 636–41.
30. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg* 2001; 34(3): 459–63.
31. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005; 94 (6): 1181–85.
32. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258.
33. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001217.
34. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337 (10): 688–98.
35. White RH, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol* 2003; 121 (1): 12–20.
36. International Multicentre Trial. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2 (7924): 45–51.
37. Bergqvist D et al. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84 (8): 1099–103.
38. Etchells E, McLeod RS, Geerts W et al. Economic analysis of low-dose heparin vs the low-molecular-weight heparin enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch Intern Med* 1999; 159 (11): 1221–8.
39. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88 (7): 913–30.
40. Falcon L, Saenz-Campos D, Antonijano R et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11). A three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res* 1995; 78: 77–86.
41. Borrell M, Antonijano RM, Ortin R et al. Pharmacokinetic profiles of two LMWH: Bemiparin 3,500 IU and Enoxaparin 4,000 IU after subcutaneous administration in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2001; 86 (Suppl.): CD3578.
42. Falcon L, Bayes M, Frontera G et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers – a dose-finding study within the therapeutic range. *Thromb Haemost* 1997; 77: 133–6.
43. Collignon F, Frydman A, Caplain H et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins – dalteparin, enoxaparin, nadroparin – administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 73: 630–40.
44. Eriksson BI, Soderberg K, Widlund L et al. A comparative study of three low-molecular weight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1995; 73: 398–401.
45. Moreno Gonzalez E, Fontcuberta J, De La Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 744–7.
46. Balibrea JL, Altımiras J, Larruzeta I et al. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg* 2007; 5 (2): 114–9.
47. Kakkar W, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBE-SURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1223–9.
48. Кудыкин М.Н. Низкомолекулярный гепарин Цибор® – современный опыт применения в хирургической клинической практике. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2015; 3–4: 35–41. / Kudykin M.N. Nizkomolekuliarnyi geparin Tsibor® – sovremennyyi opyt primeneniya v khirurgicheskoi klinicheskoi praktike. Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: ambulatornaia khirurgiia. 2015; 3–4: 35–41. [in Russian]
49. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol* 2014; 62 (1): 32–7.
50. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4 (1): 2–37. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. Flebologiya. 2010; 4 (1): 2–37. [in Russian]
51. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2012; 63 (Прил. 1): 2–24. / Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii v travmatologii i ortopedii. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; 63 (Pril. 1): 2–24. [in Russian]
52. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. М.: Планида, 2012. /

- Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu venoznykh tromboembolic-heskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. M.: Planida, 2012. [in Russian]
53. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2014; 10 (Прил.): 1–18. / Profilaktika venoznykh tromboemboliceskikh oslozhnenii v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 10 (Pril.): 1–18. [in Russian]
  54. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. ACCP Guidelines. 9th ed Northbrook, IL: American College of Chest Physicians, 2012; s240–2.
  55. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 48. Advance Access published. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283
  56. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007; 204 (6): 1211–21.
  57. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005; 51 (2–3): 70–8.
  58. Caprini JA, Arcelus JL, Hasty JH et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. Semin Thromb Hemost 1991; 17 (Suppl. 3): 304–12.
  59. Catheline JM, Capelluto E, Gaillard JL et al. Thromboembolism prophylaxis and incidence of thromboembolic complications after laparoscopic surgery. Int J Surg Investig 2000; 2 (1): 41–7.
  60. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. Ann Surg 2006; 243 (1): 89–95.
  61. Alcalay A, Wun T, Khatri V et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. J Clin Oncol 2006; 24 (7): 1112–8.
  62. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I et al. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. Obstet Gynecol 2003; 101 (1): 157–63.
  63. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. Thromb Haemost 2009; 102 (5): 951–7.
  64. Bahl V, Hu HM, Henke PK et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg 2010; 251 (2): 344–50.
  65. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism J Vasc Surg 2007; 4 (52): 335–41.
  66. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol 2005; 16 (5): 696–701.
  67. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. Oncologist 2003; 8 (4): 381–8.
  68. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2014; 12: 16–23. / Lobastov K.V., Barinov V.E., Schastlivtsev I.V., Laberko L.A. Shkala Caprini kak instrument dlia individual'noi stratifikatsii riska razvitiia posleoperatsionnykh venoznykh tromboembolii v grappe vysokogo riska. Khirurgiya. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2014; 12: 16–23. [in Russian]
  69. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. J Am Coll Surg 2011; 212 (1): 105–12.
  70. Lowinger JS, Maxwell DJ. Heparins for venous thromboembolism prophylaxis – safety issues. Aust Prescr 2009; 32: 108–12.
  71. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25 (34): 5490–505.
  72. Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016; 17 (10): e452–e466. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кудыкин Максим Николаевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ ФММИЦ, вице-президент Ассоциации флебологов России. E-mail: mady5@yandex.ru

# Лучевые технологии в гастроэнтерологии: «старое» и «новое» в диагностике

И.М.Королева✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉mmact01@yandex.ru

История развития методов лучевой диагностики в гастроэнтерологии насчитывает десятилетия и представляет собой эволюционное преобразование контрастных методик исследования пищеварительного тракта. Классические методики исследования желудка, толстой и тонкой кишки с контрастированием по-прежнему остаются актуальными и в настоящее время, так как являются наиболее простым и физиологичным способом получения информации о морфологии и функции пищеварительного тракта как в норме, так и при патологических состояниях, включая послеоперационные изменения. Рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки и ирригоскопия изначально проводились с применением только бариевой взвеси. Потом методики значительно усовершенствовались за счет использования методик двойного контрастирования. Улучшению визуализации изображения пищеварительного тракта в значительной степени способствовало усовершенствование рентгеновской аппаратуры, а именно появление электронно-оптических преобразователей изображения. Совершенно новым этапом развития лучевых технологий в гастроэнтерологии стала компьютерная томография, представляющая революционный скачок не только в лучевой диагностике, но и во всех клинических дисциплинах, использующих полученную информацию для определения оптимальной тактики консервативного лечения и выбора адекватных оперативных подходов в разных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** рентгенология, рентгеноскопия, рентгенография, сульфат бария, ирригоскопия, компьютерная томография.

**Для цитирования:** Королева И.М. Лучевые технологии в гастроэнтерологии: «старое» и «новое» в диагностике. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 48–53. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.48-53

## Technical Notes

### Radiologic technology in gastroenterology: "old" and "new" in the diagnosis

I.M.Koroleva✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

✉mmact01@yandex.ru

#### Abstract

The history of the development of methods of radiologic imaging in gastroenterology decades and represents, basically, the evolutionary transformation of contrasting methods of study of the digestive tract. Classical research methods of the stomach, colon and small intestine with contrast still remain relevant to the present time, as represent the most simple and physiological way of obtaining information on the morphology and function of the digestive tract, both in normal and in pathological conditions, including postoperative changes. Fluoroscopy of the stomach and duodenum ulcer, barium enema was initially performed using only barium suspension. Then, techniques have improved through the use of double contrast techniques. To improve imaging of the digestive tract significantly contributed to the improvement of x-ray equipment, namely, the appearance of electron-optical image converters. Absolutely new stage in development of radiation technology in gastroenterology has become computerized tomography that provides a revolutionary leap forward not only in diagnostic systems, but also in all clinical disciplines that use the information to determine the optimal tactics of conservative treatment and selection of adequate operative approaches in various clinical situations.

**Key words:** radiology, X-RAYING, radiography, barium sulfate, irrigoscopy, computerized tomography.

**For citation:** Koroleva I.M. Radiologic technology in gastroenterology: "old" and "new" in the diagnosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 48–53. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.48-53

Заболевания пищеварительного тракта занимают одно из ведущих мест в медицинской статистике и являются одними из самых распространенных болезней внутренних органов. Причинами их возникновения являются неправильное питание, неблагоприятная экологическая обстановка, малоподвижный образ жизни, загрязнение источников водоснабжения. Важную роль в заболеваемости пищеварительной системы играет бактерия *Helicobacter pylori*, а также многочисленные стрессы в жизни человека, приводящие к глубокой депрессии и, как следствие, поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пищеварительный тракт – это, по большому счету, трубка с разными формой, размерами, устройством складочного аппарата и функцией. Каждый отдел пищеварительного канала может подвергаться опухолевому поражению, воспалительным изменениям инфекционного и аутоиммунного генеза, протекающим как в острой, так и хронической форме. Но говоря об исследовании системы пищеварения, нельзя исключить из алгоритма обследования гепатобилиарную зону (печень, желчный пузырь, внутри- и внепеченочные

желчные протоки, поджелудочную железу), так как это в значительной степени обеднило бы данный обзор. Разделу рентгенологии пищеварительного тракта посвящено огромное количество статей и монографий. Ряд отечественных авторов (В.Б.Антонович, А.Н.Кишковский, Л.А.Тютин, Н.У.Шнигер, Л.М.Портной) внесли неоценимый вклад в создание и модернизацию рентгеновских методик исследования ЖКТ, развитие этого сложного диагностического направления в распознавании болезней пищевода, желудка и кишечника.

Данная статья имеет целью осветить возможности лучевой диагностики болезней органов пищеварения, оценить возможности рентгеновских методов и представить обзор о новых лучевых технологиях, применяемых для обследования этой сложной анатомической структуры большой протяженности.

Пищеварительная трубка представляет собой мягкотканую структуру, проникаемую для рентгеновского излучения, поэтому исследование проводится с введением в нее контрастного вещества – взвеси сульфата бария

Рис. 1. Рентгенография пищевода: а, б – фазы тугого наполнения, в – фаза рельефа слизистой.

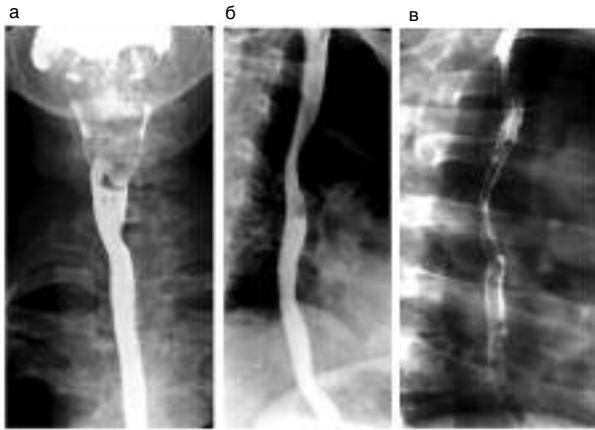
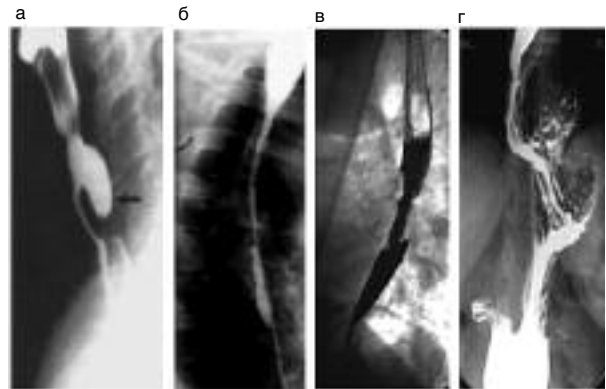


Рис. 2. Рентгенография пищевода в фазу тугого наполнения: а – ценкеровский дивертикул; б – рубцовая стриктура (химический ожог); в – рак пищевода; г – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.



(BaSO<sub>4</sub>). Сульфат бария – это позитивное рентгеноконтрастное вещество для исследования пищеварительного тракта, нерастворимо в воде, используется в виде суспензии. Плотность суспензии зависит от типа исследования. Частицы бария имеют размеры 0,6–1,4 м. Простая бариевая клизма требует низкоплотной суспензии (0,1–0,2 г/мл). При двойном контрастировании желудка используют средние (0,8–1,0 г/мл) или высокоплотные (2,0–2,5 г/мл) суспензии. При исследовании пациентов в послеоперационном периоде сульфат бария не применяется для исключения попадания в брюшную полость и опасности перитонита (применяют только водорастворимые препараты).

В процессе контрастного исследования различных отделов пищеварительного тракта выделяют следующие фазы контрастирования: тугого наполнения, рельефа слизистой, двойного контрастирования (барий/газ), первичного двойного контрастирования.

Клиническая симптоматика болезней пищеварительной системы неспецифична (тошнота, метеоризм, чувство тяжести и боли в эпигастрии, изжога, расстройства стула, снижение аппетита и др.) и порой весьма схожа с таковой при инфаркте миокарда и расслоении брюшного отдела аорты, что существенно затрудняет распознавание истинных проблем пациента и требует либо планового, либо экстренного лучевого обследования. Вот почему так важно знать клинические проявления болезней пищеварительного тракта и владеть алгоритмом обследования данной группы пациентов. С целью оптимизации процесса распознавания многочисленных заболеваний пищеварительной трубки был создан синдромальный подход к рентгеноди-

агностике, включающий в себя 6 условных синдромов заболеваний органов ЖКТ.

Синдромы заболеваний органов ЖКТ:

1. Синдром диффузного расширения органа.
2. Синдром ограниченного расширения органа.
3. Синдром диффузного сужения органа.
4. Синдром ограниченного сужения органа.
5. Синдром патологического изменения рельефа слизистой.
6. Синдром дислокации органа.

Ведение контрастного вещества в полость желудочной трубки предоставляет возможность оценить локализацию органа, его контуры, диаметр и состояние складочного аппарата, что в целом позволяет распознать патологический процесс. Чередование фаз контрастирования различно на разных уровнях пищеварительной трубки. Визуальное представление неизмененного органа, а именно глотки и пищевода (рис. 1), необходимо для выявления таких процессов, как дивертикулы, стриктуры, опухоли и грыжи (рис. 2).

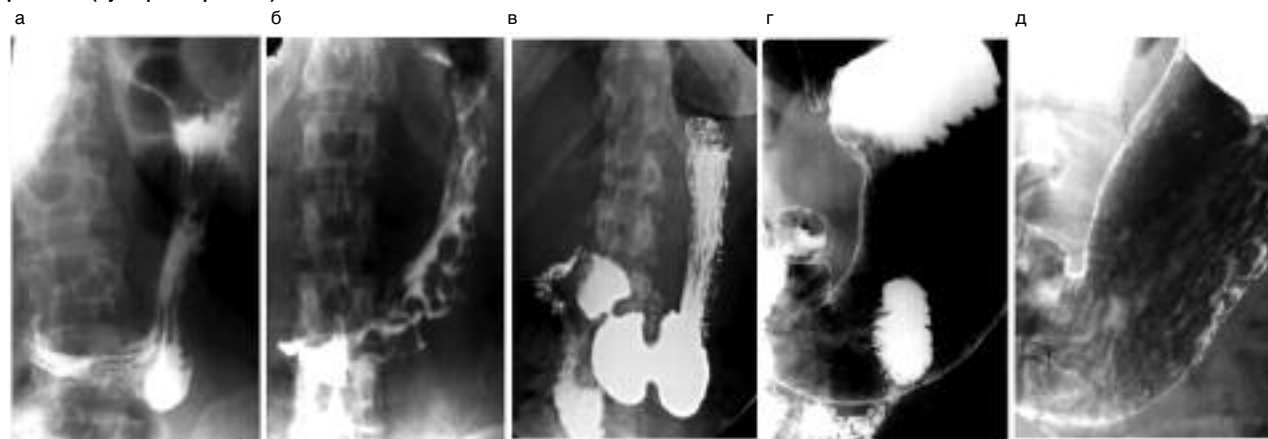
Рентгеновские диагностические процедуры в определенных ситуациях становятся лечебными. Врач с помощью эндоскопической техники под контролем рентгено-диагностической аппаратуры проводит сложные, но малоинвазивные процедуры, такие как стентирование пищевода при неоперабельном опухолевом поражении или баллонную дилатацию пищевода при ахалазии (рис. 3).

Чередование фаз контрастирования при исследовании желудка иное, чем на уровне пищевода. Первой фазой является исследование рельефа слизистой с малой порцией взвеси сульфата бария (2–3 глотка), за которыми следуют

Рис. 3: а – стентирование пищевода при опухолевом поражении; б – стент; в – баллонная дилатация пищевода при ахалазии: 1 – до операции, 2 – баллон, 3 – через 3 дня после процедуры.



**Рис. 4. Фазы контрастирования желудка: а, б – фаза рельефа слизистой; в – фаза тугого наполнения; г, д – фаза двойного контрастирования (сульфат бария/газ).**



фазы тугого наполнения и двойного контрастирования (рис. 4).

Грамотное соблюдение методологии рентгеновского исследования позволяет своевременно выявить целый ряд заболеваний, характерных для этого отдела ЖКТ:

- гастриты;
- язвенная болезнь;
- доброкачественные опухоли (полипы, лейомиомы, фибромы и пр.);
- злокачественные опухоли;
- рубцовый стеноз привратника.

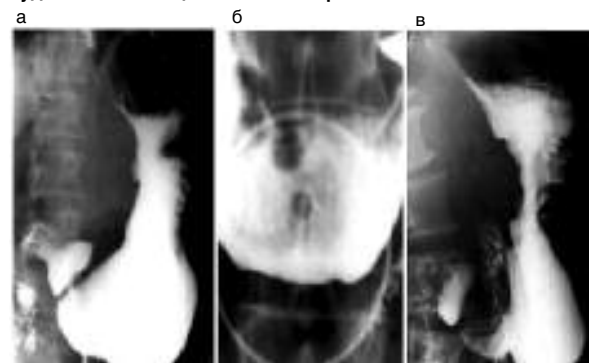
Рентгенологическое исследование до настоящего времени остается основным (базовым) методом выявления гастритов, язвенной болезни желудка, доброкачественных и злокачественных опухолей желудка, полипов (рис. 5).

Рентгенологическое исследование двенадцатиперстной кишки производится после поступления контраста из желудка в луковицу и просвет кишки. Для лучшего (тугого) заполнения двенадцатиперстной кишки взвесью сульфата бария или водорастворимые контрастные вещества вводят посредством зонда на фоне искусственной (медикаментозной) гипотонии кишки. Эта методика получила название релаксационной дуоденографии. Более сложным является рентгенологическое исследование тощей и подвздошной кишки, которое выполняется после приема бариевой взвеси перорально или путем введения контраста через тонкокишечный зонд – пероральная или зондовая энтерография (рис. 6).

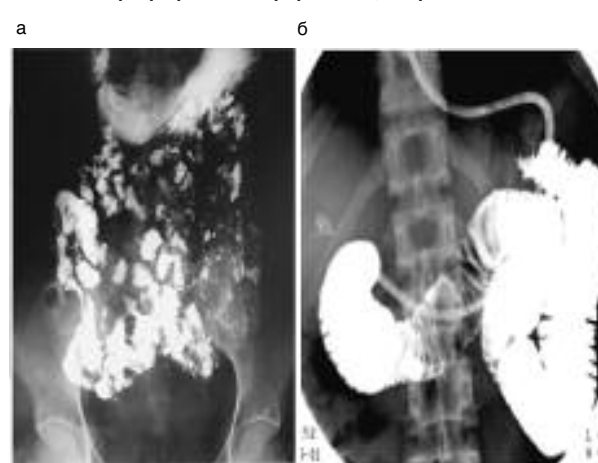
При введении контраста через зонд достигаются тугое заполнение тонкой кишки, а также проведение двойного контрастирования после дополнительной манипуляции – введения газа. По тощей кишке контрастное вещество продвигается очень быстро, что обусловлено функциональными особенностями этого отдела кишечника. В тонкой кишке отчетливо визуализируются складки слизистой оболочки, имеющие циркулярный ход в виде проволочной спирали (керкринговы складки). В подвздошной кишке контрастная масса продвигается медленнее, заполнение более равномерное, почти тугое. Полное продвижение контраста по тонкой кишке должно осуществляться в течение 8 ч, что позволяет оценить функциональную состоятельность этого отдела пищеварительного тракта. Описанные рентгенологические методики предназначены для выявления заболеваний толстой и тонкой кишки:

- механическая и динамическая непроходимость;
- тромбоз и эмболии брыжеечных сосудов;
- энтериты и колиты;
- неспецифический язвенный колит;
- гранулематозный колит (болезнь Крона);
- опухоли (доброкачественные и злокачественные);
- дивертикулез.

**Рис. 5. Рентгеноскопия (-графия) желудка: а – язва тела желудка по малой кривизне; б – полип желудка; в – рак тела желудка с локализацией на малой кривизне.**



**Рис. 6. Энтерография: а – пероральная; б – релаксационная.**



Актуальность рентгенодиагностики состояния тонкой кишки определяется высокими показателями заболеваемости населения хроническим энтероколитом и таким грозным поражением тонкой кишки, как болезнь Крона (терминальный илеит). Болезнь Крона названа в честь американского гастроэнтеролога В. Crohn, который со своими коллегами I. Ginzburg и G. Oppenheimer в 1932 г. описали и опубликовали 14 случаев этого заболевания с локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки. Следует отметить, что хроническое неспецифическое поражение может возникать в разных отделах пищеварительного тракта с неодинаковой частотой, но неизменно приводит к стойкому снижению работоспособности паци-

Рис. 7. Гистологическое исследование. Отек и инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками подслизистого слоя пораженного отдела кишки, гиперплазия лимфатических фолликулов и пейеровых бляшек, формирование гранулем, состоящих из гигантских эпителиоидных клеток.

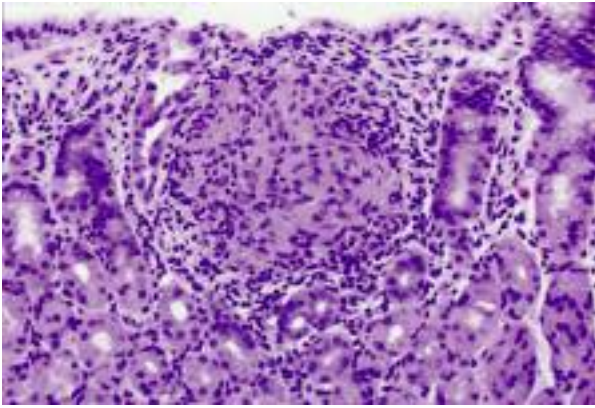


Рис. 8. Ирригоскопия с барием, двойное контрастирование, болезнь Крона: а – терминальный отдел подвздошной кишки сужен (указано стрелками); б – множественные язвы видны в виде точечных и линейных депо бария (указано стрелками).

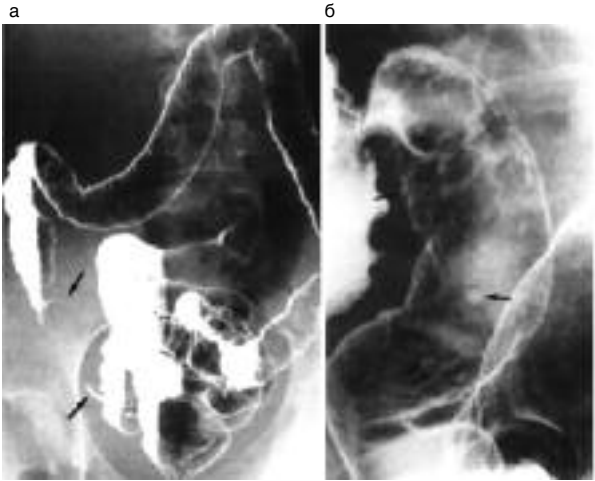
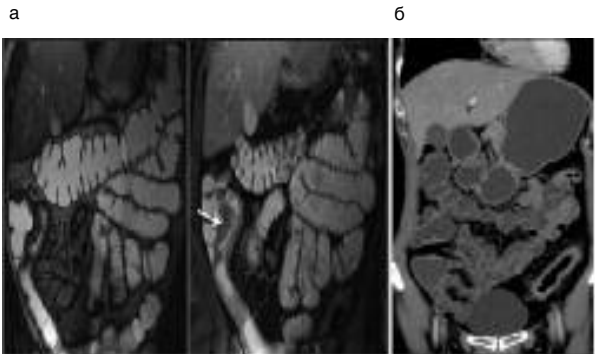
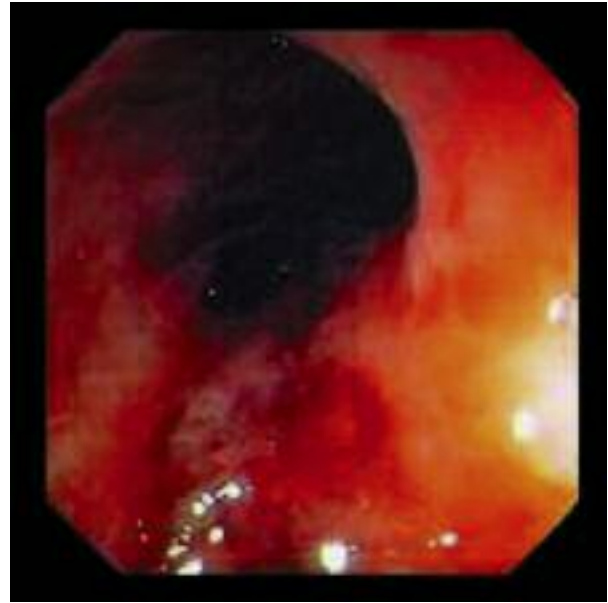


Рис. 9. МСКТ. Болезнь Крона: а – стенки тонкой кишки утолщены; локальное утолщение слизистой с формированием стеноза терминального отдела подвздошной кишки (указано стрелкой); б – поражение нисходящего отдела толстой кишки: стенка утолщена, просвет сужен.



ентов и нередко к их инвалидизации. При гистологическом исследовании выявляется поражение всех слоев кишечной стенки. На ранних стадиях развития заболевания возникают отек и инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками подслизистого слоя пораженного отдела кишки, гиперплазия лимфатических фолликулов и пейеровых бляшек, формирование гранул, состоящих из гигантских эпителиоидных клеток. В дальнейшем про-

Рис. 10. Колоноскопия при болезни Крона.



исходят нагноение и изъязвление измененных лимфоидных фолликулов, распространение инфильтрации на все слои кишечной стенки, гиалиновое перерождение гранул (рис. 7).

Классическое рентгенологическое исследование пораженного отдела кишки проводится с помощью контрастирования. При проведении ирригоскопии в зоне поражения визуализируются множественные язвы, которые видны в виде точечных и линейных скоплений бария; просвет пораженного участка сужен (рис. 8).

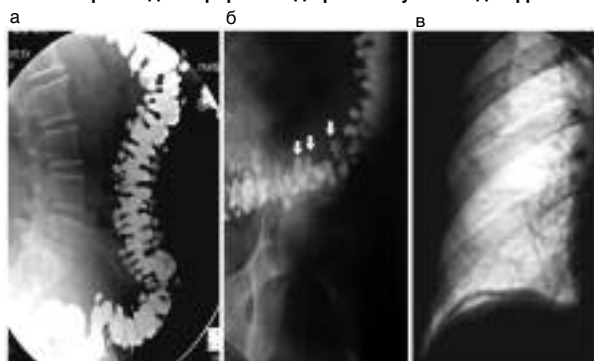
В настоящее время, когда компьютерные технологии стали неотъемлемой частью лучевой диагностики, активно развиваются и модернизируются компьютерные томографы, а значит, расширяется спектр протоколов исследования различных органов и систем, стала возможной оценка состояния ЖКТ с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Важным остается правильный и грамотный методологический подход при проведении компьютерной диагностики. Выявление болезней желудка и кишечника проводится в рамках протокола исследования брюшной полости с внутривенным контрастированием и заполнением перорально пищеварительного канала водой с водорастворимым контрастным веществом. Построение мультипланарных реконструкций предоставляет возможность объективизации аксиального изображения в коронарной и сагиттальной проекциях, что наиболее важно не столько для врачей-рентгенологов, сколько для врачей других специальностей, так как эти проекции наиболее «привычны» для восприятия анатомической зоны (рис. 9).

Как правило, при подозрении болезни Крона рентгенологическое исследование кишки продолжает эндоскопическое исследование – колоноскопия (рис. 10), имеющее целью морфологическое подтверждение данного заболевания для выбора адекватной терапевтической тактики.

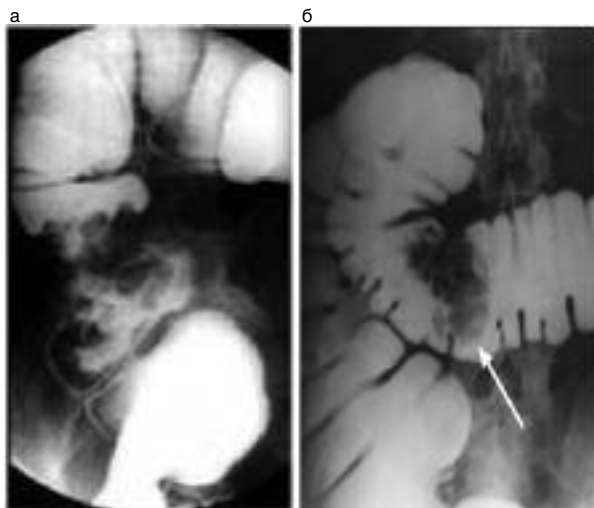
Весьма распространенным заболеванием кишки является дивертикулез, нередко осложняющийся воспалением стенки (дивертикулит) и окружающей клетчатки с формированием инфильтрата. Такие поражения кишки в зависимости от локализации дивертикулов могут быть сходны по клинической картине с острыми хирургическими процессами (аппендицит, абсцесс), что требует неотложной рентгенодиагностики для принятия решения о проведении консервативной терапии или оперативного вмешательства. Необходимо помнить, что дивертикулит может со-



**Рис. 11.** Ирригоскопия, фаза тугого наполнения: а, б – в нисходящем отделе толстой кишки визуализируются множественные дивертикулы (указано стрелками); в – полоска свободного газа серповидной формы под правым куполом диафрагмы.



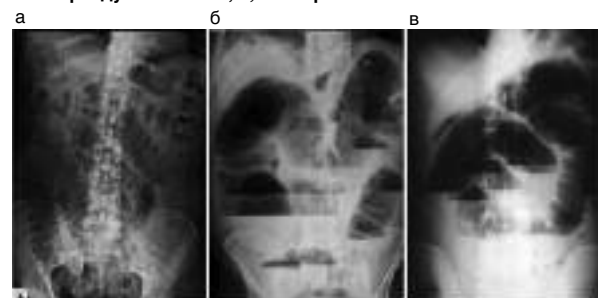
**Рис. 12.** Ирригоскопия: а – опухоль толстой кишки с локализацией в восходящем отделе; б – опухоль в поперечно-ободочной кишке: дефект наполнения кишки, обусловленный опухолевыми массами (указано стрелкой).



проводиться перфорацией стенки дивертикула и тогда задачей рентгенолога становится поиск свободного газа в брюшной полости (рис. 11).

Одним из основных направлений рентгенодиагностики заболеваний пищеварительного тракта является выявление онкологических процессов. Статистика опухолевых поражений желудка и кишечника неутешительна, в связи с чем в алгоритм профилактического обследования пациентов старше 40 лет включены рентгенодиагностические методы и колоноскопия. Классические рентгенодиагностические методики пищеварительного канала должны предшество-

**Рис. 14.** Обзорная рентгенография брюшной полости при тонкокишечной и толстокишечной непроходимости: а – динамическая тонкокишечная непроходимость – типичная исчерченность раздутых петель; б, в – «арки».



вать эндоскопическим процедурам, так как они предоставляют сведения как о морфологическом, так и функциональном состоянии органа, и при выявлении патологического процесса (рис. 12) дают возможность при эндоскопии прицельно обследовать измененный участок и взять биопсию.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ) предоставляют больший объем диагностической информации в плане оценки распространенности опухолевого процесса на окружающие структуры и в выявлении метастазов. Остается дискуссионным вопрос о применении виртуальной колоноскопии в диагностике болезней пищеварительного канала (рис. 13).

В комплекс неотложной рентгенодиагностики входит исследование брюшной полости для исключения кишечной непроходимости, определения ее вида и уровня поражения. Различают механическую и динамическую непроходимость, по локализации выделяют толстокишечную и тонкокишечную непроходимость. Для каждого варианта непроходимости определены типичные рентгеновские признаки: чаши Клойбера, арки, переливание жидкости в раздутых петлях кишки (рис. 14). Применение МСКТ для диагностики кишечной непроходимости не оправдано, за исключением тех ситуаций, когда имеется подозрение на опухолевую природу процесса.

## Выводы

Таким образом, рентгенодиагностика болезней пищеварительного тракта является сложной задачей, особенно для начинающих рентгенологов, и требует глубоких знаний об анатомо-физиологических особенностях этой анатомической зоны, а также серьезных практических навыков и определенного опыта для грамотного применения лучевых методов в той или иной клинической ситуации. В настоящее время арсенал лучевых методик значительно расширился за счет компьютерных технологий. На фоне «старых» рентгеновских методов появился ряд «новых» техно-

**Рис. 13.** МСКТ. Мультипланарная реконструкция в коронарной и сагиттальной проекциях: а, б – визуализируется неравномерное утолщение стенки в нисходящем отделе толстой кишки; в – МРТ, опухоль прямой кишки (указано стрелкой); г – МСКТ, метастаз в печени; д – виртуальная колоноскопия.



логий, которые предоставляют информацию на более высоком диагностическом уровне. МСКТ органов брюшной полости является методом, позволяющим получать многоплоскостные изображения, трехмерные реконструкции, создавать виртуальные образы. При поражении дистальных отделов толстой кишки наиболее информативным диагностическим методом стала МРТ, так как она обладает высоким мягкотканым разрешением и остается на сегодняшний момент основным методом диагностики состояния органов малого таза. Но технический прогресс в лучевой диагностике ни в коей мере не исключает применение классических методов исследования ЖКТ в качестве базовых способов выявления болезней пищеварительного

тракта. Поэтому существование «старых» и «новых» методов исследования ЖКТ не является противоречием в лучевой диагностике болезней системы пищеварения.

#### Литература/References

1. Rinze R, Gerdien K. Small Bowel Tumors Radiology Assistant. Radiography. Radiology department of the VU medical centre, Amsterdam, the Netherlands.
2. Cheifetz AS, Crohn's Disease (definition and causes), Center for Inflammatory Bowel Disease, Moss AC, Beth Israel Deaconess Medical Center, Peppercorn MA, Harvard Medical School Boston.
3. [http://meduniver.com/Medical/gastroenterologia/tolstaia\\_kishka\\_pri\\_bolezni\\_krona.html](http://meduniver.com/Medical/gastroenterologia/tolstaia_kishka_pri_bolezni_krona.html)
4. Kaur H et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. Radiographics 2012; 32 (2): 389–409.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Королева Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: mmact01@yandex.ru



# Комбинированный препарат растительного происхождения в терапии пациентов с функциональными расстройствами пищеварительной системы

И.Г.Бакулин<sup>✉</sup>, Е.В.Сказываева, Е.Б.Авалуева,<sup>б</sup>М.И.Скалинская, И.А.Оганезова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>✉</sup>igbakulin@yandex.ru

В последние годы отмечается увеличение числа пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, причем нередко имеют место сочетание разных вариантов функциональных расстройств, а также их комбинация с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В связи с этим возникает необходимость поиска новых эффективных подходов в лечении данной группы пациентов, которые помогут избежать одновременного назначения нескольких лекарственных средств. Одним из таких терапевтических подходов является назначение комбинированного препарата растительного происхождения STW 5 (Иберогаст®), воздействующего на разные патогенетические механизмы функциональных расстройств. Входящие в состав препарата компоненты обладают синергическим эффектом, потенцируя действия друг друга. У пациентов с функциональными расстройствами препарат может использоваться как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Эффективность и безопасность STW 5 в лечении функциональных заболеваний пищеварительного тракта были показаны в большом количестве клинических исследований и соответствуют уровню доказательности IA.

**Ключевые слова:** функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, Иберогаст.

**Для цитирования:** Бакулин И.Г., Сказываева Е.В., Авалуева Е.Б. и др. Комбинированный препарат растительного происхождения в терапии пациентов с функциональными расстройствами пищеварительной системы. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.54-61

## Review

## The possibilities of phytotherapy in the treatment of patients with functional disorders of the digestive tract

I.G.Bakulin<sup>✉</sup>, E.V.Skazyvaeva, E.B.Avalueva, M.I.Skalinskaya, I.A.Oganezova

I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41

<sup>✉</sup>igbakulin@yandex.ru

### Abstract

In recent years there has been an increase in the number of patients with functional diseases of the gastrointestinal tract, and often there is a combination of various variants of functional disorders, as well as their combination with other diseases of the gastrointestinal tract. In this regard, there is a need to find new effective approaches in the treatment of this group of patients, which will help to avoid the simultaneous administration of several medicines. One of these therapeutic approaches is the appointment of a combined herbal preparation STW 5 (Iberogast®), which affects various pathogenetic mechanisms of functional disorders. The components included in the formulation have a synergistic effect, potentiating the actions of each other. In patients with functional disorders, the drug can be used both in the form of monotherapy, and the composition of complex treatment. The efficacy and safety of STW 5 in the treatment of functional disorders of the digestive tract has been demonstrated in a large number of clinical studies and corresponds to a level of evidence of IA.

**Key words:** functional disorders of the gastrointestinal tract, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, Iberogast.

**For citation:** Bakulin I.G., Skazyvaeva E.V., Avalueva E.B. et al. The possibilities of phytotherapy in the treatment of patients with functional disorders of the digestive tract. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.54-61

## Введение

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся к заболеваниям, заметно снижающим качество жизни и влияющим на ежедневную активность пациентов. Пациенты с этой патологией достаточно часто обращаются за врачебной помощью. Данные заболевания связаны с существенными материальными затратами на обследование и лечение больных, а систематическое использование в процессе терапии большого количества лекарственных препаратов нередко приводит к полипрагмазии и развитию нежелательных явлений.

В силу своей мультифакторности и сложности патогенез функциональных расстройств ЖКТ изучен еще не до конца. Понятие функциональных расстройств пищеварительного тракта постоянно совершенствуется, начиная с 1989 г., когда впервые были выпущены директивы для

определения, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК). В Римских критериях IV пересмотра, опубликованных в 2016 г. и обобщивших текущий мировой опыт по лечению пациентов с данной патологией, концепция функциональных расстройств пищеварения была расширена. Было дано определение этой группы заболеваний как «расстройств» взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ, поскольку это связано с нарушением моторики, измененной иммунной функцией слизистой оболочки пищеварительного тракта, изменениями микробиоты кишечника, висцеральной гиперчувствительностью и разнонаправленными модуляциями процессов в центральной нервной системе (ЦНС) [1].

Так называемая ось «головной мозг–ЖКТ» представляет собой нейроанатомический субстрат, который посредством нейротрансмиттеров обеспечивает передачу инфор-

| Варианты функциональных нарушений пищеварительного тракта и связанные с ними симптомы [17] |                               |                                    |                        |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Симптом                                                                                    | Функциональные нарушения      |                                    |                        |                         |
|                                                                                            | Нарушение кислотной продукции | Висцеральная гиперчувствительность | Гипомоторные нарушения | Гипермоторные нарушения |
| Эпигастральная боль                                                                        | +                             | +                                  | +                      | -                       |
| Чувство раннего насыщения                                                                  | -                             | +                                  | +                      | -                       |
| Постпрандиальное ощущение переполнения                                                     | -                             | +                                  | +                      | -                       |
| Изжога                                                                                     | +                             | -                                  | +                      | -                       |
| Отрыжка                                                                                    | -                             | +                                  | +                      | -                       |
| Тошнота                                                                                    | -                             | +                                  | +                      | +                       |
| Рвота                                                                                      | -                             | +                                  | +                      | +                       |
| Спастические абдоминальные боли                                                            | -                             | +                                  | -                      | +                       |
| Метеоризм                                                                                  | -                             | +                                  | +                      | -                       |
| Запор                                                                                      | -                             | -                                  | +                      | -                       |
| Диарея                                                                                     | +                             | -                                  | -                      | +                       |

мации от эмоционально-когнитивных центров ЦНС к структурам периферической нервной системы, непосредственно обеспечивающим функционирование ЖКТ [1–3]. Установлены непосредственные связи между структурами нервной системы пищеварительного тракта и ЦНС, которые оказывают влияние на сенсорную, моторно-эвакуаторную, иммунную и эндокринную функции ЖКТ [3, 4]. В силу этого имеется не только взаимовлияние физиологических и психосоциальных факторов на фоне генетических особенностей, но и влияние измененного поведения на течение заболевания [4].

Включая в себя достаточно обширную группу заболеваний, функциональные расстройства пищеварительного тракта могут как протекать изолированно, так и сочетаться друг с другом и другими заболеваниями ЖКТ. В Римских критериях IV достаточное внимание уделено именно сочетанию функциональных заболеваний разных отделов ЖКТ, что получило название «перекреста» функциональной патологии [1–3]. Зачастую у одного и того же пациента могут одновременно наблюдаться как симптомы разных вариантов функциональной диспепсии (ФД), так и сочетание ее различных вариантов с клиническими проявлениями СРК [2, 3, 5]. По данным разных исследований, сочетание ФД и СРК имеет место у 28% взрослого населения [6–8]. Также функциональные расстройства пищеварительного тракта могут комбинироваться с другими заболеваниями ЖКТ, например, ФД нередко сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [9, 10]. Такое сочетание встречается у 7–12% пациентов [1, 3, 11].

Диагноз ФД и СРК верифицируется на основании критериев, разработанных Римским консенсусом IV пересмотра [3].

В настоящее время выделяется два варианта ФД: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастральной боли (СЭБ) [1, 3]. Диагностическими критериями ФД являются один и более из следующих признаков: беспокоящее постпрандиальное ощущение переполнения, беспокоящее чувство раннего насыщения, беспокоящая боль и жжение в эпигастрии. При этом отсутствуют признаки других заболеваний или факторов, способных объяснить возникновение данных симптомов.

Диагностическими критериями ПДС являются один или оба из следующих симптомов, возникающих по меньшей мере 3 дня в неделю: беспокоящее ощущение переполнения после еды (достаточное, чтобы повлиять на обычную деятельность) и беспокоящее раннее насыщение, которое может привести к прерыванию приема привычной по объему порции пищи. При этом должны отсутствовать признаки других заболеваний, способных объяснить воз-

никновение данных симптомов. Допускается присутствие постпрандиальной эпигастральной боли или жжения, эпигастрального вздутия живота, чрезмерной отрыжки, изжоги и тошноты; симптомы, проходящие после опорожнения кишечника, не рассматриваются как проявления диспепсии, наличие рвоты требует исключения других расстройств. Другие симптомы заболеваний органов ЖКТ могут сочетаться с ПДС.

Диагностическими критериями СЭБ является как минимум один из следующих симптомов, возникающих по меньшей мере 1 день в неделю: беспокоящая боль в эпигастрии и беспокоящее жжение в эпигастрии (достаточные, чтобы повлиять на обычную деятельность), также должны отсутствовать признаки других заболеваний, способных объяснить возникновение симптомов. Боль может быть вызвана приемом пищи, может уменьшаться после еды или возникать натощак, характер боли не отвечает критериям боли при патологии желчного пузыря. Могут присутствовать постпрандиальное вздутие в эпигастральной области, отрыжка, тошнота и изжога. Для постановки диагноза ПДС и СЭБ симптомы должны присутствовать в течение последних 3 мес при общей продолжительности заболевания по крайней мере 6 мес [1, 3].

СРК определяется как хроническое функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующими болями в животе, которые возникают по меньшей мере 1 раз в неделю и характеризуются двумя или более из следующих признаков: связаны с дефекацией, связаны с изменением частоты стула, связаны с изменением формы стула [3]. Эти признаки должны встречаться у больного по крайней мере 3 мес при общей продолжительности заболевания по крайней мере 6 мес. Как и в прежних Римских критериях III пересмотра, вариант течения СРК (с диареей, запорами, чередованием запоров и диареи, неспецифический) устанавливается с учетом частоты актов дефекации (>25%) с измененной консистенцией стула по Бристольской шкале оценки формы стула (Bristol Stool Form Scale) [1, 3].

При синдроме «перекреста» функциональной патологии и при ее сочетании с другими заболеваниями пищеварительной системы появление у пациентов разных симптомов может быть связано с многообразными патогенетическими механизмами функциональных расстройств пищеварительной системы. Данные механизмы являются взаимосвязанными: нарушения в одном патогенетическом звене могут приводить к развитию различных симптомов нарушения пищеварения, а один и тот же симптом – быть результатом вовлечения разных механизмов в развитие заболевания. В связи с тем что функциональные заболевания пищеварительного тракта, в том числе и СРК, и ФД,

Рис. 1. Иберийка горькая.



Рис. 2. Дягиль лекарственный.



являются результатом перекрещивающихся патогенетических механизмов, воздействие только на одно звено патогенеза не дает возможности достигнуть высоких результатов лечения.

В таблице представлены основные виды функциональных расстройств пищеварительного тракта и связанные с ними симптомы.

Терапия функциональных заболеваний пищеварительного тракта является важной проблемой. Как правило, действующие варианты лечения для функциональных расстройств основаны на коррекции преобладающих симптомов. Для лечения используется большое количество препаратов разных фармакологических групп (спазмолитики, кислотоингибирующие препараты, прокинетики, антидиарейные средства, слабительные, психотропные препараты, антибиотики, пре- и пробиотики, противовоспалительные препараты и др.) [12–14]. Пациентам с данной патологией, особенно с сочетанными расстройствами, для воздействия на различные механизмы их развития нередко одновременно назначается несколько препаратов, что ведет к полипрагмазии и снижению приверженности лечению. Монотерапия функциональных расстройств, как правило, не является достаточно эффективной. Поэтому целесообразным является использование комбинированных препаратов, которые благодаря входящим в их состав различным компонентам могут воздействовать на разные патогенетические механизмы данной патологии. В связи со всем сказанным значительный интерес представляет комбинированный препарат растительного происхождения Иберогаст® (STW 5).

Целительные свойства растений тысячелетиями использовались всеми народами мира. Именно с их помощью люди лечили самые разные заболевания. Знания о медицинском использовании растений передавались из поколения в поколение на протяжении многих лет в разных культурах мира [15, 16]. Фитопродукты на протяжении многих лет были и остаются средствами для лечения многих заболеваний и патологических состояний [15]. Препарат

Иберогаст® получен путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав, лечебные свойства которых хорошо изучены. Для лечения функциональных расстройств пищеварительной системы препарат Иберогаст® используется уже более 50 лет и обладает уникальным научно доказанным многоцелевым действием. В состав препарата Иберогаст® входят 9 натуральных компонентов, являющихся синергистами, что позволяет использовать данное средство для одновременного лечения многочисленных нарушений при разных функциональных заболеваниях пищеварительной системы, в том числе и при синдроме «перекреста». Использование препарата Иберогаст® при лечении пациентов с функциональными расстройствами пищеварительного тракта было рекомендовано Римскими критериями IV [3].

В состав препарата Иберогаст® входят [17, 18]:

- жидкий экстракт целого свежего растения иберийки горькой (рис. 1); фармакологические эффекты – повышение тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, подавление избыточной секреции соляной кислоты, антиульцерогенное, противовоспалительное и антиоксидантное действие [23–25];
- жидкий экстракт сухих корней дягиля лекарственного (рис. 2); фармакологические эффекты – спазмолитический, противовоспалительный, успокаивающий, стимулирующий желудочную секрецию [19, 34];
- жидкий экстракт сухих цветков ромашки аптечной (рис. 3); фармакологические эффекты – спазмолитический, противовоспалительный, антисептический, успокаивающий, легкий обезболивающий;
- жидкий экстракт сухих плодов тмина обыкновенного (рис. 4); фармакологические эффекты – спазмолитический, антисептический, антиоксидантный, противовоспалительный, уменьшение газообразования, подавление гнилостных процессов в кишечнике [19, 34];
- жидкий экстракт сухих плодов расторопши пятнистой (рис. 5); фармакологические эффекты – гастропротекторный, антиоксидантный, спазмолитический, противовоспалительный, нормализация обмена веществ;



Рис. 3. Ромашка аптечная.



Рис. 4. Тмин обыкновенный.



- жидкий экстракт сухих листьев Melissa лекарственной (рис. 6); фармакологические эффекты – спазмолитический, противовоспалительный, антиоксидантный, уменьшение газообразования;
- жидкий экстракт сухих листьев мяты перечной (рис. 7); фармакологические эффекты – спазмолитический, противовоспалительный, антиоксидантный, ветрогонный, антисептический, желчегонный и легкий обезбо-

ливающий, усиливает работу пищеварительных желез, улучшает желчевыделение;

- жидкий экстракт сухой травы чистотела майского (рис. 8); фармакологические эффекты – противовоспалительный, антиоксидантный, уменьшает газообразование, активирует гладкую мускулатуру ЖКТ;
- жидкий экстракт сухих корней солодки голой (рис. 9); фармакологические эффекты – противовос-

Рис. 5. Расторопша пятнистая.



Рис. 6. Мелисса лекарственная.





Рис. 7. Мята перечная.



Рис. 8. Чистотел майский.



палительный, спазмолитический, антиульцерогенный [24].

Натуральные растительные компоненты препарата, работая синергически, потенцируют действия один другого. В отличие от других вариантов терапии использование данного лечебного средства позволяет одновременно воздействовать на множественные нарушения при сочетанных функциональных заболеваниях ЖКТ, в том числе и при синдроме «перекреста» ФД и СРК.

При рассмотрении эффектов препарата Иберогаст® можно выделить следующие:

- нормализация тонуса и моторики;
- снижение висцеральной гиперчувствительности;
- цитопротективный;
- снижение кислотообразования;
- противовоспалительный;
- положительное влияние на микробиоту.

Препарат благодаря входящим в его состав иберийке горькой, дягилю лекарственному, тмину обыкновенному, расторопше пятнистой, солодке голой, ромашке аптечной, мелиссе лекарственной, мяте перечной обладает спазмолитическим действием, расслабляя гладкомышечную мускулатуру ЖКТ. В исследовании на экспериментальных животных Н. Heinle и соавт. (2006 г.) продемонстрировали существенный спазмолитический эффект препарата Иберогаст® на мышечные сокращения, вызванные введением гистамина. Спазмолитическое действие соответствовало действию приблизительно 10 мкМ папаверина [19]. В экспериментальных работах на морских свинках Н. Ammon и соавт. (2006 г.) показали, что использование препарата Иберогаст® уменьшает сократительную активность подвздошной кишки, стимулированную ацетилхолином и гистамином. Этот эффект обусловливается действием мяты перечной, ромашки аптечной и корня солодки. Также в этой работе было показано, что препарат за счет входящей в его состав иберийки горькой оказывает стимулирующее действие на чрезмерно расслабленные мышечные волокна, способствуя повышению базального тонуса и усилению сокращений атоничных и гипотонич-

Рис. 9. Солодка голая.



ных сегментов подвздошной кишки, таким образом нормализуя транзит кишечного содержимого. По мнению исследователей, такое двойное действие может объяснить благотворное влияние препарата при разных нарушениях двигательной функции кишечника (гипомоторных и гипермоторных) [20]. Следовательно, препарат обладает прокинетическим эффектом, активируя гладкомышечную мускулатуру ЖКТ.

Активные компоненты препарата Иберогаст® связываются с рецепторами, участвующими в контроле чувствительности и моторики. Серотонин является одним из важнейших нейромедиаторов нервной системы ЖКТ. Он регулирует его чувствительность и моторную функцию. Серотонин, или 5-гидрокситриптамиин (5-НТ), оказывает эффект посредством специфических рецепторов 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>. Отдельные экстракты, содержащиеся в Иберогасте, специфически связываются с рецепторами 5-НТ<sub>4</sub> в ЖКТ. Растительные экстракты Иберогаста демонстрируют высокую аффинность по отношению к мускариновым рецепторам М<sub>3</sub>. При этом отдельные компоненты, входящие в состав препарата, могут оказывать разнонаправленные эффекты. Например, экстракты чистотела майского и ромашки аптечной селективно связываются с 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторами, экстракт иберийки горькой ингибирует М<sub>3</sub>-рецепторы, а экстракт корня солодки селективно связывается с 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторами [22]. Это позволяет объяснить благоприятный эффект Иберогаста на гиперчувствительность пищеварительного тракта и нарушения моторики [18, 19]. В исследовании С.Лiu (2004 г.) также было показано, что Иберогаст® нормализует восприятие боли, снижая чувствительность «гиперактивных» нервных волокон на болевые раздражители, возникающие вследствие физических и воспалительных стимулов [21].

В экспериментальных исследованиях М.Кhaууаl (2001 г.), проведенных на крысах, на фоне введения препарата Иберогаст® уменьшался риск развития язвенных поражений желудка, вызываемых индометацином. Авторами было установлено, что используемый препарат является гастропротектором. Данный гастропротективный эффект, как было показано в исследовании, связан со снижением секреции соляной кислоты, повышением продукции слизи, увеличением выработки простагландина Е<sub>2</sub> и уменьшением освобождения лейкотриенов в слизистой оболочке желудка [23, 24].

В исследовании Н.Сchempp (2003 г.) и I.Germann (2006 г.) были продемонстрированы нейтрализующее действие компонентов препарата Иберогаст® в отношении свободных радикалов и их влияние на медиаторы воспаления в тканях. Данные исследования проводились на сериях тест-систем, в которых продукция реактивных форм кислорода соответствовала таковой в воспаленной ткани. За счет антиоксидантных свойств, которые доказаны у большинства компонентов, препарат обладает противовоспалительным и болеутоляющим действием [25, 26]. С учетом присутствия у пациентов с функциональными расстройствами воспалительного компонента данное действие препарата является весьма важным. Подавление воспалительного процесса оказывает благоприятное воздействие на состояние микрофлоры пищеварительного тракта, нормализация которой способствует уменьшению степени выраженности функциональных расстройств и связанных с ними симптомов [27–29].

Компоненты препарата Иберогаст® влияют на секрецию хлоридов в кишечнике, вызывая усиление их тока в эпителии кишечника через цАМФ-опосредованные трансмембранные регуляторы кистозного фиброза и кальций-активируемые хлорные каналы, тем самым оказывая просекреторное действие, что способствует его клинической эффективности при СРК с преобладанием запоров [30].

Как было показано в ряде работ, препарат Иберогаст® способствует устранению избыточного газообразования и связанных с ним симптомов за счет входящих в его состав перечной мяты, тмина обыкновенного, Melissa лекарственной и чистотела майского [3, 32].

На основании сказанного видно, что компоненты препарата Иберогаст® оказывают множественные доказанные фармакологические эффекты на разных участках ЖКТ и

тем самым помогают устранить все симптомы у пациентов с различными функциональными заболеваниями пищеварительного тракта.

Благодаря фармакологическим механизмам действия Иберогаста его применение также эффективно у пациентов с сочетанием ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Препарат, оказывая тонизирующее влияние на нижний пищеводный сфинктер и антральный отдел желудка, способствует расширению и расслаблению дна и тела желудка, а также снижению секреции соляной кислоты, что помогает устранить многочисленные симптомы, имеющиеся у таких пациентов [33–35].

В большом количестве клинических исследований (6 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований, 12 частично открытых клинических исследований и 5 постмаркетинговых исследований), включивших более 7 тыс. взрослых пациентов, были доказаны высокие эффективность и безопасность препарата Иберогаст® при лечении функциональных заболеваний ЖКТ, в том числе при сочетанных вариантах функциональных расстройств и при их сочетании с другими заболеваниями ЖКТ (уровень доказательности IА). Результаты исследований продемонстрировали высокий уровень эффективности препарата при лечении пациентов с данной патологией, показали хорошую переносимость препарата, не отличающуюся от плацебо (оптимальный профиль безопасности) и раннее начало действия – устранение симптомов, начиная от 15 до 30 мин после приема, а также эквивалентную эффективность в сравнении с прокинетическими препаратами [36, 37].

## Заключение

В связи со сказанным использование комбинированного фитопрепарата Иберогаст® в лечении пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, в том числе и при их «перекресте», является рациональным. Компоненты препарата, воздействуя на разные патогенетические механизмы ФД и СРК, оказывают синергический эффект, потенцируя действия друг друга. Иберогаст® в большом числе клинических исследований доказал клиническую эффективность, продемонстрировал высокий профиль безопасности и отличную переносимость у пациентов с функциональными расстройствами пищеварительного тракта. Профиль эффективности и безопасности Иберогаста® соответствует уровню доказательности IА. Назначение одного комплексного препарата для лечения многочисленных нарушений, имеющих у пациентов с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, особенно при сочетанных расстройствах, позволяет избежать полипрагмазии и повысить приверженность лечению.

## Литература/References

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257–61.
2. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 79–85. / Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheravyy Yu.A., Cheremushkina N.V. Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 79–85. [in Russian]
3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–79.
4. Jones MP, Dille JB, Drossman D et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91–103.
5. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (4): 124–8. / Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. Novye Rimskie kriterii funktsionalnoi dispepsii IV peresmotra. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (4): 124–8. [in Russian]
6. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1987; 92: 1282–4.

7. Ottillinger B et al. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 65–72.
8. Agreus L, Svarsdudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671–80.
9. Keohane J. Functional Dyspepsia and Nonerosive Reflux Disease: Clinical Interactions and Their Implications. *Med Gen Med* 2007; 9 (3): 31.
10. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (3): 175–90.
11. Young Wook Noh MD, Hye-Kyung Jung MD, Seong-Eun Kim MD, Sung-Ae Jung MD. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16 (2). DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
12. Калинин А.В., Логинов А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013 г. / Kalinin A.V., Loginov A.V., Khazanov A.I. Gastroenterologia i gepatologia: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]
13. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказываева Е.В. и др. Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013; 3–4: 11–4. / Avalueva E.B., Tkachenko E.I., Skazyvaeva E.V. i dr. Ispolzovanie preparatov vismuta v lechenii sindroma razdrzhenogo kishechnika. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2013; 3–4: 11–4. [in Russian]
14. Белоусова Л.Н., Пахомова И.Г. Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакопротекции РМЖ. Мед. обозрение. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Гастроэнтерология. 2014; 31: 2222–6. / Belousova L.N., Pakhomova I.G. Sindrom razdrzhenogo kishechnika. Novye vozmozhnosti farmakoproteksii RMZh. Med. obozrenie. Klinicheskie rekomendatsii i algoritmy dlia praktikiushchikh vrachei. Gastroenterologiya. 2014; 31: 2222–6. [in Russian]
15. Ito K, Morris-Natschke SL, Akiyama T, Lee KH. Plant-derived natural product research aimed at new drug discovery. *Nat Med* 2008; 62: 263–80.
16. Njuguna NM, Masimirembwa C, Chibale K. Identification and characterization of reactive metabolites in natural products-driven drug discovery. *Nat Prod* 2012; 75: 507–13.
17. Vinson B. Development of Iberogast®: clinical evidence for multicomponent herbal mixtures. In: Cooper R, Kronenberg F, editors. Botanical medicine: from bench to bedside. New Rochelle: Mary Ann Liebert, 2009; p. 167–89.
18. Мазнев Н.И. Энциклопедия лекарственных средств. 3-е изд., испр. и доп. М., 2004. / Maznev N.I. Entsiklopediya lekarstvennykh sredstv. 3-e izd., ispr. i dop. M., 2004. [in Russian]
19. Heinle H, Hagelauer D, Pascht U et al. Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast®) and its components. *Phytomedicine* 2006; 13: SV 75–9.
20. Ammon HP, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of STW 5 (Iberogast) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 2006; 13: SV 67–74.
21. Liu CY, Müller MH, Glatzle J et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 759–64.
22. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13: 51–5.
23. Khayyal MT, Seif-EI-Nasr M, El-Ghazaly MA et al. Mechanisms involved in the gastro-protective effect of STW 5 (Iberogast) and its components against ulcers and rebound activity. *Phytomedicine* 2006; 13: SV 56–66.
24. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA et al. Anticancerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittel Forsch/Drug Res* 2001; 51: 545–53.
25. Schempp H, Totha A, Weiser D, Elstner E. Antioxidative Properties of Iberis amara Extracts in Biochemical Model Reactions. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2003; 53 (8): 568–77.
26. Germann I et al. Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast®). *Phytomedicine* 2006; 13: 143–9.
27. Michael S, Kelber O, Vinson B, Nieber K. Herbal preparations STW 5 and STW 6 inhibit inflammation-mediated motility disorders in the ileum. *Gut* 2006; 55: SV A206.
28. Abdel-Aziz H, Wadie W, Kelber O et al. Anti inflammatory effect of STW5 in colonic inflammation in vivo. *Gut* 2007; 56: A154.
29. Schempp H, Weiser D, Kelber O, Elstner EF. Radical scavenging and anti inflammatory properties of STW 5 and its components. *Phytomedicine* 2006; 13: SV 36–44.
30. Kruger D, Zeller F, Kelber O et al. The phytopharmakon STW 5 (Iberogast) has pro-secretory effects of the human small and large intestine. *Gut* 2007; 55 (Suppl. V): A94.
31. Ritter R et al. Clinical trial on standardised celandine extract in patients with functional epigastric complaints: results of a placebo-controlled double-blind trial. *Complement Ther Med* 1993; 1: 189–93.
32. Harries N et al. Antifoaming and carminative action of volatile oils. *J Clin Pharmacy* 1978; 2: 171–7.
33. Krüger D, Gruber L, Angay O et al. Efficacy profile of STW 5 (Iberogast) offers new options for treatment of gastrointestinal diseases. *Z Phytother* 2008; 29: S29.
34. Schemann M, Michel K, Hohenester B, Rühl A. Region specific effects of STW 5 and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 2006; 13: SV 90–9.
35. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal (APD) motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1–8.
36. Vinson BR, Holtmann G. Onset of action and efficiency of STW 5 in the clinical setting in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 144 (5, Suppl. 1): 682 (Mo1881).
37. Ottillinger B et al. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 65–72.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бакулин Игорь Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: igbakulin@yandex.ru  
**Сказываева Екатерина Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: skazyvaeva@yandex.ru  
**Авалуева Елена Борисовна** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: avalueva@mail.ru  
**Скалинская Мария Игоревна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: mskalinskaya@yahoo.com  
**Оганезова Инна Андреевна** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: oganezova@rambler.ru



# Язвенный колит: клинический случай рецидива на фоне биологической терапии

И.Л.Кляритская✉, Е.В.Максимова, Е.И.Стилиди

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295006, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

✉klira3@yandex.ru

**Цель обзора** – представить вниманию читателей клинический случай язвенного колита (ЯК), при котором развился рецидив заболевания на фоне биологической терапии.

**Основные положения.** Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся ЯК и болезнь Крона, были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. По тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире воспалительные заболевания кишечника занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. В статье представлен клинический случай ЯК, который манифестировал у пациентки в возрасте 30 лет с развитием сначала гормональной зависимости, затем – гормональной резистентности, а впоследствии – рецидива на фоне биологической терапии адалимумабом. В связи с этим планируется перевод больной на другой биологический агент – ведолизумаб. Ведолизумаб представляет собой гуманизированные антитела класса иммуноглобулина G<sub>1</sub> к α4β7-интегрину, механизм действия которых приводит к снижению миграции лейкоцитов в ткани кишечника, препятствуя тем самым развитию патологического воспаления.

**Ключевые слова:** язвенный колит, рецидив, биологическая терапия, адалимумаб, ведолизумаб.

**Для цитирования:** Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Стилиди Е.И. Язвенный колит: клинический случай рецидива на фоне биологической терапии. Consilium Medicum. 2019; 17 (8): 62–64. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.62-64

## Case Reports

### Ulcerative colitis: case report of recurrence on the background of biological therapy

И.Л.Кляритская✉, Е.В.Максимова, Е.И.Стилиди

S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295006, Russian Federation, Simferopol, b-r Lenina, d. 5/7

✉klira3@yandex.ru

#### Abstract

**Aim of review** – to present our readers a clinical case of ulcerative colitis, in which the recurrence of the disease has developed on the background of biological therapy

**Summary.** Inflammatory bowel disease, which includes ulcerative colitis and Crohn's disease, has been and remains one of the most serious problems in modern gastroenterology. According to severity, frequency of complications and mortality, inflammatory bowel diseases in the world occupy one of leading places in the structure of diseases of the gastrointestinal tract. The article presents a clinical case of ulcerative colitis, which has manifested in a patient aged 30 years with the development at first hormonal dependence, then – hormone resistance, and then – a relapse of disease on the background of biological therapy with adalimumab. In this connection it is planned to appoint the patient another biological agent – vedolizumab. The vedolizumab is anti-α4β7-integrin humanized class IgG<sub>1</sub> antibodies which suppresses migration of leukocytes in intestinal tissue, interfering thereby with development of pathologic inflammation.

**Key words:** ulcerative colitis, relapse, biological therapy, adalimumab, vedolizumab.

**For citation:** Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V., Stilidi E.I. Ulcerative colitis: case report of recurrence on the background of biological therapy. Consilium Medicum. 2019; 17 (8): 62–64. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.62-64

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом (ЯК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся ЯК и болезнь Крона (БК), были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии [1]. Несмотря на то что по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Заболеваемость в мире составляет 1–8 на 100 тыс. населения – для БК, 7–12 на 100 тыс. населения – для ЯК [3]. Распространенность для обоих заболеваний составляет 100–200 на 100 тыс. населения (США, Западная Европа, Англия) [3, 4].

Ежегодный прирост заболеваемости достигает 5–20 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [5]. Социальную значимость ЯК определяют преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста (пик

заболеваемости приходится на 20–30 лет), а также ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса и, следовательно, частого стационарного лечения.

В Республике Крым с 2015 г. ведется Республиканский реестр больных с ВЗК. На 01.02.2017 в реестре состоят 197 больных в возрасте от 18 до 66 лет: с БК – 36 человек, из них 16 (44%) – с инвалидностью; с ЯК – 161 человек, из них 21 (13%) – с инвалидностью (см. таблицу).

Представляем клинический случай больной Т. 1985 года рождения, у которой заболевание манифестировало после родов в январе 2015 г. жидким стулом до 3 раз в сутки с примесью крови и слизи. При проведении ректороманоскопии амбулаторно по месту жительства был выявлен геморрой. Проктологом были назначены ректальные суппозитории Релиф. Лечение в течение 2 нед – без положительной динамики. Далее, до апреля 2015 г. пациентка больше не обследовалась и не лечилась.

В связи с сохраняющимся жидким стулом с примесью слизи и крови до 3–4 раз в сутки пациентка в апреле 2015 г. поступает в хирургическое отделение по месту жительства. В общем анализе крови: гемоглобин 60 г/л, СОЭ 40–60 мм/ч. Были назначены гемотрансфузии, симптоматическая тера-

| Частота инвалидизации среди больных с ВЗК в Республике Крым |          |       |          |          |       |
|-------------------------------------------------------------|----------|-------|----------|----------|-------|
| БК                                                          |          |       | ЯК       |          |       |
| Группа 2                                                    | Группа 3 | Всего | Группа 2 | Группа 3 | Всего |
| 6                                                           | 10       | 16    | 9        | 12       | 21    |

пия. В мае 2015 г. для дообследования и лечения пациентку направляют в специализированное гастроэнтерологическое отделение, где при ректороманоскопии выявляют гиперемию и отек слизистой оболочки толстой кишки, точечные эрозии, смазанный сосудистый рисунок, сужение просвета кишки из-за отека. Для уточнения диагноза пациентке проводят видеокколоноскопию, где обнаруживают признаки тотального эрозивного процесса (сливные эрозии) по всей толстой кишке, контактную кровоточивость слизистой, диффузную гиперемию и отек.

Результаты гистологического исследования: хронический высокоактивный колит с наличием крипт-абсцессов и гиперплазией крипт. Диагноз формулируют следующим образом: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, среднетяжелая атака по Truelove–Witts (индекс Мейо – 8 баллов). Больной назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин 4 г/сут в таблетках, месалазин 2 г/сут в клизмах) и антибак-

териальную терапию (Метрогил 1 г внутривенно капельно). Проводимая в течение 2 нед терапия эффекта не дала. К лечению было решено добавить системные стероиды (преднизолон 60 мг) в течение 4 нед и азатиоприн 2 мг/кг. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: урежение частоты дефекаций, уменьшение выделения крови в кале.

Через 2 мес после окончания лечения системными стероидами (на терапии: 5-аминосалициловая кислота 6 г/сут – 4 г per os, 2 г в свечах, азатиоприн 2 мг/кг) возникает рецидив заболевания. Пациентку снова госпитализируют в специализированное гастроэнтерологическое отделение, где она предъявляет следующие жалобы: жидкий стул до 8–10 раз в сутки с примесью крови и слизи, повышение температуры до 37,8°C, выраженная общая слабость, снижение массы тела на 8 кг за 2 нед.

Объективное обследование. Состояние средней тяжести, сниженного питания (индекс массы тела 18,5 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы бледные, нормальной влажности. Отмечается пастозность голеней. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс 100 уд/мин, ритмичный, артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не вздут, мягкий, слегка болезненный при пальпации по ходу ободочной кишки, больше в левых отделах. Печень, селезенка не увеличены. Общий анализ крови: гемоглобин 66 г/л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}$ /л, СОЭ 76 мм/ч, лейкоциты  $12 \times 10^9$ /л, палочкоядерный сдвиг. Биохимический анализ крови: альбумин 26,3 г/л, С-реактивный белок 96 г/л, железо 1,6 г/л, насыщение трансферрина железом 2%. Ректороманоскопия до 18 см: ЯК в стадии выраженной активности. Фиброколоноскопия: ЯК, тотальное поражение, тяжелой степени. Гистологическое исследование биоптатов: изменения характерны для ЯК. Был сформулирован диагноз: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака по Truelove–Witts (индекс Мейо – 11 баллов), гормональная зависимость. Железодефицитная анемия.

Больной была назначена следующая терапия: системные стероиды (преднизолон 75 мг/сут парентерально), препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин 5 г/сут в таблетках, месалазин 2 г/сут в клизмах), азатиоприн 2 мг/кг, Метрогил 1,5 г/сут внутривенно капельно, ципрофлоксацин 400 мг внутривенно капельно, Феринжект 20 мг/кг, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, Контролок 400 мг 2 раза в день, переливание эритроцитарной массы, глюкозо-солевых растворов. Проводимая терапия в течение 7 дней эффекта не дала.

В дополнение к базисной терапии был назначен индукционный курс антицитокиновой терапии препаратом адалимумаб по схеме: 160 мг в 1–2-й день (по 40 мг 2 раза в сутки последовательно в течение 2 дней), через 2 нед (на 15-й день) – 80 мг, еще через 2 нед (29-й день) назначена поддерживающая доза – 40 мг 1 раз в 2 нед.

На рис. 1 представлена слизистая оболочка толстой кишки (нисходящий отдел) до начала терапии адалимумабом (выраженная активность по Schroeder).

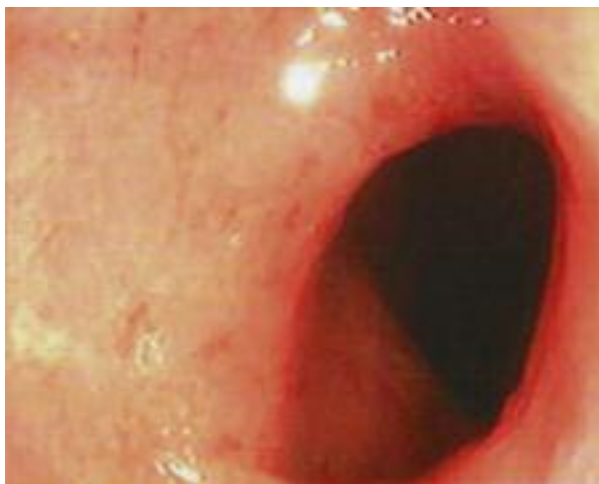
К концу 2-й недели от начала введения адалимумаба отмечалась клиничко-лабораторная ремиссия ЯК: общее состояние больной улучшилось, сократился стул до 3 раз в сутки, уменьшились выделения крови с калом.

В общем анализе крови отмечается увеличение уровня гемоглобина до 113 г/л, исчезновение лейкоцитоза ( $6,1 \times 10^9$ /л) и палочкоядерного сдвига (палочкоядерные –

Рис. 1. Видеокколоноскопия пациентки до начала биологической терапии.



Рис. 2. Слизистая оболочка толстой кишки (нисходящий отдел) на фоне терапии адалимумабом.



6%), уменьшение СОЭ до 15 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 74,9 г/л, альбумин 38,9 г/л, холестерин 6,4 ммоль/л, С-реактивный белок 5 мг/л, сывороточное железо 4,3 мкмоль/л, насыщение железом 7%. На видеокколоноскопии через 12 нед от начала терапии введения адалимумаба отмечается выраженная положительная динамика (минимальная активность по Schroeder): гиперемия, единичные эрозии, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует (рис. 2).

Рецидив ЯК возник через 1 год от начала терапии адалимумабом. Во время возникновения рецидива пациентка получила следующую терапию: адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед, азатиоприн 2 мг/кг, месалазин 4 г per os, месалазин 2 г в клизмах. Клиника рецидива была следующей: пациентку беспокоили жидкий стул до 5–7 раз в сутки с примесью крови и слизи, повышение температуры до 37,5°C, выраженная общая слабость. В общем анализе крови: анемия (гемоглобин 86 г/л, эритроциты  $3,9 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитоз (лейкоциты  $11 \times 10^9/л$ ), палочкоядерный сдвиг, ускорение СОЭ до 43 мм/ч. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации при развитии рецидива ЯК на фоне биологической терапии рекомендован перевод на другой биологический агент. Пациентка находилась на стационарном лечении в Государственном научном центре колопроктологии (Москва), где был рекомендован перевод больной на ведолизумаб.

Ведолизумаб представляет собой гуманизированные антитела класса иммуноглобулина G<sub>1</sub> к  $\alpha 4\beta 7$ -интегринам, механизм действия которых приводит к снижению миграции лейкоцитов в ткани кишечника, препятствуя тем самым развитию патологического воспаления [6]. Исследование GEMINI-1 при ЯК продемонстрировало эффективность препарата в индукции ремиссии (клинический ответ у 47,1% больных, клиническая ремиссия у 16,9% и эндоскопическая ремиссия у 40,9% на 6-й неделе) и в поддержании ремиссии (клиническая ремиссия к 52-й неделе при введении препарата каждые 4 нед – 44,8%) [6].

Больной был назначен курс антицитокиновой терапии препаратом ведолизумаб по схеме: 300 мг в виде внутри-

венной инфузии в течение 30 мин, затем в той же дозе через 2 нед и через 6 нед после 1-го введения и далее каждые 8 нед.

К концу 1-го месяца терапии наблюдалась положительная динамика: урежение частоты дефекаций, уменьшение выделения крови в кале, улучшение общего состояния.

Контрольный осмотр гастроэнтерологом был проведен в июле 2017 г.: больная не предъявляла жалоб, стул 2 раза в сутки, кашицеобразный, без патологических примесей. В настоящее время пациентка находится на терапии ведолизумабом, продолжается динамическое наблюдение.

#### Литература/References

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 1: 48–65. / Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. i dr. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniiu vzroslykh bol'nykh iazvennym kolitom. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 1: 48–65. [in Russian]
2. Стилиди Е.И., Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: обзор рекомендаций ECCO, 2016. Научный руководитель. 2016; 6 (18): 108–20. / Stilidi E.I., Maksimova E.V., Klyaritskaia I.L. Vnekishechnye proiavleniia vospalitel'nykh zabolevanii kishhechnika: obzor rekomendatsii ECCO, 2016. Nauchnyi rukovoditel'. 2016; 6 (18): 108–20. [in Russian]
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. / Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespecifichekoe vospalitel'nye zabolevaniia kishhechnika. M.: Miklosh, 2008. [in Russian]
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2012; 6 (10): 965–90.
5. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36 (1): 2–15.
6. Халиф И.Л., Шапина М.В. Эффективность ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (6): 92–100. / Khalif I.L., Shapina M.V. Effektivnost' vedolizumaba pri vospalitel'nykh zabolevaniakh kishhechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (6): 92–100. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кляритская Ирина Львовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», гл. внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Минздрава России. E-mail: klira3@yandex.ru

**Максимова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: HelenMaksimova@mail.ru

**Стилиди Елена Игоревна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: aleandreeva1@gmail.com

# Оптимизация терапии хеликобактерной инфекции в свете рекомендаций Маастрихт

Т.А.Баева<sup>1</sup>, Е.В.Парцвания-Виноградова<sup>✉2</sup>, Е.И.Кузнецова<sup>2</sup>, Н.Л.Головкина<sup>1</sup>, Ю.С.Гуленченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел РФ». 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉katrin3108@mail.ru

В рутинной клинической практике как терапевта, так и гастроэнтеролога большую часть составляют пациенты, нуждающиеся в проведении антихеликобактерной терапии. В выборе схемы лечения определенного больного врач руководствуется как международными, так и отечественными рекомендациями. Однако учащение выявления резистентных штаммов *Helicobacter pylori* к входящим в рекомендованные схемы антихеликобактерной терапии антибиотикам вынуждает исследователей решать вопросы о ее оптимизации. Результатом обсуждения проблем оптимизации современных схем антихеликобактерной терапии явились материалы консенсуса Маастрихт V, разработанные ведущими специалистами по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции. В настоящей статье рассматриваются положения консенсуса Маастрихт V, а также варианты лечебной тактики в зависимости от региональной резистентности *H. pylori*.

**Ключевые слова:** эрадикация *Helicobacter pylori*, эффективность эрадикационной терапии, критерии выбора схем эрадикационной терапии, Маастрихт.

**Для цитирования:** Баева Т.А., Парцвания-Виноградова Е.В., Кузнецова Е.И. и др. Оптимизация терапии хеликобактерной инфекции в свете рекомендаций Маастрихт. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 65–68. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.65-68

## Review

### Optimizing therapy of *Helicobacter pylori* infection in the light of the recommendations of the Maastricht

T.A.Baeva<sup>1</sup>, E.V.Partsvania-Vinogradova<sup>✉2</sup>, E.I.Kuznetsova<sup>2</sup>, N.L.Golovkina<sup>1</sup>, Yu.S.Gulenchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Main Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. 123060, Russian Federation, Moscow, ul. Narodnogo Opolcheniia, d. 35;

<sup>2</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉katrin3108@mail.ru

#### Abstract

In clinical practice of gastroenterologist the large part of patients, requiring therapy of *Helicobacter pylori*. In the scheme of treatment a certain patient the doctor is guided by both international and russian recommendations. However, the frequent detection of drug-resistant strains of *H. pylori* to within the recommended schema therapy of *H. pylori* to antibiotics, forcing researchers to address questions about its optimization. The result of the discussion of the optimization problems of modern schemes of *H. pylori* therapy was the material of the consensus Maastricht V, developed by leading experts in the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection. This article examines the provisions of the consensus Maastricht V, as well as options of therapeutic tactics depending on regional resistance of *H. pylori*.

**Key words:** eradication of *Helicobacter pylori*, efficacy of eradication therapy, criteria for the choice of schemes eradication therapy, Maastricht.

**For citation:** Baeva T.A., Partsvania-Vinogradova E.V., Kuznetsova E.I. et al. Optimizing therapy of *Helicobacter pylori* infection in the light of the recommendations of the Maastricht. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 65–68. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.65-68

Ежедневная практика врача изобилует пациентами, нуждающимися в проведении антихеликобактерной терапии (АХТ). Определенные трудности могут представлять больные с неоднократными неуспешными попытками проведения АХТ в анамнезе. В этой группе пациентов особенно важен анализ комплаентности самого пациента, а также адекватности назначавшихся ранее эрадикационных схем. К известным на сегодняшний день факторам, снижающим эффективность эрадикационной терапии (ЭТ), относятся избыточная масса тела, сахарный диабет, курение, повторные курсы антибиотикотерапии в анамнезе в течение последнего года. Как правило, пациенты стараются скрыть нерегулярность приема препаратов, назначавшихся в схемах ЭТ. При повторных попытках назначения ЭТ важным является доверительное отношение пациентов. В этой связи врач не обвиняет больного в забывчивости, а проводит разъяснительную беседу о том, что хеликобактер является достаточно устойчивым микроорганизмом, в силу чего в ЭТ-схемах применяется комбинация нескольких антибактериальных схем. Предложенные стандартные схемы – результат масштабных мультицентровых

исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, в результате отбираются наиболее эффективные схемы, которые ложатся в основу как международных, так и национальных рекомендаций. Подобные разъяснительные беседы значительно повышают комплаентность пациентов, которые понимают недопустимость нерегулярного приема препаратов либо самостоятельного изменения предложенной схемы терапии. Лечащему врачу необходимо убедиться в достигнутом взаимопонимании и настроенности больного на проводимое лечение [1, 2].

С инфекцией *Helicobacter pylori* ассоциирован широкий круг заболеваний: функциональная диспепсия, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка [1–3]. Помимо этого выявление и своевременное лечение инфекции *H. pylori* показаны пациентам, у которых планируется длительный прием ингибиторов протонной помпы – ИПП (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера–Эллисона). Отдельную группу составляют пациенты, получающие длительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и антиагреганта-

| Показатели химической активации и время наступления эффекта [29]             |            |           |             |             |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-------------|-------------|
| Показатель                                                                   | Рабепразол | Омепразол | Лансопразол | Пантопразол |
| pKa (пиридинового кольца)                                                    | 4,9        | 4,1       | 4,0         | 4,0         |
| Время, необходимое для 50% блокады H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы, с | 90         | 400       | 400         | 1100        |

ми, нуждающиеся в назначении длительной поддерживающей терапии ИПП [1–4].

Для диагностики хеликобактерной инфекции разработаны как прямые (инвазивные), так и косвенные (неинвазивные) методы, каждый из которых обладает своими преимуществами и недостатками. Однако в данной статье мы хотели бы акцентировать внимание на принципах лечения ввиду нарастания в ряде регионов резистентных штаммов *H. pylori* к некоторым компонентам АХТ [5].

Прежде чем перейти к обсуждению разных схем лечения, стоит отметить, что в основу терапии и профилактики заболеваний положен принцип эрадикации *H. pylori*, собственно, поэтому схемы лечения получили название ЭТ. Успешная ЭТ подразумевает уничтожение как кокковых, так и вегетативных форм в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [6, 7].

В арсенале современного врача имеют место несколько разных по составу и продолжительности курса схем (ЭТ), однако во всех модификациях присутствуют антибактериальные средства и ИПП. Как уже было сказано, за последние несколько лет участились случаи резистентных штаммов *H. pylori* к некоторым видам антибиотиков, используемым в классических схемах ЭТ [8]. Главным образом отмечается снижение чувствительности бактерий к метронидазолу и кларитромицину, в некоторых случаях к обоим препаратам одновременно. Соответственно, при резистентности *H. pylori* к кларитромицину теряет свою эффективность тройная и последовательная схемы ЭТ, однако при уровне резистентности менее 15% тройная терапия может рассматриваться в качестве терапии 1-й линии. В иных случаях целесообразно применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия) [3]. При снижении чувствительности к метронидазолу неэффективна последовательная схема. В случае резистентности к обоим антибиотикам нецелесообразен выбор последовательной, гибридной схем и квадротерапии без препаратов висмута, но показано назначение классической квадротерапии [3]. Согласно этим данным последние консенсусные рекомендации предлагают основывать выбор той или иной схемы ЭТ в зависимости от уровня резистентности микроорганизма в каждом конкретном регионе [2, 3, 9].

Если после проведения курса схем 1-й линии не была достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия, следует переходить к терапии 2-й линии. Выбор клинициста должен происходить по следующему алгоритму: при отсутствии эффективности классической тройной терапии следует перейти к классической квадротерапии с препаратами висмута или тройной/квадротерапии с включением фторхинолонов. В случае неэффективности классической квадротерапии с препаратами висмута стоит прибегнуть к фторхинолонсодержащей тройной/квадротерапии. При неэффективности квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия) можно эмпирически рассматривать квадротерапию с препаратами висмута или фторхинолонсодержащую тройную/квадротерапию как схемы 2-й линии [3].

Исходя из указанных данных, можно сделать вывод, что на сегодняшний день краеугольным камнем является разработка новой оптимальной схемы лечения. Под оптимальной мы понимаем как эффективную, так и безопасную лечебную тактику по эрадикации *H. pylori*. Известны

разные разработки по решению этой проблемы. Ряд исследователей предлагают увеличить длительность курса ЭТ с целью повышения эффективности терапии [10]. Однако если в 2005 г. в консенсусе Маастрихт III отмечена целесообразность пролонгации курса с 7 до 10–14 дней в связи с повышением эффективности на 9–12%, то на сегодняшний момент данное заключение устарело, так как эффективность терапии отмечена лишь в 3–5%. Не стоит также забывать, что с увеличением курса ЭТ повышается риск развития побочных явлений и увеличивается стоимость курса лечения, что в совокупности негативно отражается на приверженности пациента терапии [11, 12]. С другой стороны, в положении консенсуса Маастрихт V (2015 г.) отмечено, что увеличение длительности ЭТ, как классической тройной, так и квадротерапии, возможно в том случае, если нет данных о достаточной эффективности более коротких курсов лечения [3, 9].

Еще одним предложением по оптимизации схем ЭТ является увеличение доз ИПП, что имеет серьезные основания, так как в основном *H. pylori* находится в нерепликативном состоянии, когда уровень pH в желудке низкий (3–6 ед.). И лишь при повышении уровня pH в желудке более 6 ед. бактерия переходит в репликативное состояние и, соответственно, становится чувствительной к амоксицилину и кларитромицину [13]. Подтверждение позитивного влияния удвоения доз ИПП представлено в метаанализе, где продемонстрировано повышение эффективности эрадикации *H. pylori* на 8% [14, 15]. В метаанализе, включившем 35 исследований, было продемонстрировано преимущество использования эзомепразола и рабепразола перед ИПП I поколения в схемах ЭТ на 4,7 и 4,1% соответственно (отношение шансов 1,32, 95% доверительный интервал 1,01–1,73; отношение шансов 1,21, 95% доверительный интервал 1,02–1,42 соответственно), что связано с их более выраженным антисекреторным эффектом [16]. Помимо этого, повышение эффективности объясняется минимальной зависимостью данных ИПП от активности CYP2C19 [17, 18]. Как известно, скорость метаболизма ИПП определяется полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19, в силу чего у тех пациентов, которые обладают фенотипом «быстрых» метаболизаторов, процессы метаболизма ИПП протекают быстрее, в связи с этим эффективность терапии снижается и, напротив, у пациентов с фенотипом «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов эффективность антисекреторной терапии выше [18]. Данные теоретические выкладки наглядно были продемонстрированы в метаанализе S.Padol [19], где у пациентов с фенотипами «быстрых» метаболизаторов была отмечена более низкая эффективность ЭТ (70,9%) по сравнению с «медленными» (88,9%) и «промежуточными» (82,7%) метаболизаторами. Согласно результатам ряда метаанализов наличие полиморфизма CYP2C19 оказывает выраженное влияние на частоту успешной эрадикации при использовании тройной терапии с омепразолом, лансопразолом и пантопразолом, но не для схем с рабепразолом (**Рабелок**), в чем выражается его явное преимущество как более мощного препарата в плане антисекреторного эффекта [16, 20]. Эти данные свидетельствуют о наименьшем влиянии полиморфизма CYP2C19 на метаболизм рабепразола (**Рабелок**) при включении его в схемы 1 и 2-й линии ЭТ. О более выраженном кислотосупрессивном действии рабепразола говорят результаты метаанализа J.Kirchheiner и соавт., вклю-

чившего в себя 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального pH при использовании различных ИПП. Так, относительная эффективность четырех ИПП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола соответственно [21].

При выборе ИПП немаловажен вопрос скорости действия препарата. При рассмотрении различий интенсивности основного фармакодинамического эффекта различных ИПП уделяют внимание значениям рКа их пиридиновых колец (см. таблицу). рКа – константа диссоциации, в данном случае определяется значениями pH, при которых протонируется 1/2 молекул препарата. Чем выше значение рКа, тем быстрее препарат накапливается в секреторных канальцах париетальных клеток и быстрее активируется. Как видно из таблицы, рабепразол имеет наибольшую рКа и начинает действовать быстрее [29].

Отдельно стоит обсудить вопрос о лечении *H. pylori*-ассоциированной формы язвенной болезни, осложненной кровотечением, и роли эффективных ИПП в этом аспекте. Как показывает мировая практика, успех терапии язвенных кровотечений заключается в сочетании эндоскопического гемостаза с адекватной медикаментозной терапией с использованием ИПП [22–24]. В настоящее время общеизвестно, что применение высоких доз ИПП после эндоскопического гемостаза уменьшает риск повторных кровотечений и улучшает клиническое течение у пациентов с язвенной болезнью [22, 23]. Адьювантное использование высоких доз ИПП при эндоскопической остановке кровотечений было одобрено и рекомендовано несколькими консенсусами и подтверждено рядом метаанализов, в которых показано достоверное снижение риска рецидива кровотечения и смертности от желудочно-кишечных кро-

вотечений при использовании ИПП [25–28]. Действительно, для остановки кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта важным условием является уровень внутрижелудочного pH  $\geq 6$ , так как только при таком уровне происходит агрегация тромбоцитов и уменьшается риск рецидива кровотечения [22, 23]. В этом контексте использование парентеральной формы рабепразола (**Рабелок**) является эффективной лечебной тактикой, так как данный препарат обладает предсказуемой эффективностью, не зависящей от полиморфизма CYP2C19. Кроме того, в рамках оптимальной терапии язвенных кровотечений желательны не только достижение pH  $\geq 6$ , но и поддержание его на постоянном уровне в течение длительного периода времени, что может быть обеспечено только при непрерывном введении ИПП (внутривенном, дозированном через инфузомат) [28].

Эффективность лечения парентеральной формой рабепразола при язвенных кровотечениях с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза была показана в исследовании на пациентах с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями. У большей части больных (80%) проводился профилактический эндогемостаз. В течение 3 сут до момента исчезновения высокого риска кровотечения вводили **Рабелок** по 20 мг каждые 6 ч болюсно, внутривенно. Затем в течение 10 дней однократно в дозе 20 мг внутривенно. Только 4 пациентам потребовались дополнительный эндогемостаз и продолженный курс парентерального введения препарата **Рабелок** по 20 мг каждые 6 ч еще в течение 3 сут. У всех обследованных удалось избежать рецидива кровотечения. У 81% больных были ликвидированы эндоскопические признаки высокого риска кровотечения уже к 4-м суткам. За 2-недельный срок лечения было достигнуто уменьшение раз-

меров язвы желудка на 54%, язвы двенадцатиперстной кишки на 47%, в 24% случаев отмечено полное рубцевание язвенных дефектов [30].

Возвращаясь к вопросам ЭТ, стоит отметить, что в связи с невозможностью на данном этапе внедрения в рутинную практику генетического тестирования всех пациентов перед началом ЭТ, у больных, не ответивших на ранее использованные схемы ЭТ, целесообразно проведение точной внутрижелудочной рН-метрии на фоне приема предполагаемого для включения в схему ЭТ ИПП. Эти соображения обусловлены данными о большем распространении «быстрых» метаболизаторов в коренной популяции европейских стран [1, 7, 29–31].

В заключение хочется отметить, что достижение успеха ЭТ зависит от целого ряда факторов: комплаентности пациента, информированности врача о современных схемах ЭТ, включенных как в международные, так и национальные рекомендации. В большой степени на выбор схемы ЭТ оказывают влияние региональные данные о резистентности к антибактериальным препаратам, входящим в нее. Согласно последним данным чрезвычайно важную роль в успешности ЭТ играет назначаемый ИПП. В этой связи целесообразно в рамках ЭТ применять ИПП с предсказуемым антисекреторным действием, позволяющим повысить эффективность антихеликобактерного лечения.

#### Литература/References

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М., 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M., 2015. [in Russian]
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблем. Мед. вестн. МВД. 2013; 4: 38–45. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. i dr. Funktsional'naya dispepsiya: sovremennoe sostoianie problem. Med. vestn. MVD. 2013; 4: 38–45. [in Russian]
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016; pii: gutjnl-2016-312288.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клин. медицина. 2013; 91 (8): 4–12. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. i dr. Klinicheskoe znachenie infektsii *Helicobacter pylori*. Klin. meditsina. 2013; 91 (8): 4–12. [in Russian]
5. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Мед. совет. 2013; 10: 11–5. / Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Kliniko-molekuliarnye aspekty rezistentnosti *Helicobacter pylori* k antibakterial'nym preparatam. Med. совет. 2013; 10: 11–5. [in Russian]
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. Терапевт. архив. 2014; 3: 94–9. / Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradikatsionnaya terapiya infektsii *Helicobacter pylori*: obzor mirovykh tendentsii. Terapevt. arkhiv. 2014; 3: 94–9. [in Russian]
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiya *Helicobacter pylori*. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
8. O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2015. *Helicobacter* 2015 (Suppl 20): 1: 54–61.
9. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151 (1): 51–69.e14
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. Лечащий врач. 2014; 4: 73–9. / Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Aktual'nye vozmozhnosti optimizatsii antikhelikobakternoi terapii. Lechashchii vrach. 2014; 4: 73–9. [in Russian]
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61: 646–664.
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772–81.
13. Maev I, Andreev D, Kucheryavyy Yu et al. Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Archiv Euro Medica* 2013; 3 (2): 27–9.
14. Vallee M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (6): 1149–56.
15. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (7): 868–77.
16. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (5): 414–25.
17. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 2: 15–24. / Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Perspektivy lecheniya bol'nykh s kislotozavisimymi zabolevaniyami. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014; 2: 15–24. [in Russian]
18. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J* 2014; 30: 134–40.
19. Padol S. The Effect of CYP2C19 Polymorphisms on *H. pylori* Eradication Rate in Dual and Triple First-Line PPI Therapies: A Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1467–75.
20. Tang HL, Li Y, Hu YF et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013; 8: e62162.
21. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 (1): 19–31.
22. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др. Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта. Мед. совет. 2013; 10: 22–6. / Maev I.V., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. i dr. Lechenie iazvennykh krvotochenii i profilaktika ikh retsidivov: vzglyad terapevta. Med. совет. 2013; 10: 22–6. [in Russian]
23. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение. Фарматека. 2014; 2: 47–53. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Zheludочно-kishechnye krvotocheniya: klinika, diagnostika i lechenie. Farmateka. 2014; 2: 47–53. [in Russian]
24. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–13.
25. Barkun AN, Sabbah S, Enns R et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1238–46.
26. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 286–96.
27. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Withdrawn: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12 (5): CD002094.
28. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений с позиций терапевта. Трудный пациент. 2014; 6: 32–7. / Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Andreev N.G. Diagnostika i lechenie zheludочно-kishechnykh krvotochenii s pozitsii terapevta. Trudnyi patsient. 2014; 6: 32–7. [in Russian]
29. Kusano M, Kuribayashi S, Kawamura O, Shimoyama Y et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases: Focus on Rabeprazole. *Clinical Medicine Insights. Gastroenterology* 2011; 3: 31–43.
30. Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И. и др. Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза. РЖГТК. 2014; 3: 28–35. / Shapoval'yants S.G., Cherniachevich S.A., Mikhalev A.I. i dr. Effektivnost' rabeprazola pri parenteral'nom vvedenii u bol'nykh s ostrymi iazvennymi gastroduodenal'nymi krvotocheniyami s vysokim riskom retsidiva posle endoskopicheskogo gemostaza. RZhGTk. 2014; 3: 28–35. [in Russian]
31. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Мед. совет. 2012; 2: 56–60. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Vozmozhnosti primeneniya domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Med. совет. 2012; 2: 56–60. [in Russian]
32. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. Мед. совет. 2012; 9: 13–20. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentsirovannaya taktika lecheniya sindroma funktsional'noi dispepsii. Med. совет. 2012; 9: 13–20. [in Russian]
33. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Терапевт. архив. 2017; 2: 76–83. / Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Vozmozhnosti optimizatsii eradikatsionnoi terapii infektsii *Helicobacter pylori* v sovremennoi klinicheskoi praktike. Terapevt. arkhiv. 2017; 2: 76–83. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Баева Татьяна Александровна** – нач. 2-го терапевтического отд-ния ФКУЗ ГКГ МВД РФ  
**Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна** – аспирантка каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: katrin3108@mail.ru  
**Кузнецова Елена Ивановна** – ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»  
**Головкина Наталья Леонидовна** – врач гастроэнтерологического отд-ния ФКУЗ ГКГ МВД РФ  
**Гуленченко Юлия Сергеевна** – врач гастроэнтерологического отд-ния ФКУЗ ГКГ МВД РФ



# Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста

М.А.Макарова<sup>✉1,2</sup>, И.А.Баранова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

✉mma123@list.ru

В статье освещены лабораторные и клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике врача первичного звена.

**Ключевые слова:** гепатологические синдромы, цитолиз, холестаз, желтуха.

**Для цитирования:** Макарова М.А., Баранова И.А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 69–74. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.69-74

## Review

### Main hepatic syndromes in practice of internist

M.A.Makarova<sup>✉1,2</sup>, I.A.Baranova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

✉mma123@list.ru

#### Abstract

The article highlights laboratory and clinical laboratory syndromes associated with the diffuse liver lesions, which are most commonly occur in everyday practice of primary care physician.

**Key words:** hepatic syndromes, cytolysis, cholestasis, jaundice.

**For citation:** Makarova M.A., Baranova I.A. Main hepatic syndromes in practice of internist. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 69–74. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.69-74

#### Введение

Заболевания печени являются актуальной проблемой в современной клинической практике врача. Биохимическое исследование крови – общепринятый стандарт оценки функции печени. Однако отдельный биохимический показатель не обладает высокой чувствительностью или специфичностью в отношении какого-либо конкретного заболевания печени. Но их отклонение от нормы, а особенно одновременное изменение нескольких из них, является важным скрининговым признаком патологии органа, требующим дальнейшей углубленной диагностики.

Гепатологические синдромы представляют собой лабораторные или клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, отражающие повреждение гепатоцитов, нарушения синтетической, экскреторной функций печени, степень иммунопатологических расстройств.

Основные гепатологические синдромы:

- синдром цитолиза;
- желтуха;
- синдром холестаза;
- мезенхимально-воспалительный синдром;
- синдром портальной гипертензии;
- синдром печеночно-клеточной недостаточности.

В настоящей статье речь пойдет о синдромах цитолиза, желтухи, холестаза и мезенхимально-воспалительном синдроме.

#### Синдром цитолиза

**Синдром цитолиза (цитолитический синдром, синдром нарушения целостности гепатоцитов)** – неспецифическая реакция клеток печени на действие повреждающих факторов. В основе синдрома лежит нарушение про-

ницаемости мембран клеток, их органелл, что приводит к выходу внутриклеточных ферментов в плазму крови. Иногда повреждаются только клеточные мембраны, чаще – еще и цитоплазма, а также отдельные клетки в целом. Все же главным расстройством в цитоплазме следует считать изменение проницаемости клеточных мембран. Обычно на начальных стадиях цитолиза изменяется состояние липидного слоя мембран (в частности, нарастает перекисное окисление липидов), и оболочка гепатоцита становится более проницаемой для ряда субстанций, в первую очередь для внутриклеточных ферментов. Важно подчеркнуть, что цитолиз в типичной ситуации не тождественен некрозу клетки. Цитолитический процесс может поражать незначительное количество гепатоцитов, но нередко он более распространен, захватывает огромное количество свободных клеток [1, 2].

#### Лабораторная диагностика

Индикаторами цитолиза являются следующие ферменты [3]:

- аланинаминотрансфераза (АЛТ);
- аспаратаминотрансфераза (АСТ);
- γ-глутамилтрансфераза (ГГПТ);
- лактатдегидрогеназа – ЛДГ (5-я фракция);
- глутаматдегидрогеназа (ГДГ);
- альдолаза и др.

Следует также учитывать, что АЛТ, ГГПТ, ЛДГ являются цитоплазматическими ферментами, ГДГ – митохондриальным, АСТ – цитоплазматическим-митохондриальным ферментом. Это важно знать для косвенной оценки тяжести повреждения гепатоцитов, а иногда и для уточнения его этиологии.

Повреждающие факторы в зависимости от этиологии заболевания могут быть разными. К ним относятся: разру-

шающее действие гепатотропных вирусов при вирусных гепатитах, токсическое действие алкоголя, лекарственных препаратов, липотоксичность при неалкогольной болезни печени, нарушение секреции и транспорта желчных пигментов при холестатических заболеваниях, разные аутоиммунные нарушения, болезни накопления, дефициты различных ферментов, наследственные и генетические нарушения, паразитарные заболевания, острая жировая дистрофия печени у беременных и др.

В оценке степени выраженности патологического процесса в печени основное значение придается активности аминотрансфераз АЛТ и АСТ.

Для диагностики гепатоцеллюлярных повреждений АЛТ считается более специфичной, чем АСТ, поскольку она преимущественно находится в печени и лишь в малых количествах представлена в других тканях.

АСТ также присутствует в сердце, скелетной мускулатуре, почках и поджелудочной железе. Повышение АСТ может наблюдаться при повреждении одного из этих органов, рабдомиолизе.

Биохимические проявления цитолиза по своему диагностическому значению имеют большую значимость, чем клинические изменения, но существенно уступают морфологическим. Если больному не проведено морфологическое обследование, а также для оценки изменений, выявленных в динамике, степень активности процесса оценивают по уровню АЛТ: легкая степень выраженности – АЛТ не превышает 3 норм, средняя – АЛТ от 3 до 10 норм, тяжелая – уровень АЛТ превышает 10 норм.

Диагностическое значение имеют не только значения АСТ и АЛТ, но и их соотношение. Де Ритис разработал диагностический критерий, названный коэффициентом де Ритиса (отношение АСТ к АЛТ). Использование коэффициента де Ритиса актуально лишь при значениях аминотрансфераз выше нормы.

При большинстве заболеваний печени соотношение АСТ/АЛТ < 1. Однако при алкогольном поражении печени характерно соотношение АСТ/АЛТ > 2. Это связано с дефицитом пиридоксаль-5-фосфата у людей, злоупотребляющих алкоголем, который необходим для синтеза АЛТ и в меньшей степени АСТ. Этот дефицит также объясняет, почему у таких людей наблюдается умеренное (<300 Ед/л) повышение уровня АЛТ и АСТ [4].

Очень высокие уровни аминотрансфераз (>500 Ед/л при норме 40 Ед/л и менее), указывающие на острый гепатоцеллюлярный некроз или повреждение, обычно наблюдаются при:

- остром вирусном гепатите;
- токсическом или лекарственном гепатитах;
- ишемическом гепатите или инфаркте печени.

Высокие уровни аминотрансфераз сохраняются в течение нескольких дней, а в случае вирусных гепатитов – недель. Степень их повышения не отражает выраженность поражения печени. Для оценки тяжести и прогноза большую информацию дают повторные измерения. Снижение к нормальному уровню свидетельствует о восстановлении печеночной ткани. Однако, если снижение уровня аминотрансфераз сопровождается повышением билирубина, протромбинового времени или международного нормализованного отношения, это свидетельствует о развитии фульминантной печеночной недостаточности, при которой уменьшается число клеток печени, из которых выходят ферменты [4].

Причиной значимого повышения уровня аминотрансфераз могут быть:

- обострение аутоиммунного гепатита;
- реактивация хронического вирусного гепатита В;
- острый синдром Бадда–Киари;
- острая жировая дистрофия у беременных;
- прохождение камня через общий желчный проток.

Повышение аминотрансфераз средней степени выраженности (300–500 Ед/л) наблюдается при хронических заболеваниях печени (например, хроническом гепатите), билиарной обструкции, за исключением случаев, когда прохождение камня через общий желчный проток может приводить к временному высокому (тысячи Ед/л) повышению аминотрансфераз [4].

Легкое повышение аминотрансфераз (<300 Ед/л) неспецифично и часто может быть при:

- циррозах печени после вирусных гепатитов;
- неалкогольных жировых гепатозах;
- внутрипеченочном холестазе;
- гепатоцеллюлярном раке.

Аминотрансферазы могут быть в норме при гемохроматозе, повреждении печени метотрексатом или амиодароном, хроническом гепатите С, неалкогольном жировом гепатозе.

## Желтуха

Желтуха – синдром, характеризующийся желтушной окраской слизистых оболочек, склер и кожи, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина.

Желтуха ложная (псевдожелтуха) – желтушное окрашивание кожи (но не слизистых оболочек!) вследствие накопления в ней каротинов при длительном и обильном употреблении в пищу моркови, апельсинов, тыквы, а также возникающая при приеме внутрь акрихина, пикриновой кислоты и некоторых других препаратов.

## Клиническая картина

Истинную желтуху выявляют при осмотре, который необходимо проводить днем или при освещении лампой дневного света. Раньше всего желтушное окрашивание заметно при осмотре склер, нижней поверхности языка и мягкого неба. Видимая желтуха наблюдается при гипербилирубинемии свыше 34 мкмоль/л. Желтушное окрашивание кожи может быть различных оттенков. Оттенки и интенсивность окрашивания зависят от концентрации желчных пигментов в крови, природы желтухи и ее длительности.

## Классификация

Причиной любой желтухи является нарушение равновесия между образованием и выделением билирубина. Традиционно у людей любого возраста выделяют 3 вида желтухи: надпеченочную (гемолитическую), печеночную (паренхиматозную) и подпеченочную (механическую).

**Надпеченочная желтуха** обусловлена чрезмерным образованием билирубина, превышающим способность печени обеспечить его выведение, и практически всегда связана с повышенным распадом эритроцитов.

Причинами надпеченочной желтухи могут быть:

- гемоглобинопатия (серповидно-клеточная анемия);
- ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- нарушение строения эритроцитов (сфероцитоз);
- неэффективный эритропоэз (sideroblastная и В<sub>12</sub>-дефицитная анемии);
- лекарственные препараты и другие химические соединения (допегит, алкоголь);
- инфекции (микоплазмоз, вирусные инфекции, сепсис);
- несовместимость групп крови и резус-фактора (переливание крови);
- травма форменных элементов крови (разрушение), искусственные клапаны сердца, переохладение;
- аутоиммунные приобретенные заболевания (системная красная волчанка, гемолитическая анемия, гепатиты);
- злокачественные заболевания (лейкозы).

Характерные *симптомы и признаки* для надпеченочной желтухи: желтушность кожи (лимонно-желтая окраска) и склер на фоне более или менее выраженной бледности; спленомегалия преобладает над увеличением печени; кожного зуда нет; обычная окраска кала и мочи; анемия, ретикулоцитоз; повышение непрямого билирубина, нормальные уровни трансаминаз, щелочной фосфатазы, холестерина.

**Печеночная желтуха** – истинная желтуха, возникающая при различных поражениях паренхимы печени. Развивается в результате инфекционного или токсического поражения гепатоцитов и нарушения или полного прекращения их функционирования. Обусловлена нарушениями метаболизма, транспорта и захвата билирубина в гепатоцитах и желчных протоках.

Основные *причины* печеночной желтухи:

- нарушения конъюгации билирубина: синдромы Жильбера, Криглера–Найяра и гепатиты;
- нарушения экскреции билирубина в желчные капилляры (прямая гипербилирубинемия): синдромы Дабина–Джонсона, Ротора; лекарственные воздействия (анаболические стероиды, аминазин и др.); доброкачественная желтуха беременных;
- повреждения (некроз, воспаление и др.) клеток печени (гипербилирубинемия за счет прямой и непрямой фракции): гемохроматоз, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, острые и хронические вирусные гепатиты, цитомегаловирус, амебиаз, лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, гранулематозы, рак печени первичный, метастатический;
- нарушения оттока желчи по внутрипеченочным желчным протокам (прямая гипербилирубинемия): первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, лекарственные холестатические гепатиты.

В зависимости от механизма патологического процесса в печеночных клетках различают 3 вида печеночной желтухи: печеночно-клеточную, холестатическую и энзимопатическую.

Ведущее значение в патогенезе печеночно-клеточной желтухи, возникающей, как правило, при гепатитах разной этиологии, имеет нарушение проницаемости и целостности мембран гепатоцитов с выходом прямого билирубина в синусоиды, а затем в кровеносное русло.

Характерные *симптомы и признаки* печеночно-клеточной желтухи:

- яркая желтушность кожи (шафраново-желтый, красноватый цвет кожи, так называемая «красная желтуха»);
- кожный зуд, однако менее выраженный, чем при подпеченочной желтухе;
- гепатомегалия, возможна спленомегалия;
- темная моча («цвета пива»);
- иногда геморрагический синдром;
- повышение в сыворотке крови общего билирубина с преобладанием прямого, АСТ, АЛТ, ЛДГ, тимоловой пробы; билируинурия и повышение уробилиновых тел в моче;
- нарушение синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение протромбина и других факторов свертывания крови).

**Холестатическая желтуха** (внутрипеченочный холестаз) клинически сходна с подпеченочной желтухой.

**Энзимопатическая желтуха** обусловлена недостаточностью ферментов, ответственных за захват, конъюгацию или экскрецию билирубина. Например, доброкачественные гипербилирубинемии (в том числе синдром Жильбера) проявляются хронической или перемежающейся желтухой без выраженного первичного изменения структуры и функции печени и без явных признаков гемолиза и холестаза.

**Подпеченочная желтуха** развивается в результате частичной или полной непроходимости желчевыводящих путей с нарушением пассажа желчи в кишечник.

Основные *причины* подпеченочной желтухи:

- инфекционные заболевания: восходящий холангит;
- желчнокаменная болезнь: холедохолитиаз;
- травма: стриктура желчного протока;
- злокачественные новообразования: рак желчного протока, в том числе дуоденального сосочка, рак поджелудочной железы.

Характерные *симптомы и признаки* подпеченочной желтухи: зеленоватый оттенок желтухи; выраженный кожный зуд; темная моча; постоянно или периодически обесцвеченный кал; нарушение всасывания жиров приводит к стеаторее, похудению, дефициту жирорастворимых витаминов (A, D, K, E); плотная, увеличенная печень; преимущественное повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, билируинурия.

### Основные принципы лечения желтухи

*Режим* – в соответствии с тяжестью состояния больного. При установлении диагноза инфекционного заболевания пациенты подлежат госпитализации или переводу в инфекционный стационар или инфекционное отделение многопрофильного стационара.

*Диета*: при болях в животе – голод до уточнения диагноза; обильное питье; стол №5 по Певзнеру; при циррозе, острой почечной недостаточности – ограничение белка, поваренной соли, жидкости.

Если известна причина желтухи, проводится этиотропное лечение: противовирусная терапия, антибактериальная терапия (исключая гепато- и нефротоксические препараты), удаление конкрементов, резекция опухоли, отмена гепатотоксичных лекарственных средств, дегельминтизация, хирургическое, эндоскопическое восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы) и т.д.

*Дезинтоксикационная терапия* может включать обильное щелочное питье; внутривенное введение растворов, эфферентная терапия по показаниям (гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация).

### Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции печени)

Под холестазом (cholestasis; греч. chole – желчь + stasis – стояние) понимают уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка.

### Классификация

Различают внутрипеченочный и внепеченочный холестазы [5, 6].

Внутрипеченочный холестаз обусловлен нарушением образования и транспорта желчи в гепатоцитах или повреждением внутрипеченочных желчных протоков (либо сочетанием этих механизмов). Его причинами могут быть вирусные, алкогольные и другие повреждения печеночных клеток, первичный билиарный цирроз печени. Может наблюдаться у беременных. При невыясненной причине классифицируют как идиопатический.

При внепеченочном холестазе происходит обструкция и/или механическое повреждение внепеченочных желчных протоков. К причинам развития относят: желчнокаменную болезнь, рак головки поджелудочной железы и желчных путей, стенозирующий панкреатит, склерозирующий папиллит, язвенную болезнь с постбульбарной локализацией язвы, полипоз двенадцатиперстной кишки, перихоледохеальный лимфаденит, рак большого сосочка

двенадцатиперстной кишки, врожденный порок развития желчных протоков.

### **Клиническая картина**

Клинические проявления холестаза однотипны и не зависят от этиологии и механизмов его развития. В основе холестаза лежат следующие факторы:

- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- избыточное поступление элементов желчи в кровь;
- воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы.

При регургитации желчи в кровь появляются такие симптомы, как кожный зуд, желтуха, ксантомы (отложение липидов), темная моча, а также системные поражения: острая почечная недостаточность, развитие острых язв и эрозий в желудке, кровотечения, повышенный риск развития эндотоксемии и септических осложнений.

Характерным клиническим симптомом холестаза является кожный зуд. Зуд кожи может за несколько лет предшествовать желтухе, в связи с чем больные безуспешно лечатся у дерматолога. В развернутой стадии заболевания зуд становится мучительным, нарастают явления интоксикации. Отличительной особенностью кожного зуда при печеночной недостаточности является наличие только вторичных элементов – экскориаций (расчесов), в то время как первичные элементы всевозможных высыпаний, характерных для большинства зудящих дерматозов, отсутствуют. Нет папул, везикул, бугорков, лишь иногда встречаются уртикарии.

Природа кожного зуда окончательно неясна. Традиционно его связывают с задержкой желчных кислот в коже и раздражением нервных окончаний дермы, эпидермиса. Однако прямой связи между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот в сыворотке нет. В терминальной стадии холестатических заболеваний печени при развитии печеночной недостаточности зуд уменьшается и даже исчезает, хотя концентрация желчных кислот в крови по-прежнему повышена. В связи с этим предполагают, что зуд также может быть обусловлен веществами (пруритогенами), синтезирующимися в самой патологически измененной печени и далее экскретирующимися в кровь.

Дефицит желчи в кишечнике сопровождается стеатореей, синдромом мальабсорбции, дефицитом жирорастворимых витаминов, нарушением минерализации костей.

Постоянное присутствие в избыточном количестве компонентов желчи в гепатоцитах и каналах приводит к их некрозу и развитию признаков печеночно-клеточной недостаточности. Если холестаз не разрешается, то через 3–5 лет формируется цирроз печени с развитием асцита, отеков и печеночной энцефалопатии.

При осмотре больного определяются желтуха с зеленоватым оттенком, следы расчесов, ксантомы. Обычно появлению ксантом предшествует длительная гиперхолестеринемия. Разновидность ксантом – ксантелазмы – представляет собой плоские или слегка выступающие мягкие образования желтого цвета, обычно вокруг глаз. Ксантомы могут также наблюдаться в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине. Печень обычно увеличена, а ее пальпаторные свойства, как и при цитолизе, зависят от нозологической единицы. Спленомегалия не характерна, развивается поздно, даже при билиарных циррозах.

### **Лабораторная диагностика**

Биохимическими маркерами холестаза являются следующие ферменты [3]:

- щелочная фосфатаза (ЩФ);
- ГГПТ;

- 5-нуклеотидаза;
- лейцинаминопептидаза;
- холестерин;
- $\beta$ -липопротеиды;
- фосфолипиды;
- прямой (связанный) билирубин;
- желчные кислоты.

Повышение уровня ЩФ предполагает холестаз, однако этот фермент не специфичен. ЩФ состоит из нескольких изоферментов и находится также в других тканях (например, в плаценте, тонкой кишке, лейкоцитах, почках и особенно в костной ткани).

Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови может наблюдаться при физиологических состояниях: период роста, II и III триместры беременности.

Повышение уровня ЩФ отмечается при следующих болезнях: заболеваниях костей (болезнь Педжета, остеопороз, переломы, асептические некрозы, опухоли, метастатические поражения), гипертиреозе, гиперпаратиреозе, акромегалии, цистаденоме поджелудочной железы, злокачественной лимфоме и других опухолях, сердечной недостаточности.

В то же время в редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденной гипопосфатемией, дефицитом магния и цинка (необходимы для активации фермента), пернициозной анемии, гипотиреозом, кахексией, лечением антикоагулянтами.

При высоком уровне ЩФ и нормальном ГГПТ следует предполагать наличие или внепеченочных причин повышения ЩФ, или врожденных дефектов метаболизма желчных кислот.

Повышение ГГПТ является довольно специфичным и постоянным признаком внутрипеченочного холестаза. Исследование этого фермента обязательно при подозрении на холестаз. ГГПТ в основном содержится в мембранах клеток желчных путей, и его повышение в крови связано с обструкцией и заболеваниями желчных путей. Он также увеличивается при хронических заболеваниях печени, опухолях печени и метастазах в печень.

Важно отметить, что ГГПТ не повышается при костных заболеваниях и это позволяет дифференцировать источник повышения ЩФ.

**Фермент 5-нуклеотидаза** относится к фосфатазам и более специфична, чем ЩФ. Повышается при холестазах любой локализации. Главное отличие от ЩФ – отсутствие реакции 5-нуклеотидазы на костные заболевания. Особенно целесообразно ее определение у детей для дифференцирования физиологического повышения ЩФ от такового при заболеваниях печени.

**Прямая гипербилирубинемия** является специфичной для холестаза в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня ЩФ. Однако гипербилирубинемия является непостоянной и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков. В то же время нормальный уровень билирубина не исключает холестаза.

**Гиперхолестеринемия** является частым, но непостоянным признаком холестаза. Помимо холестаза, она свидетельствует о сохранности синтетической функции гепатоцитов. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, а особенно при развитии цирроза печени содержание холестерина в крови падает. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутрипеченочном, как и при внепеченочном холестазе отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности ( $\alpha_2$ - и  $\beta$ -фракции) и особых X-липопротеидов.

### Лечение холестаза

**Диетотерапия.** Наряду с адекватным потреблением белка и калорий пациентам рекомендуется ограничение жиров до 40 г/сут. При необходимости жировой компонент пищи может восполняться энтеральными смесями, содержащими среднецепочечные триглицериды, которые перевариваются и абсорбируются в кишечнике даже при условии отсутствия желчных кислот. При стеаторее необходимо получение жирорастворимых витаминов и кальция (с пищей или добавками) [7].

**Этиологическая терапия** преимущественно актуальна для холестатических заболеваний печени. Выполняются хирургические вмешательства (как лапароскопические, так и лапаротомные операции), направленные на декомпрессию желчной системы. В настоящее время как методы 1-й линии терапии рассматривают эндоскопические способы лечения. С их помощью, например, удается разрешить до 94% случаев обтурации желчных протоков, вызванных разными причинами [7].

**Патогенетическая терапия.** Для лечения большинства хронических холестатических заболеваний рекомендуется *урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*. Чаще всего доза УДХК составляет 13–15 мг/кг в сутки [7].

УДХК оказывает следующие действия:

- цитопротективное действие – вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции и предупреждает их повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, митохондрий, что снижает цитоллиз в результате окислительного стресса;
- иммуномодулирующее действие – уменьшает экспрессию молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций, снижает образование цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\alpha$ , подавляет выработку иммуноглобулина (Ig) A, IgM, IgG, т.е. оказывает иммуносупрессивный эффект;
- антихолестатическое действие – защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, ограничивает накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазе и стимулирует выведение токсичных желчных кислот из гепатоцита, снижает синтез холестерина печени и его всасывание в кишечнике;
- антипрuritическое действие – уменьшает образование токсичных желчных кислот;
- антиапоптотическое действие – снижает концентрацию ионизированного кальция в клетках, предотвращая выход цитохрома C из митохондрий и блокируя активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;
- антифибротическое действие – положительно влияет на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза: отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов;
- холеретическое действие – стимулирует секрецию желчи.

*S-аденозил-L-метионин (SAdMe)* также применяется при ряде заболеваний печени в качестве антихолестатического средства. Его назначение приводит к уменьшению пула токсичных свободных желчных кислот, обеспечивает стабилизацию мембран клеток и митохондрий и тем самым улучшает функционирование транспортных систем. Имеются экспериментальные данные о том, что SAdMe уменьшает апоптоз, индуцированный желчными кислотами, хотя и в меньшей степени, чем УДХК.

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** снижают уровень билирубина при печеночно-клеточной желтухе (преднизолоно-

вая проба), но не оказывают влияния собственно на холестаз. Их назначение может уменьшать такие симптомы, как кожный зуд. Однако прием ГКС приводит к резкому снижению минеральной плотности костной ткани, увеличивая риск развития остеопороза, а также повышает риск развития других неблагоприятных явлений. Поэтому ГКС рекомендуются при ограниченном числе холестатических заболеваний, где иммуносупрессия оказывает основное патогенетическое воздействие (IgG<sub>4</sub>-холангиопатия, аутоиммунный гепатит).

**Трансплантация печени** остается единственным методом лечения пациентов при прогрессирующем течении заболевания и развитии печеночной декомпенсации. На более ранних стадиях хронических холестатических заболеваний в качестве показаний для включения в лист ожидания могут рассматриваться инвалидизирующая слабость, резистентный кожный зуд, тяжелый остеопороз.

### Лечение кожного зуда

Европейская и Американская ассоциации по изучению болезней печени рекомендуют следующие препараты для лечения холестатического кожного зуда [8, 9]:

1-я линия: секвестранты желчных кислот (холестирамин – 4 г 4 раза в сутки); в Российской Федерации в последние годы отсутствуют.

2-я линия: рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут) – индуктор X-рецепторов прегнана, регулирующих биосинтез, детоксикацию и транспортировку токсичных желчных кислот. При холестазе рифампицин, возможно, оказывает не только симптоматический, но и патогенетический эффект [10].

3-я линия: пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут), вероятно, действуют на зуд за счет снижения опиоидергической нейротрансмиссии.

4-я линия: сертралин (75–100 мг/сут) предположительно влияет на перцепцию зуда [11].

В рекомендациях особо отмечено, что при неэффективности указанных препаратов могут быть использованы экспериментальные методы лечения и может обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени.

Антигистаминные препараты, фенobarбитураты и ондансетрон больше не рекомендуются для лечения холестатического зуда в связи с низкой эффективностью и побочными эффектами.

К другим возможным методам купирования зуда относятся экстракорпоральные методики: альбуминовый диализ, плазмаферез.

Физиотерапия: ультрафиолетовое облучение по 9–12 мин ежедневно в некоторых случаях позволяет уменьшить кожный зуд и гиперпигментацию [12].

### Мезенхимально-воспалительный (иммуновоспалительный) синдром

Мезенхимально-воспалительный синдром – гепатологический синдром, свидетельствующий о сенсibilизации иммунокомпетентных клеток и активности ретикулоэпителиолимфоцитарной системы под влиянием антигенной стимуляции печени микроорганизмами и токсинами из кишечника, а также антигенов самих гепатоцитов. Большинство заболеваний печени, сопровождающиеся синдромом цитоллиза гепатоцитов, одновременно протекают с повреждением мезенхимы и стромы органа. Показатели этой реакции используются для диагностики и оценки активности процесса [3].

### Клиническая картина

Клинические проявления синдрома могут быть в виде повышения температуры тела, увеличения селезенки, лимфаденопатии, полиартралгии, поражении кожи, легких, почек по типу васкулитов.

### Лабораторная диагностика

К лабораторным изменениям мезенхимально-воспалительного синдрома относятся повышение в крови Ig различных классов, циркулирующих иммунных комплексов, показателей белково-осадочных проб, увеличение СОЭ, С-реактивного белка, серомукоида, неспецифических антител к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам, печеночному липопропротеиду; появление LE-клеток, изменение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов.

При хронических заболеваниях печени часто повышены Ig, однако их изменения неспецифичны и мало используются в клинической диагностике. Слабое увеличение наблюдается при остром гепатите, умеренное – при хроническом активном гепатите, высокое – при аутоиммунном гепатите. Высокий уровень IgM определяется при первичном билиарном циррозе, IgA – при алкогольной болезни печени, IgG – при аутоиммунном гепатите.

Высокие титры антимитохондриальных антител наблюдаются у более 95% пациентов с первичным билиарным циррозом и используются в диагностике этого заболевания.

При аутоиммунном гепатите часто определяются гладкомышечные антитела к актину, антиядерные антитела, антитела к печеночно-почечным микросомам-1.

### Литература/References

- Вялов С.С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов. Рус. мед. журн. 2013; 31: 1621–6. / Vialov S.S. Porazhenie pecheni i soputstvuiushchaia patologija: ratsional'naia kombinatsiia gepatoprotektorov. Rus. med. zhurn. 2013; 31: 1621–6. [in Russian]
- Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2013; 1: 42–8. / Vialov S.S. Sindrom tsitoliza v gastroenterologii: takтика vedeniia patsientov v obshchei praktike. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2013; 1: 42–8. [in Russian]
- Давыдова А.В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени. Учеб. пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2013. / Davydova A.V. Klinicheskaja interpretatsiia biokhimicheskogo analiza krvi pri zabolevaniiax pecheni. Ucheb. posobie dlia studentov. Irkutsk: IGMU, 2013. [in Russian]
- Руководство по медицине: диагностика и лечение: The Merk Manual. Пер. с англ. Под общ. ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2010. / Rukovodstvo po meditsine: diagnostika i lechenie: The Merk Manual. Per. s angl. Pod obshch. red. akad. RAMN A.G.Chuchalina. M.: Litterra, 2010. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клин. рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Рос. общ.-ва по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015; 25 (2): 41–57. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaja M.V. i dr. Klin. rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii i Ros. obshh.-va po izucheniju pecheni po diagnostike i lecheniju holestaza. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2015; 25 (2): 41–57. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2012. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N. Holestaz. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: SIMK, 2012. [in Russian]
- Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В., Солоницин Е.Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени. Лечащий врач. 2012; 7: 30–8. / Baranovskij A.Yu., Rajhel'son K.L., Semenov N.V., Solonitsyn E.G. Principy lechenija holestaticheskikh zabolevanij pecheni. Lechashhij vrach. 2012; 7: 30–8. [in Russian]
- EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009; 5: 237–67.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2009; 50 (1): 291–308.
- Bachs L, Pares A, Elena M et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1992; 102 (6): 2077–88.
- Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2736–41.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медцина, 1999. / Sherlock Sh., Duli Dzh. Zabolevaniia pecheni i zhelchnyh putej. Prakticheskoe rukovodstvo. Per. s angl. Pod red. Z.G.Aprosinoj, N.A.Muhina. M.: GJeOTAR-Medicina, 1999. [in Russian]

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Макарова Марина Алексеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. E-mail: mma123@list.ru

**Баранова Ирина Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: baranova@ro.ru

# Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – ацеклофенак

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой пациенты обращаются за медицинской помощью, является боль. Наиболее перспективным и действенным патогенетическим средством защиты периферических болевых рецепторов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений. Лекарственная безопасность и коморбидность тесно переплетаются при использовании НПВП. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований позволяют рассматривать ацеклофенак в качестве препарата выбора для лечения болевого синдрома на этапе первичной медико-санитарной помощи у коморбидных пациентов с гастроинтестинальным и кардиоваскулярным риском.

**Ключевые слова:** первичная медико-санитарная помощь, боль, лекарственная безопасность, коморбидность, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, Аэртал.

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – ацеклофенак. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 75–83. 10.26442/2075-1753\_19.8.75-83

## Review

### Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the provision of primary health care through the prism drug safety and comorbidity: in focus aceclofenac

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

#### Abstract

One of the most common symptoms in modern clinical practice and one of the most common reasons for which patients seek medical help, is a pain. The most promising and effective remedy pathogenetic peripheral pain receptors are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, NSAID-associated a range of different events. Drug safety and comorbidity are closely intertwined with the use of NSAIDs. The results of numerous domestic and foreign researches allow to consider aceclofenac as the drug of choice for the treatment of pain in primary health care in comorbid patients with gastrointestinal and cardiovascular risk.

**Key words:** primary health care, pain, drug safety, comorbidity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, Airtal.

**For citation:** Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the provision of primary health care through the prism drug safety and comorbidity: in focus aceclofenac. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 75–83. 10.26442/2075-1753\_19.8.75-83

*Мы живем в век безопасной хирургии  
и все более опасной лекарственной терапии.*

*Академик Б.Е.Вотчал*

К важным составляющим рациональной фармакотерапии в настоящее время относятся лекарственная безопасность и наличие у пациента сопутствующей (коморбидной) патологии [1, 2].

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств и активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов были стимулированы талидомидовой трагедией в 1960-х годах. Однако начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов – церивастатина и рофеноксифа. И это далеко не единственные негативные примеры XXI в. [3, 4]. Большая группа проблем современной медицины непосредственно обусловлена действием лекарственных препаратов: лекарственные поражения печени, нарушения кишечного микробиоценоза, гастропатия и энтеропатия, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Сопутствующая (коморбидная) патология выявляется благодаря совершенствованию диагностических возможностей и в настоящее время присутствует в большинстве клинических случаев. Эта проблема в первые десятилетия XXI в. активно изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [5–7]. Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения, ятрогенные, социальные, экологические. К основным причинам коморбидности относятся: анатомическая близость пораженных болезнью органов, единый патогенетический механизм нескольких болезней, временная причинно-следственная связь между болезнями, одна болезнь как осложнение другой, а также болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [7].

Лекарственная терапия всегда сопряжена с риском причинения вреда здоровью пациента самим лекарством, призванным противостоять заболеваниям. Прием паци-



| Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП [15]                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Градация риска                                                                                                   | НПВП-гастропатия                                                                                                                                                                                                                                                           | Кардиоваскулярные осложнения                                                                                                                                                |
| Умеренный                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст без дополнительных факторов риска</li> <li>• Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв)</li> <li>• Прием глюкокортикоидов</li> <li>• Курение и прием алкоголя</li> <li>• Инфицированность <i>H. pylori</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Компенсированное лечение АГ и СН</li> <li>• Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС</li> </ul>    |
| Высокий                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Язвенный анамнез</li> <li>• Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, АСК)</li> </ul>                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Некомпенсированные АГ и СН, неосложненная ИБС</li> </ul>                                                                           |
| Максимальный                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осложненные язвы (кровотечение, перфорация)</li> <li>• Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные)</li> <li>• Комбинация 2 факторов риска и более</li> </ul>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт</li> </ul> |
| Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование. |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             |

ентами различных лекарственных препаратов на сегодняшний день можно рассматривать в качестве возможных этиологических и провоцирующих факторов (триггеров) развития целого ряда заболеваний разных органов и систем [3, 7].

Актуальные аспекты лекарственной безопасности и коморбидности тесно переплетаются при использовании НПВП, относящихся к числу наиболее распространенных лекарственных препаратов.

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП, в течение 1 года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них принимают НПВП по назначению врача. В конце XX в. и начале века нынешнего отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [8, 9]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата с увеличением возраста пациентов [9, 10].

К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся: противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, лихорадка, воспалительные процессы различной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота – АСК) [9]. НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний и входят в арсенал врачей разных специальностей.

Однако наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иногда фатальных осложнений. Так, на долю НПВП приходится каждый 4–5-й зарегистрированный случай лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в США с употреблением НПВП связано 16,5 тыс. случаев смерти в год и 107 тыс. госпитализаций [10–13].

Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Эта проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значимо увеличивая количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований [14–16].

Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовос-

палительное действие НПВП обусловлено подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента – ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления в зоне патологического процесса. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП, представлены в таблице.

В междисциплинарном консенсусе отечественных экспертов (2017 г.) в основных положениях, касающихся неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с приемом НПВП, отмечается:

- 1) все НПВП могут вызывать НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастриальной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию, в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;
- 2) все НПВП могут вызывать НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы – ССС (дестабилизацию артериального давления – АД и сердечной недостаточности – СН), повышать риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смертности;
- 3) все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев – вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции;
- 4) НПВП могут повышать риск кровотечения при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях;
- 5) НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм [16].

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (индометацин, диклофенак, кеторолак и др.), оказывая противовоспалительный и обезболивающий эффекты, обладают рядом нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ, для обозначения которых в 1986 г. был предложен термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [17–19].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляется не только диспепсией и эпигастриальной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку (ДПК), а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [17, 20].

Гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВП, поскольку лишь отчасти связана с ло-

кальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую и в основном обусловлена ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов [21, 22]. При этом НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими сложностями субъективного генеза, поскольку врачи в практике часто упускают связь поражения желудка или желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) с приемом НПВП [21, 23]. При длительном (более 6 нед) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [24]. Симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии развиваются примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП. Из них у 1/2 при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 5–4-го – язвы.

К ведущим симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [8, 25, 26]. Вместе с тем часто клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Нередко при наличии множественных эрозий и язв желудка и луковицы ДПК НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

В реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с энтеропатией. По данным аутопсий поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% больных, не принимавших НПВП [27, 28].

Ведущими факторами риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП являются:

- 1) женский пол;
- 2) возраст старше 65 лет; язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в анамнезе;
- 3) высокие дозы НПВП;
- 4) одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с АСК или другим антиагрегантом;
- 5) наличие заболевания, требующего длительного приема НПВП;
- 6) сопутствующая терапия глюкокортикостероидными гормонами, иммунодепрессантами, антикоагулянтами;
- 7) наличие *Helicobacter pylori*;
- 8) семейный язвенный анамнез [29, 30].

Рекомендации ACG (American College of Gastroenterology) к факторам риска дополнительно относят: начальный период приема НПВП (первые 1–2 нед); прием препаратов натощак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [31].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются менее токсичными по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и сочетают в себе быстрый обезболивающий и мощный противовоспалительный эффекты [32].

Однако кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен, что наглядно продемонстрировал рофекоксиб [33, 34]. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает АД и потенцирует СН, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП [35, 36]. Негативные эффекты селективных ингибиторов ЦОГ-2 НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК (однако такая комбинация требует дополнительного назначения ингибиторов протонной помпы) или клопидогрела.

В междисциплинарном консенсусе отечественных экспертов (2017 г.) в основных положениях, касающихся НЯ, которые связаны с приемом НПВП, отмечено, что риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании разных НПВП [16].

В этой связи выбор оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности, лекарственной безопасности и коморбидности относится к одним из наиболее обсуждаемых в реальной клинической практике, в том числе и на этапе оказания пациенту первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

ПМСП является основой системы оказания медицинской помощи и осуществляется в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами).

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом ПМСП становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь. Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить медицинскую помощь при неврологической и хирургической патологиях, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно, уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью, является боль. Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты на этапе оказания ПМСП обращаются к врачу, является боль при воспалительных изменениях и травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата [37]. Врачу первого контакта также часто приходится сталкиваться с сопутствующими ревматологическими и неврологическими проблемами пациента, когда имеет место комбинация воспалительной реакции и болевого синдрома [38].

Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно. НПВП являются одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов).

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать Аэртал® (ацеклофенак) в качестве препарата выбора в группе НПВП [39, 40]. Аэртал® (ацеклофенак) – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, занимает удачную позицию между неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 (коксибами), являясь своеобразной «золотой серединой» в группе НПВП, что обуславливает целесообразность его использования при большинстве болевых синдромов различной природы. Клинические и эпидемиологические исследования

показывают, что препарат обладает благоприятной переносимостью в отношении как ЖКТ, так и ССС [39].

Аэртал® (ацеклофенак) – производное фенилацетиловой кислоты, ближайший «родственник» диклофенака. Однако в его формулу включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, и это небольшое отличие существенно изменяет фармакологические свойства препарата [41–43].

Важным достоинством Аэртала (ацеклофенак) является высокая биодоступность – после приема внутрь Аэртал® (ацеклофенак) быстро всасывается, его биодоступность близка к 100%. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 75–180 мин после приема внутрь. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его степень. Аэртал® (ацеклофенак) в высокой степени связывается с белками плазмы (>99,7%). Препарат проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 60% от концентрации в плазме. Считается, что Аэртал® (ацеклофенак) метаболизируется изоферментом CYP2C9 с образованием метаболита 4-ОН-ацеклофенака, роль которого в клиническом действии скорее всего является минимальной. Диклофенак и 4-ОН-диклофенак входят в число многочисленных метаболитов ацеклофенака. Средний период полувыведения составляет 4–4,3 ч. Приблизительно 2/3 принятой дозы выводится почками, в основном в виде конъюгированных гидроксиметаболитов. Только 1% дозы после приема внутрь выводится в неизмененном виде [44].

Аэртал® (ацеклофенак) ингибирует экспрессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, однако преимущественный эффект он демонстрирует в отношении ЦОГ-2, что позволяет отнести препарат к преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2, поскольку соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для Аэртала (ацеклофенак) составляет 0,26 мкмоль, а для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) – 0,7 мкмоль [43]. Преимущественная селективность Аэртала (ацеклофенак) продемонстрирована в немецком экспериментальном исследовании, в котором определялась выраженность блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 в нейтрофилах человека под влиянием Аэртала (ацеклофенак) 100 мг и диклофенака 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ-2 была подавлена более чем на 97%, а ЦОГ-1 – на 46 и 82% соответственно [45].

Кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ-2/ЦОГ-1) Аэртал® (ацеклофенак) оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [40, 41, 43].

Важной особенностью Аэртала (ацеклофенак) является его способность подавлять процесс ИЛ-1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия Аэртала (ацеклофенак) на синтез протеогликанов суставного хряща [42]. Имеются подтвержденные позитивные влияния Аэртала (ацеклофенак) на суставной хрящ. В британском экспериментальном исследовании [46] изучали действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Было отмечено, что Аэртал® (ацеклофенак) не только не усиливал деструкцию хряща, что было отмечено для ибупрофена, индометацина и диклофенака, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани. Достоверное стимулирующее влияние Аэртала (ацеклофенак) на метаболизм хряща отмечено в бельгийском исследовании при анализе биоптатов медиального надмыщелка бедра, взятых у пациентов, страдавших выраженным или тяжелым гонартрозом [47].

Наибольшее число клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак), проведено у больных остеоартрозом/остеоартритом (ОА). При этом заболевании Аэртал® (ацеклофенак) успешно выдержал сравнение с парацетамолом, диклофенаком, напроксеном и пироксикамом [40, 48].

В испанском 6-недельном исследовании, проведенном в университетской клинике в Аликанте [49], сравнивалась эффективность Аэртала (ацеклофенак) 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут и было показано достоверное преимущество Аэртала (ацеклофенак): уменьшение выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и функционального индекса Лекена, при этом переносимость Аэртала (ацеклофенак) и парацетамола не различалась.

В бельгийском 12-недельном исследовании [50] оценивали влияние Аэртала (ацеклофенак) 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные симптомы больных ОА. Аэртал® (ацеклофенак) был эффективнее диклофенака: существенное облегчение суставной боли (более 50% в сравнении с исходным уровнем) было отмечено соответственно у 71 и 59% больных ( $p=0,005$ ). При этом осложнения со стороны ЖКТ достоверно реже возникали на фоне приема Аэртала (ацеклофенак).

В индийском сравнительном исследовании Аэртала (ацеклофенак) и диклофенака у пациентов с ОА коленного сустава при приеме Аэртала (ацеклофенак) существенно реже встречались симптомы диспепсии и боль в животе, кроме этого, исследователи отметили, что в течение первых 7 дней терапии более 90% принимавших Аэртал® (ацеклофенак) не нуждались в дополнительном назначении гастропротективной терапии [51].

В другом испанском исследовании, проведенном в Барселоне, было показано, что Аэртал® (ацеклофенак) 200 мг/сут был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных ОА коленных суставов, при этом на фоне приема Аэртала (ацеклофенак) побочные эффекты возникали реже: соответственно у 12,6 и 16,3% больных [52]. Еще в одном 2-месячном испанском исследовании в Малаге сравнивали эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак) 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось, а переносимость Аэртала (ацеклофенак) была существенно лучше [53].

В итальянском исследовании [54] месячный курсовой прием Аэртала (ацеклофенак) обеспечил статистически значимый обезболивающий эффект, который прогрессивно повышался на протяжении последующего 12-месячного наблюдения, при этом степень выраженности боли при движении и в состоянии покоя со временем уменьшалась, было отмечено улучшение и функциональной способности (индекс Lee).

В обзоре французских исследователей [42] отмечается, что Аэртал® (ацеклофенак) при сходной эффективности имеет более благоприятный профиль переносимости по сравнению с другими НПВП. Особо подчеркивают положительное влияние на анаболизм хряща в сочетании с модулирующим эффектом катаболизма матрицы.

В метаанализе [55], опубликованном в текущем году и включавшем 9 исследований (8 – двойных слепых и 1 – одиночное слепое), в которых оценивали боль (7 исследований), функцию (8) и безопасность (7), авторами отмечено, что Аэртал® (ацеклофенак) в терапии ОА был более полезным, чем контрольные вмешательства, в улучшении физических функций, и при этом отмечено существенно меньше побочных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП (относительный риск – ОР 0,69; 95% доверительный интервал – 0,57–0,83).

Эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак) при ОА отмечены в целом ряде отечественных исследований [56–60]. При оценке эффективности и безопасности применения Аэртала (ацеклофенак) и диклофенака в лечении пациентов с гонартрозом на ранних стадиях [60] после 6 нед консервативного лечения в группе Аэртала (ацеклофенак) отмечено значимое снижение индекса ВАШ, индекса WOMAC (Western Ontario McMaster) на

фоне более благоприятного профиля безопасности группы и значительно лучшей желудочно-кишечной переносимости. В другом сравнительном исследовании у пациентов с гонартрозом I–II рентгенологической стадии также было отмечено меньшее число развития побочных эффектов со стороны ЖКТ и ССС (дестабилизация АД) в группе женщин, принимавших Аэртал® (ацеклофенак), при сравнении с диклофенаком [58].

Аэртал® (ацеклофенак) продемонстрировал высокую эффективность не только при ОА, но и при других ревматических заболеваниях [39, 61, 62]. В метаанализе [63] 13 рандомизированных контролируемых исследований с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также серии наблюдательных когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов) показаны эффективность Аэртала (ацеклофенак) для купирования боли у пациентов с ревматическими заболеваниями и другими патологическими процессами, а также улучшение функции и повышение активности пациентов при ОА и дорсопатиях. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). По обезболивающему и противовоспалительному действию Аэртал® (ацеклофенак) не уступал или превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен.

Другим значимым подтверждением терапевтических возможностей Аэртала (ацеклофенак) стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В это исследование были включены 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие ревматических заболеваний (РА, ОА, АС и дорсопатии), травм или перенесенной операции [64, 65]. Целесообразно отметить, что более 1/2 больных были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной для перехода на Аэртал® (ацеклофенак). Продолжительность лечения и число визитов при этом определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов определили терапевтическое действие Аэртала (ацеклофенак) как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2%.

У больных РА при назначении Аэртала (ацеклофенак) наблюдался хороший противовоспалительный и анальгетический эффект, сравнимый с приемом других «стандартных» НПВП – диклофенака, индометацина и теноксикама [66]. В итальянском многоцентровом двойном слепом 6-месячном исследовании было проведено сравнение Аэртала (ацеклофенак, 200 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) в параллельных группах у больных РА [67]. Оба препарата достоверно снижали выраженность боли, индекс Ричи и утреннюю скованность уже через 15 дней от начала терапии, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся в течение всего периода лечения. По оценке больных хороший или очень хороший результат терапии был у 70,3% пациентов при лечении Аэрталом (ацеклофенак) и у 65,6% – диклофенаком, а по оценке исследователей – у 76,3 и 69,6% больных соответственно. В 3-месячном испанском исследовании, проведенном в Мадриде [68], у больных РА эффективность Аэртала (ацеклофенак) сравнивали с таковой кетопрофена 200 мг/сут. Оба препарата обеспечили снижение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (индекс Ричи) и длительности утренней скованности. При этом лечебный эффект Аэртала (ацеклофенак) оказался несколько выше при лучшей переносимости.

Применение Аэртала (ацеклофенак) у пациентов с анкилозирующим спондилитом показало эффективность препарата в ряде исследований [69–72], где сравнивалась его эффективность с такими широко применяемыми НПВП, как напроксен, индометацин, теноксикам. Доказаны сходная эффективность с препаратами сравнения по снижению уровня боли и лучший профиль безопасности. Отмечены эффективность и безопасность Аэртала (ацеклофенак) и в лечении пациентов с псориатическим артритом [73].

При боли в спине также наблюдается выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект Аэртала (ацеклофенак) [74–83]. При лечении неспецифической боли в спине Аэртал® (ацеклофенак) хорошо сочетается с миорелаксантами [75, 82]. В практике поликлинического врача было проведено продольное проспективное нерандомизированное исследование ФЕНИКС (Фармаконадзорный проект по Изучению Качества жизни пациентов с болью в спине при совместном назначении ацеклофенака и толперизона). В работе участвовали 450 врачей поликлиник (терапевты, неврологи, ревматологи) из 60 городов Российской Федерации. Применение комбинированной терапии препаратами ацеклофенак (Аэртал® 100 мг 2 раза в день 10 дней) + толперизон (Мидокалм® 150 мг 3 раза в день 20 дней) является эффективной комбинацией для купирования острой боли в спине.

В многочисленных клинических исследованиях, приведенных выше, была отмечена лучшая переносимость Аэртала (ацеклофенак) по сравнению с другими представителями группы НПВП. Согласно испанскому экспериментальному исследованию [84] ulcerогенный потенциал у Аэртала (ацеклофенак) в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Во многих зарубежных исследованиях отмечается, что Аэртал® (ацеклофенак) обладает улучшенной ЖКТ-переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка [43, 85].

Общепризнано, что риск гастроинтестинальных осложнений при использовании НПВП представляет собой серьезную проблему. В рамках проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности НПВП были проведены систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований для оценки ОР осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением конкретных НПВП [86]. Результаты метаанализа продемонстрировали значительную вариабельность риска гастроинтестинальных осложнений среди различных представителей класса НПВП. В конечном итоге суммарный ОР гастроинтестинальных осложнений варьировал от 1,43 (0,65–3,15) до 18,45 (10,99–30,97). Наименьший ОР (<2) был при использовании Аэртала (ацеклофенак) – 1,43, целекоксиба – 1,45 и ибупрофена – 1,84.

В проспективном открытом многоцентровом 12-месячном исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) [87], в котором участвовали 10 142 больных, страдающих РА, ОА и АС [7890 пациентам назначали Аэртал® (ацеклофенак) 200 мг/сут, 2252 – диклофенак 150 мг/сут], продемонстрировано, что спектр НЯ при лечении Аэрталом (ацеклофенак) близок к таковому при лечении другими НПВП, однако существенно различается частота их развития. Исследователями была проанализирована частота побочных реакций: НЯ возникли у 22,4% больных, получавших Аэртал® (ацеклофенак), и у 27,1% принимавших диклофенак. Наиболее частыми из них были реакции со стороны ЖКТ (диспепсия, боли, диарея, тошнота) – в 10,6 и 15,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Не было отмечено тяжелых НЯ со стороны гепатобилиарной системы. Таким образом, применение Аэртала (ацеклофенак) сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью, при

этом Аэртал® (ацеклофенак) не уступал стандартным НПВП по эффективности.

Результаты исследования свидетельствовали о лучшем профиле переносимости Аэртала (ацеклофенак) по сравнению с диклофенаком. Авторы пришли к заключению, что применение Аэртала (ацеклофенак) сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью даже с учетом того, что среди больных, получавших Аэртал® (ацеклофенак), было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе [87].

Важнейшим доказательством относительно низкого риска желудочно-кишечных осложнений при использовании Аэртала (ацеклофенак) стали популяционные исследования (по типу «случай–контроль») [88, 89]. В обеих работах Аэртал® (ацеклофенак) продемонстрировал наименьший риск ЖКК по сравнению со всеми неселективными НПВП, а также мелоксикамом и нимесулидом. ОР данного осложнения составил при использовании Аэртала (ацеклофенак) 2,6 (1,5–4,6), диклофенака – 3,1 (2,3–4,2), ибупрофена – 4,1 (3,1–5,3), напроксена – 7,3 (4,7–11,4), кетопрофена – 8,6 (2,5–29,2), индометацина – 9,0 (3,9–20,7), пироксикама – 12,6 (7,8–20,3).

Сравнение частоты ЖКК при приеме 13 различных НПВП в течение 4 лет у 180 995 больных показало, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наиболее низкой – 1,7 случая на 1 тыс. больных в год – при использовании Аэртала (ацеклофенак) и наиболее высокой – 25,8 случая на 1 тыс. больных в год – при использовании кетопрофена [90]. ОР кровотечения у принимавших Аэртал® (ацеклофенак) был существенно ниже (почти в 4 раза), чем при лечении диклофенаком.

В Великобритании в течение 1 года изучали побочные эффекты Аэртала (ацеклофенак) по сравнению с таковыми мелоксикама и рофекоксиба [91]. Частота побочных эффектов, рассчитанная на 1 млн суточных приемов препарата, составила 8,7 (6,1–12,0) для Аэртала (ацеклофенак) и 24,8 (23,1–26,6) и 52,6 (49,9–55,4) для мелоксикама и рофекоксиба соответственно. По сравнению с получавшими мелоксикам у леченных Аэрталом (ацеклофенак) установлена более низкая частота ЖКК, боли в животе, повышения АД. По сравнению с рофекоксибом Аэртал® (ацеклофенак) реже вызывал ЖКК, боль в животе, токсические поражения печени, тромбозомболические осложнения, повышения АД и отеки конечностей. Авторы исследования отмечают, что Аэртал® (ацеклофенак) имеет лучший профиль безопасности, чем селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В метаанализе безопасности Аэртала (ацеклофенак), основанном на 13 двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях, в которых приняли участие 3574 больных, продемонстрирован лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с классическими НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [92].

Исследование АЭРОПЛАН [Анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита Аэрталом (ацеклофенак) и нимесулидом] было проведено в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой» [93]. Исследуемую группу составили 60 больных РА, период лечения – 4 нед. Для определения осложнений со стороны ЖКТ всем больным до и после курса терапии выполняли эзофагогастродуоденоскопию. При ее проведении изменения со стороны слизистой верхних отделов ЖКТ были обнаружены у 5 (17,8%) больных, получавших Аэртал® (ацеклофенак). У всех пациентов имелись лишь единичные (от 2 до 5) эрозии слизистой желудка, в среднем  $3,2 \pm 1,5$ . При этом у 3 больных эрозии были случайной находкой, а у 2 – сопровождалась диспепсией. В контрольной группе признаки НПВП-гастропатии были выявлены несколько чаще – у 7 (25%) больных. В большинстве случаев у 5 больных это были единичные эрозии (от 2 до 6, в среднем  $3,4 \pm 1,7$ ). Од-

нако у 2 из них патология носила более серьезный характер: у 1 больной выявлены множественные (более 10) эрозии и у 1 больного – язва ДПК. Те или иные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ были отмечены у 3 пациентов (включая больного с язвой ДПК), которые принимали нимесулид и у которых были выявлены видимые изменения слизистой ЖКТ. У 4 пациентов появление эрозий не сопровождалось какой-либо клиникой. Суммарно число больных с какими-либо осложнениями со стороны ЖКТ (пациенты с диспепсией ± пациенты с бессимптомными эрозивными изменениями) составило в группе Аэртала (ацеклофенак) 9 (32,1%), в контрольной группе – 13 (46,4%);  $p=0,0408$  [93].

Риск гепатотоксичности Аэртала (ацеклофенак) отслеживался практически во всех клинических исследованиях, в которых других негативных эффектов не наблюдалось, за исключением единичных случаев легкого и обратимого повышения аминотрансфераз [94]. В специальном испанском исследовании влияния Аэртала (ацеклофенак) на печень было отмечено минимальное повышение аламин- и аминотрансферазы (не более 50 ЕД) в единичных случаях [95].

Изучение кардиоваскулярного риска Аэртала (ацеклофенак) проведено в финском исследовании, в нем авторы оценивали опасность развития инфаркта миокарда при использовании разных неселективных НПВП на 33 309 эпизодах этого тяжелого осложнения. Контрольную группу составили 138 949 жителей Финляндии, не имевших кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам анализа Аэртал® (ацеклофенак) ассоциировался с более низким риском развития инфаркта миокарда – отношение шансов 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18–1,54), а при использовании нимесулида выявлена связь с более высоким кардиоваскулярным риском: отношение шансов 1,69 (1,43–1,99) [96].

Аэртал® (ацеклофенак) используется в клинической практике с конца 1980-х годов. В РФ с 2002 г. Аэртал® (ацеклофенак) представлен препаратом Аэртал® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Препарат Аэртал® выпускается в следующих формах:

- 1) таблетки для приема внутрь по 100 мг;
- 2) порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 100 мг;
- 3) крем для наружного применения 1,5%, туба 60 г.

Таблетированная форма препарата Аэртал® имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике и на стационарном этапе лечения [39–41, 56–62, 66, 73, 76–82, 93, 97, 98]. В терапии болевого синдрома при ревматических заболеваниях отмечены эффективность и безопасность и других форм препарата Аэртал® – саше [59, 99] и крема [100].

Наличие в арсенале врача препарата Аэртал® на этапе оказания ПМСП позволяет проводить эффективную и безопасную терапию боли. Эффективность и хорошая переносимость позволяют рассматривать Аэртал® в качестве препарата первого выбора у большинства пациентов, в том числе у коморбидных пациентов с гастроинтестинальным и кардиоваскулярным риском.

#### Литература/References

1. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 10: 18–24. [in Russian]
2. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. / Trukhan D.I. Vybor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. [in Russian]
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaia bezopas-

- nost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
4. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013; 4: 81–7. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Lekarstvennaia bezopasnost' v gastroenterologii. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2013; 4: 81–7. [in Russian]
5. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение. Новости медицины и фармации. 2007; 1 (205). URL: [http://archive.today/smbi / Lazebnik L. B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 \(205\). URL: http://archive.today/smbi \[in Russian\]](http://archive.today/smbi / Lazebnik L. B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 (205). URL: http://archive.today/smbi [in Russian])
6. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клин. медицина. 2009; 12: 69–71. Belialov F.I. Dvenadtsat' tezisev komorbidnosti. Klin. meditsina. 2009; 12: 69–71. / [in Russian]
7. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
8. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова. М.: Литтерра, 2007. / Ratsional'naia farmakoterapiia revmaticheskikh zabolevanii. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. V.A.Nasonovoi, E.L.Nasonova. M.: Litterra, 2007. [in Russian]
10. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Рус. мед. журн. 2006; 25: 1769–77. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii. Rus. med. zhurn. 2006; 25: 1769–77. [in Russian]
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Рус. мед. журн. 2006; 15: 1073–8. / Karateev A.E., Nasonov E.L. NPVP-assotsirovannaia patologiya ZhKT: real'noe sostoianie del v Rossii. Rus. med. zhurn. 2006; 15: 1073–8. [in Russian]
12. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni. Kardiologiya. Revmatologiya. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh boleznei. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
14. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. Рус. мед. журн. 2009; 2: 54–7. / Lapina T.L. Gastropatia, indutsirovannaia nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami: puti resheniia problemy. Rus. med. zhurn. 2009; 2: 54–7. [in Russian]
15. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современ. ревматология. 2015; 9 (1): 4–23. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike". Sovrem. revmatologiya. 2015; 9 (1): 4–23. [in Russian]
16. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения) по результатам совещания группы экспертов 01.04.2017 г., г. Москва. Терапия. 2017; 4 (14): 114–9. / Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Mezhdistitsiplinarnyi konsensus ekspertov (osnovnye polozheniia) po rezul'tatam soveshchaniia gruppy ekspertov 01.04.2017 g., g. Moskva. Terapiia. 2017; 4 (14): 114–9. [in Russian]
17. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6: 125–31.
18. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Drugs 2012; 72 (7): 873–9.
19. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. / Trukhan D.I. Choice NSAIDs from positions NSAID-gastropathy prevention and drug safety. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 14–9. [in Russian]
20. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амолметин гуацил. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33. / Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amolmetin guatsil. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33. [in Russian]

21. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10 (38): 1–183.
22. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. *Consilium Medicum*. 2013; 9: 76–80. / Pasechnikov V.D. Mekhanizmy zashchity slizistoi obolochki zheludka i NO-vysvobozhdaushchie nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (9): 76–80. [in Russian]
23. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? *Фарматека*. 2013; 6: 16–21. / Iakob O.V. Est' li vozmozhnost' sniziti' risk razvitiia NPVP-gastropatii? *Farmateka*. 2013; 6: 16–21. [in Russian]
24. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2011; 1: 16–21. / Maev I.V., Lebedeva E.G. Vozmozhnosti ingibitorov protonnoi pompy v terapii gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, u lits pozhilogo vozrasta. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2011; 1: 16–21. [in Russian]
25. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Gastroenterologiya. SPb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
26. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Bolezni pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. Klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2014. [in Russian]
27. Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. *Рус. мед. журн.* 2014; 22. URL: [http://rmj.ru/articles\\_9750.htm](http://rmj.ru/articles_9750.htm) / Vialov S.S. Protivovospalitel'naia terapiia i gastrotoksichnost': real'nye vozmozhnosti profilaktiki. *Rus. med. zhurn.* 2014; 22. URL: [http://rmj.ru/articles\\_9750.htm](http://rmj.ru/articles_9750.htm) [in Russian]
28. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: Полиграфист, 2017. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Zaboilevaniia kishchelnika: klinika, diagnostika i lechenie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2017. [in Russian]
29. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association Circulation 2007; 115: 1634–42.
30. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–909.
31. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
32. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? *Рус. мед. журн.* 2013; 13. URL: [http://rmj.ru/articles\\_8770.htm](http://rmj.ru/articles_8770.htm) / Karateev A.E. Chto luchshe dlia profilaktiki NPVP-gastropatii: koksiby ili kombinatsiia «traditsionnykh» NPVP i gastroprotektora? *Rus. med. zhurn.* 2013; 13. URL: [http://rmj.ru/articles\\_8770.htm](http://rmj.ru/articles_8770.htm) [in Russian]
33. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
34. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Rational'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
35. Chan FK. The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 221–7.
36. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Акимова М.А. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 84–9. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Akimova M.A. Vyor anal'getika na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi: v fokuse vnimaniia – ketorolak. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 84–9. [in Russian]
37. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика для купирования болевого синдрома при костно-мышечных повреждениях (травмы, растяжения связок и вывихи суставов) и воспалительных изменениях (тендиниты, бурситы) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Хирургия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 1: 13–7. / Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Choice analgesics for the relief of pain in bone, muscle damage (injuries, sprains and dislocations of joints) and inflammatory changes (tendinitis, bursitis) during the provision of primary health care. *Surgery (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; 1: 13–7. [in Russian]
38. Трухан Д.И., Багисева Н.В. На приеме пациент с болью в грудной клетке: в фокусе – заболевания костно-мышечно-суставной системы. Справочник врача общей практики. 2016; 2: 10–7. / Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Na prieme patsient s bol'iu v grudnoi kletke: v fokuse – zaboilevaniia kostno-myshechno-sustavnoi sistemy. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2016; 2: 10–7. [in Russian]
39. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. *Терапевт. архив*. 2005; 5: 87–90. / Nasonova V.A. Atseklufenak (aertal) v revmatologicheskoi praktike. *Terapevt. arkhiv*. 2005; 5: 87–90. [in Russian]
40. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». *Соврем. ревматология*. 2013; 2: 88–94. / Karateev A.E. Atseklufenak v revmatologii: "zolotoia seredina". *Sovrem. revmatologiya*. 2013; 2: 88–94. [in Russian]
41. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5 (6): 1347–57.
42. Reginster J, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege* 2001; 56 (7): 484–8.
43. Saraf S. Aceclofenac: a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. *La-test Rev* 2006; 4 (3): 119–24.
44. Аэртал® (Airtal®): инструкция по применению. URL: [https://www.vidal.ru/drugs/airtal\\_2535](https://www.vidal.ru/drugs/airtal_2535) / Aertal® (Airtal®): instrukttsiia po primeneniiu. URL: [https://www.vidal.ru/drugs/airtal\\_2535](https://www.vidal.ru/drugs/airtal_2535) [in Russian]
45. Hinz B, Rau T, Aude D et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 222–35.
46. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheum* 1999; 58 (3): 125–9.
47. Blot L, Marcellis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131 (7): 1413–21.
48. Moon YW, Kang SB, Kim TK, Lee MC. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res* 2014; 26 (1): 33–42.
49. Batlle-Gualda E, Roman Ivorra J, Martin-Mola E et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6week randomized controlled trial. *Osteoarthr Cartil* 2007; 15 (8): 900–8.
50. Ward D, Veys E, Bowdler J, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1995; 14 (6): 656–62.
51. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (7): 849–59.
52. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997; 16 (1): 32–8.
53. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997; 16 (2): 154–9.
54. Accardo S, Serio B, Tirri G et al. Long term safety profile of aceclofenac in the treatment of articular pain. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 29–35.
55. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017; 4 (1): 11–8.
56. Раскина Т.А. Ацеклофенак: терапевтическая эффективность при остеоартрозе. *Соврем. ревматология*. 2010; 4: 51–4. / Raskina T.A. Atseklufenak: terapevticheskaia effektivnost' pri osteoartroze. *Sovrem. revmatologiya*. 2010; 4: 51–4. [in Russian]
57. Замятин Е.А., Багирова Г.Г. Применение мелоксикама (мовалис) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки*. 2012; 1: 40–6. / Zamyatina E.A., Bagirova G.G. Primenenie meloksikama (movalisa) i atseklufenaka (aertala) u lits pozhilogo vozrasta s osteoartrozom. *Izvestiia vysshihkh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Med. nauki*. 2012; 1: 40–6. [in Russian]
58. Мартусевич Н.А., Алешкевич А.И., Сидоренко В.А., Сергеевич О.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств ацеклофенак (Аэртал®) и диклофенак (Diclopol®) у пациентов с гонартрозом I–II рентгенологической стадии. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2013; 4: 69–78. / Martusevich N.A., Aleshkevich A.I., Sidorenko V.A., Sergeichik O.V. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniia lekarstvennykh sredstv atseklufenak (Airtal®) i diklofenak (Diclopol®) u patsientov s gonartrozom I–II rentgenologicheskoi stadii. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2013; 4: 69–78. [in Russian]
59. Шарипова Е.П., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г. и др. Применение ацеклофенака при остеоартрозе. *Клин. фармакология и терапия*. 2014; 2: 78–82. / Sharapova E.P., Kshevarova N.G., Anikin S.G. i dr. Primenenie atseklufenaka pri osteoartroze. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2014; 2: 78–82. [in Russian]
60. Загородный Н.В., Ивашкин А.Н., Закирова А.Р., Скипенко Т.О. Применение ацеклофенака (Аэртал) на ранних стадиях гонартроза. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 42–5. / Zagorodnyi N.V., Ivashkin A.N., Zakirova A.R., Skipenko T.O. Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 42–5. [in Russian]
61. Цурко В.В., Иванова Т.Б. Ацеклофенак (аэртал): данные экспериментальных и клинических исследований при суставном синдроме. *Клин. геронтология*. 2009; 2: 50–4. / Tsurko V.V., Ivanova T.B. Atseklufenak (aertal): dannye eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy pri sustavnom sindrome. *Klin. gerontologiya*. 2009; 2: 50–4. [in Russian]
62. Балабанова Р.М. Аэртал – анальгетический и противовоспалительный эффект при ревматических заболеваниях. *РМЖ*. 2011; 25: 1544–5. / Balabanova R.M. Aertal – anal'geticheskii i protivovospalitel'nyi effekt pri revmaticheskikh zaboilevaniakh. *RMZh*. 2011; 25: 1544–5. [in Russian]



63. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001; 61 (9): 1351–78.
64. Lemmel E, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). *Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin* 2002; 18 (3): 146–53.
65. Леммел У.М., Лееп Б., Баст Дж., Асландис С. Удовлетворенность пациентов и врачей препаратом ацеклофенак: результаты Европейского обсервационного когортного исследования (опыт применения ацеклофенака при болях воспалительного происхождения в повседневной практике). *PMЖ*. 2003; 7: 410–5. / Lemmel U.M., Leep B., Bast Dzh., Aslanidis S. Udovletvorennost' patsientov i vrachei preparatom atseklofenak: rezul'taty Evropeiskogo observatsionnogo kogortnogo issledovaniia (opyt primeneniia atseklofenaka pri boliakh vospalitel'nogo proiskhozhdeniia v povsednevnoi praktike). *RMZh*. 2003; 7: 410–5. [in Russian]
66. Лиля А.М. Применение аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. *PMЖ*. 2009; 4: 291–4. / Lila A.M. Primenenie aertala (atseklofenaka) v klinicheskoi praktike. *RMZh*. 2009; 4: 291–4. [in Russian]
67. Pasero G, Marcolongo R, Serni U et al. A multi-center, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac. In the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 305–15.
68. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 1995; 15 (3): 111–6.
69. Pasero G, Ruju G, Macolongo R et al. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Nher Res* 1994; 55: 833–42.
70. Battle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac Indomethacin Study Group. J Rheumatol* 1996; 23 (7): 1200–6.
71. Villa-Alcazar LF, de Buergo M, Rico Lensa H, Montull Fruitos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol* 1996; 23 (7): 1194–9.
72. Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs* 1996; 52 (1): 113–24.
73. Кундер Е.В. Лечение псориазического артрита. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013; 6 (6): 105–29. / Kunder E.V. Lechenie psoriacheskogo artrita. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2013; 6 (6): 105–29. [in Russian]
74. Schattenkirchner M, Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003; 22 (2): 127–35.
75. Pareek A, Chandurkar N, Chanderwal AS et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009; 18 (12): 1836–42.
76. Кукушкин М.Л. Аэртал в комплексной терапии неспецифической боли внизу спины. *Неврол. журн.* 2010; 5: 57–61. / Kukushkin M.L. Aertal v kompleksnoi terapii nespetsificheskoi boli v nizhu spiny. *Nevrol. zhurn.* 2010; 5: 57–61. [in Russian]
77. Цурко В.В., Егоров И.В., Красносельский М.Я. и др. Анатомо-функциональные особенности позвоночника у пожилых: роль ацеклофенака в купировании дорсопатии. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (9): 5–9. / Tsurko V.V., Egorov I.V., Krasnoselskii M.Ia. i dr. Anatomico-funktsional'nye osobennosti pozvonochnika u pozilykh: rol' atseklofenaka v kupirovanii dorsopatii. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (9): 5–9. [in Russian]
78. Корсакова Ю.Л. Применение ацеклофенака (аэртала) при боли в спине. *Соврем. ревматология*. 2011; 2: 55–61. / Korsakova Yu.L. Primenenie atseklofenaka (aertala) pri boli v spine. *Sovrem. revmatologiya*. 2011; 2: 55–61. [in Russian]
79. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Использование ацеклофенака (аэртала) при неспецифической боли в спине и других заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 4: 90–4. / Parfenov V.A., Gerasimova O.N. Ispolzovanie atseklofenaka (aertal) pri nespetsificheskoi boli v spine i drugikh zabolevaniakh. *Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2011; 4: 90–4. [in Russian]
80. Исаенко С.С., Пешкова С.Ю. Опыт применения ацеклофенака в комплексной терапии острого болевого синдрома у пациентов с болью в нижней части спины. *Соврем. проблемы ревматологии*. 2014; 6 (6): 53–6. / Isaenko S.S., Peshkova S.Iu. Opyt primeneniia atseklofenaka v kompleksnoi terapii ostrogo bolevogo sindroma u patsientov s bol'iu v nizhnei chasti spiny. *Sovrem. problemy revmatologii*. 2014; 6 (6): 53–6. [in Russian]
81. Космачев В.Е., Шамова Т.М. Лечение вертеброгенных синдромов в амбулаторной практике. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 1 (7): 153–9. / Kosmachev V.E., Shamova T.M. Lechenie vertebrogennykh sindromov v ambulatornoi praktike. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2014; 1 (7): 153–9. [in Russian]
82. Погожева Е.Ю., Амиджанова В.Н., Старкова А.С. Оценка эффективности анальгетической терапии и функционального состояния пациентов с неспецифической болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология и ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2014; 1: 13–6. / Pogozheva E.Iu., Amirdzhanova V.N., Star-kova A.S. Otsenka effektivnosti anal'geticheskoi terapii i funktsional'nogo sostoiianiia patsientov s nespetsificheskoi bol'iu v spine v ambulatornoi praktike. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2014; 1: 13–6. [in Russian]
83. Yang JH, Suk KS1, Lee BH. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J* 2017; 58 (3): 637–43.
84. Grau M, Guasch J, Montero J et al. Pharmacology of the potent new nonsteroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991; 41 (12): 1265–76.
85. Sharma G, Singh J, Anand D et al. Aceclofenac: Species-Dependent Metabolism and Newer Paradigm Shift from Oral to Non-oral Delivery. *Curr Top Med Chem* 2017; 17 (2): 107–19.
86. 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.
87. Huskisson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Europ. J Rheumatol Inflamm* 2007; 7 (1): 1–7.
88. Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27: 411–20.
89. Lanas A, Garsia-Rodriguez L, Arroyo M et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 55 (12): 1731–8.
90. Melero LMJ, Burillo TJM, Zaragoza M. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 7–18.
91. Raber A, Heras J, Costa J et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 225–30.
92. Peris F, Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 37–45.
93. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (2): 52–7. / Karateev A.E., Denisov L.N., Markelova E.I. i dr. Rezul'taty klinicheskogo issledovaniia AEROPLAN (analiz effektivnosti i riska oslozhnenii pri lechenii artrita atseklofenakom i nimesulidom). *Consilium Medicum*. 2013; 15 (2): 52–7. [in Russian]
94. Сливончик Н.Н. Ацеклофенак: профиль гастроинтестинальной безопасности. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 2 (8): 95–104. / Slivonchik N.N. Atseklofenak: profil' gastrointestinal'noi bezopasnosti. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2014; 2 (8): 95–104. [in Russian]
95. Marsicano LJ, Ocampo ME. Hepatic tolerance of aceclofenac. *GEN* 1994; 48 (4): 250–5.
96. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesilainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–63.
97. Журавлева М.В. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных средств: возможности применения ацеклофенака. *Фарматека*. 2011; 9: 33–8. / Zhuravleva M.V. Aktual'nye voprosy primeneniia nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: vozmozhnosti primeneniia atseklofenaka. *Farmateka*. 2011; 9: 33–8. [in Russian]
98. Василевский И.В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: фокус на ацеклофенак. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015; 2 (14): 61–78. / Vasilevskii I.V. Kliniko-farmakologicheskaiia geterogennost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh lekarstvennykh sredstv: fokus na atseklofenak. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2015; 2 (14): 61–78. [in Russian]
99. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные болевые синдромы и возможности их лечения с применением новой формы ацеклофенака. *Клин. фармакология и терапия*. 2015; 24 (2): 26–30. / Miakotnykh V.S., Torgashov M.N. Stress-indutsirovannye bolevye sindromy i vozmozhnosti ikh lecheniia s primeneni-em novoi formy atseklofenaka. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2015; 24 (2): 26–30. [in Russian]
100. Войченко Н.В., Сущенко Е.А., Волотовская А.В. Применение фотоманнитотерапии и ультрафонофореза 1,5% крема «аэртал» при остеоартрозе. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016; 5–6 (23): 35–40. / Voichenko N.V., Sushchenia E.A., Volotovskaia A.V. Primenenie fotomagnitoterapii i ul'trafonoforeza 1,5% krema "aertal" pri osteoartroze. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaiia praktika i zdorov'e*. 2016; 5–6 (23): 35–40. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

# Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии

Е.С.Вьючнова✉, С.М.Бабина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉es.vyuchnova@gmail.com

В данной статье изложены основные пути дифференциального диагноза печеночной энцефалопатии (ПЭ), являющейся одним из ранних клинических проявлений печеночно-клеточной недостаточности при хронических заболеваниях печени. Диагностический поиск рассматривается в рамках не только этиологических факторов повреждений мозга, но и по стадиям развития самой ПЭ, учитывая трудности в установлении минимальных клинических проявлений – латентной ПЭ, с использованием психометрических тестов для выявления скрытых функциональных нарушений мозговой деятельности и инструментальных методов диагностики, позволяющих определить структурные изменения мозга. С позиции патогенеза ПЭ представлены ведущее направление в выборе терапии и роль препаратов L-орнитина-L-аспартата, воздействующих на орнитинный цикл, представителем которых является новый отечественный препарат Орниталекс, обладающий выраженным гипоазотемическим действием.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, диагностика, терапия, L-орнитин-L-аспартат, Орниталекс.

**Для цитирования:** Вьючнова Е.С., Бабина С.М. Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 84–88. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.84-88

## Review

## Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy

E.S.Viuchnova✉, S.M.Babina

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉es.vyuchnova@gmail.com

### Abstract

In the article the main ways of differential diagnosis of hepatic encephalopathy (HE) is one of the earliest clinical manifestations of hepatocellular failure in chronic liver diseases. Diagnostic search is considered in the framework not only of the etiological factors of brain damage, but also at all stages of development of the HE, given the difficulties in establishing minimal clinical manifestations of the latent HE, with the use of psychometric tests for the detection of hidden functional disorders of brain activity and instrumental methods of diagnostics, allowing to determine the structural changes of the brain. From the perspective of the pathogenesis of HE represented a leading direction in the choice of therapy and the role of medicines L-ornithine-L-aspartate, acting on ornithology cycle, representative of which is a new domestic drug Ornilatex having pronounced hypoazotemic action.

**Key words:** hepatic encephalopathy, diagnosis, treatment, L-ornithine-L-aspartate, Ornilatex.

**For citation:** Viuchnova E.S., Babina S.M. Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 84–88. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.84-88

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) характеризует прогностически неблагоприятное течение хронической болезни печени с наличием гепатоцеллюлярной недостаточности, утратой функциональной активности церебральных структур, что клинически проявляется развитием нейropsychических расстройств в виде нарушения поведения, интеллекта, сознания, сна, формирования тревожно-депрессивных состояний, изменения личности, часто обратимых в начальной стадии и необратимых при четкой манифестации клиники [4]. В связи с этим в ведении таких больных очень важным являются ранняя диагностика и своевременная активная терапия.

По данным многочисленных исследований, у 70–85% больных с циррозом печени и у 25–40% с формированием портосистемных шунтов обнаруживаются симптомы ПЭ разной степени выраженности – от минимальных (у 72–84% больных) до клинически выраженных (у 38–47% больных), в тяжелых случаях наступают кома и смерть больного. Выживаемость при 0 и I стадии ПЭ приближается к 100%, ухудшаясь по мере прогрессирования заболевания; при II стадии – составляет 60–75%, при III–IV – около 30% и лишь 10–20% пациентов остаются в живых после первого эпизода ПЭ IV стадии – печеночной комы. Тенденция к увеличению частоты заболеваемости печени ставит ПЭ на одно из ведущих мест современной гепатологии и определяет ее медико-социальную значимость [7, 13].

На фоне хронического скрытого воспалительного процесса, протекающего бессимптомно, единственным клиническим проявлением долгое время является лишь ПЭ. Клиническое течение ПЭ характеризуется, как и течение основного заболевания, стадийностью и прогрессированием патологических изменений (табл. 1).

Первая стадия ПЭ характеризуется появлением у больных общей слабости, головной боли, суетливости, возбуждения и эйфории, шума в ушах, мелькания «мушек» перед глазами, эмоциональной лабильности, нарушением координации мелких движений/почерка, больным сложно выполнять простые умственные задания – сложение, вычитание.

Вторая стадия ПЭ проявляется апатией, тоской, заторможенностью, повышенной сонливостью, агрессивностью, могут появляться галлюцинации, бред, отмечается дезориентация во времени и пространстве. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) определяются резкое замедление ритма, амплитуды волн, появляются устойчивые тета- и дельта-волны.

При третьей стадии ПЭ определяются нарушение сознания в виде оглушенности, повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических рефлексов (Гордона, Бабинского, Россолимо), ригидность скелетной мускулатуры. При ЭЭГ исчезают альфа- и бета-волны, регистрируются лишь гиперсинхронные трехфазные тета-волны.

| Таблица 1. Стадии ПЭ                                                                                                                                     |         |                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Критерии West-Haven, включая ПЭ                                                                                                                          | ISHEN   | Описание                                                                                                                                                                                                        |
| Норма (непораженная печень)                                                                                                                              |         | Энцефалопатии нет, нет эпизодов ПЭ в анамнезе                                                                                                                                                                   |
| Минимальная                                                                                                                                              | Скрытая | Психометрические или нейропсихологические изменения тестов по изучению скорости психомоторных реакций исполнительных функций или нейрофизиологические изменения без клинических признаков психических изменений |
| Стадия I                                                                                                                                                 |         | Обычно потеря осведомленности<br>Эйфория или беспокойство<br>Снижение концентрации внимания<br>Нарушения сложения и вычитания<br>Изменение ритма сна                                                            |
| Стадия II                                                                                                                                                | Явная   | Вялость или апатия<br>Дезориентация во времени<br>Очевидное изменение личности<br>Неадекватное поведение<br>Диспраксия<br>Астериксис                                                                            |
| Стадия III                                                                                                                                               |         | От сомноленции до полуступора<br>Ответ на стимулы<br>Спутанность сознания<br>Полная дезориентация<br>Странное поведение                                                                                         |
| Стадия IV                                                                                                                                                |         | Кома                                                                                                                                                                                                            |
| Примечание. ISHEN – International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена. |         |                                                                                                                                                                                                                 |

| Таблица 2. Классификация ПЭ (Всемирный конгресс гастроэнтерологов, 1998 г.) |                                                                                   |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Тип                                                                         | Характеристика                                                                    |                                            |
| A (Acute)                                                                   | ПЭ при фульминантной печеночной недостаточности                                   |                                            |
| B (Bypass)                                                                  | ПЭ при развитии портосистемных анастомозов при интактной печеночной паренхиме     |                                            |
| C (Cirrhotic)                                                               | Портосистемное шунтирование при циррозе печени с явлениями портальной гипертензии | Эпизодическая (спонтанная, рецидивирующая) |
|                                                                             |                                                                                   | Минимальная (латентная)                    |
|                                                                             |                                                                                   | Персистирующая                             |

Четвертая стадия является наиболее тяжелой степенью ПЭ, при которой сознание полностью утрачено, зрачки расширены и не реагируют на свет, сухожильные рефлексы исчезают, нередко выявляются патологические рефлексы Бабинского, Гордона, Жуковского, в отдельных случаях – хватательный и хоботковый рефлексы. На ЭЭГ доминируют гиперсинхронные дельта-волны, в заключительной стадии рисунок ЭЭГ приближается к изолинии [21].

Кроме того, выделяют несколько типов ПЭ в зависимости от основных патоморфологических признаков поражения печени и течения патологического процесса (табл. 2).

Тип А обусловлен фульминантной гепатоцеллюлярной недостаточностью, проявляющейся быстро прогрессирующим нарушением сознания с возможным развитием комы, судорожным синдромом, и характеризуется высокой летальностью, причиной которой являются отек головного мозга, гипоксия и вклинение мозга, что является проявлением тяжелого повреждения астроцитов.

Тип В развивается при портосистемном шунтировании крови без признаков печеночно-клеточной недостаточности.

Тип С выделяют при циррозе печени, при котором симптомы ПЭ, степень их выраженности достаточно вариabельны и развиваются в строгой зависимости от основного патологического процесса в печени. По течению ПЭ типа С выделяют эпизодическую, латентную (ЛПЭ) и персистирующую энцефалопатию.

Эпизодическая ПЭ (спонтанная, рецидивирующая) развивается быстро, в течение короткого промежутка времени, ее триггерными факторами могут стать желудочно-кишечные кровотечения, прием пищи с повышенным содержанием белка, нарушения водно-электролитного обмена, инфекции, прием психотропных лекарственных препара-

тов. Эпизодическая ПЭ может развиваться однократно или иметь рецидивирующий характер, быть непродолжительной с временным интервалом 6 мес или меньше, с постепенным началом от слабовыраженных симптомов [18].

Минимальная ПЭ (ЛПЭ) характеризуется отсутствием видимых клинических проявлений и требует использования дополнительных диагностических тестов для ее верификации. Результаты психометрических и нейрофизиологических тестов являются скринингом в диагностике скрытых функциональных расстройств центральной нервной системы. Нарушения показателей тестов указывают на наличие ЛПЭ и могут длительное время служить единственным клиническим признаком патологии печени [14, 25]. Наличие ЛПЭ зачастую сопряжено с ослаблением концентрации внимания, небольшой гипокинезией, расстройствами функции письма, изменениями кратковременной слухоречевой памяти, психомоторным замедлением и неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, приводящей к увеличению числа несчастных случаев, в частности дорожно-транспортных происшествий. Это служит показанием к проведению ЭЭГ с целью установления изменений корковой мозговой деятельности, однако данные изменения носят неспецифический характер и могут быть обусловлены не только развитием ПЭ, но и приемом лекарственных препаратов или гипонатриемией [1, 15].

Персистирующая ПЭ характеризуется наличием изменчивых поведенческих реакций, периферической невропатии, экстрапирамидных расстройств, мозжечковой дегенерации, нарушений сна, а также постепенным нарастанием/прогрессированием постоянно присутствующей неврологической симптоматики, несмотря на медикаментозную терапию.

Учитывая трудности в распознавании ПЭ и отсутствие специфичности в клинике разнообразных психических и

неврологических расстройств, особенно у коморбидных больных, бывает трудно дифференцировать ПЭ от других причин поражения центральной нервной системы, сопровождающихся изменением психического состояния: метаболических, опухолевых, инфекционных, лекарственных, наркотических, травматических, токсических или алкогольных, цереброваскулярных и др. В диагностическом поиске основными критериями дифференциального диагноза служат данные опроса пациента и анамнез, определяющие ведущие и сопутствующие факторы повреждения мозга. Осмотр позволяет установить наличие «печеночных знаков», более выраженных у пациентов при манифестации признаков «большой» печеночной недостаточности (желтуха, печеночный запах, признаки портальной гипертензии и коагулопатии и др.). Их наличие может указывать на преобладание печеночного механизма развития энцефалопатии [12]. Однако нельзя исключать и смешанного характера развития энцефалопатии, особенно при алкогольной болезни с поражением мозга и печени. С другой стороны, энцефалопатия Вернике, встречающаяся при алкоголизме и дефиците витамина В<sub>1</sub> (тиамина), отличается от ПЭ, включая помимо атаксии делирий и глазодвигательные нарушения (офтальмоплегия).

Кроме того, могут возникать трудности при дифференциальной диагностике на фоне гипогликемии, кетоацидоза, гиперосмолярной комы и лактоацидоза у пациентов с диабетической полинейропатией. На фоне приема нейролептиков, бензодиазепинов и опиоидов может развиваться лекарственная энцефалопатия. Электролитные нарушения в виде гипонатриемии и гипокалиемии могут также приводить к нарушению сознания. Необходимо отметить, что сходные с ПЭ нейропсихические проявления могут наблюдаться и при поражении почек. Так, астериксис (хлопающий тремор), часто присутствующий на ранних стадиях ПЭ, не является патогномоничным симптомом, так как может наблюдаться при уремии [20].

В настоящее время отсутствуют стандартизированные критерии, позволяющие дифференцировать ПЭ от других причин развития энцефалопатий и сопутствующих неврологических расстройств. Помимо оценки клинических данных ведущую роль в диагностике ПЭ играет оценка функционального психического состояния. Для выявления ПЭ наиболее часто применяют психометрические тесты на цифровую последовательность и тест линий с регистрацией времени выполнения теста и числа допущенных ошибок, а также аналитические тесты психоэмоционального состояния пациента с оценкой уровня тревоги и депрессии. Для оценки психоэмоционального статуса применяют тесты Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки когнитивного состояния), шкалы Conn, Гамильтона (оценка депрессии) и Спилберга-Ханина (шкала тревоги). При нарушении оптико-пространственной деятельности, проявляющейся в конструктивной апраксии, пациент неспособен скопировать простой узор из спичек или специальных палочек. Все эти тесты позволяют выявить скрытые дисфункции мозговой деятельности и определить уровень таких нарушений.

Среди инструментальных методов обследования выделяют наиболее специфичный для диагностики ПЭ метод вызванных потенциалов. Данный метод оценивает функциональное состояние и проводимость афферентных путей между стимулированными периферическими нервными окончаниями в коре головного мозга. У ряда пациентов с выраженной энцефалопатией выявляются изменения слуховых и зрительных вызванных потенциалов мозгового ствола, соматосенсорных вызванных потенциалов. Нейрофизиологические исследования, такие как ЭЭГ, являющаяся «золотым стандартом» в определении ЛПЭ и оценке ее степени тяжести, позволяют обнаружить изменения в деятельности коры головного мозга

при минимальных расстройствах. Нейровизуализация с применением компьютерной или магнитно-резонансной томографии выявляет изменения от отека астроглии и/или коры головного мозга до атрофических поражений [23].

Ключевую роль в формировании ПЭ, независимо от патофизиологических механизмов, играет гипераммониемия, что также является особенностью этой патологии. Печень служит основным источником аммиака в организме – до 80% аммиака поступает при элиминации путем синтеза мочевины в орнитинном цикле и 20% за счет синтеза глутамина в печени, мышцах и головном мозге. Кроме того, аммиак в достаточном количестве образуется вследствие дезаминирования аминокислот при гидролизе белка в печени и действия протеолитической микрофлоры кишечника на пищевой белок и мочевину [3].

При снижении способности печени обезвреживать аммиак в орнитинном цикле и глутаминсинтетазной реакции, а также в результате портосистемного шунтирования крови развивается гипераммониемия. Содержание аммиака в системе кровообращения увеличивается до токсического уровня и составляет более 45 мкмоль/л. Аммиак при повышении концентрации в крови проникает через гематоэнцефалический барьер, уменьшает образование и использование астроцитами аденозинтрифосфата, стимулирует транспорт ароматических аминокислот внутрь клетки, увеличивает аффинность постсинаптических 5-НТ<sub>1</sub>-серотониновых рецепторов, повышает продукцию  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [4, 5]. Ароматические аминокислоты нарушают адекватную синаптическую передачу за счет угнетения активности тирозин-3-монооксигеназы, участвующей в синтезе дофамина и норадреналина, и образования ложных нейротрансмиттеров  $\beta$ -фенилэтанолamina, тирамина и октопамина, сходных по строению с истинными нейромедиаторами, но менее активных, а также накопления в клетках головного мозга продукта метаболизма триптофана – серотонина [6].

Аммиак оказывает нейротоксический эффект прежде всего на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов. В астроцитах аммиак обезвреживается в глутаминсинтетазной реакции с образованием глутамина, накопление которого вызывает повышение осмолярности и отек клеток.

Развитие ПЭ также обусловлено процессами жизнедеятельности аммониегенной грамотрицательной микрофлоры, продуцирующей помимо аммиака другие нейротоксические метаболиты, такие как меркаптан, короткоцепочечные жирные кислоты, фенолы и др. В частности, кишечная палочка и клостридии продуцируют аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы, индолы, вторичные желчные кислоты, агликины; бактероиды и стрептококки – нитрозоамины, вторичные желчные кислоты; протей – аммиак, амины, индол. Бактериальные эндотоксины проникают через гематоэнцефалический барьер, в частности через эндотелиальные клетки и астроциты, активируют высвобождение провоспалительных цитокинов, вызывая отек и функциональные нарушения астроглии. Увеличение концентрации аммиака способствует усилению чувствительности серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и поведения. Вследствие обезвреживания аммиака отмечается повышение концентрации глутамина, что приводит к росту осмотического давления в астроцитах головного мозга и набуханию нейроглиальных клеток и является морфологическим субстратом для развития ПЭ. В свою очередь, меркаптаны и фенолы, образующиеся в кишечнике, ингибируют  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатазу в мембранах нервных клеток и увеличивают транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, тем самым усиливая нейротоксичность аммиака. Механизм нейротоксичности коротко- и среднецепочечных жирных кис-

лот, образующихся из пищевых жиров под воздействием бактерий кишечника и вследствие неполного распада их в печени при печеночно-клеточной недостаточности, также связывают с торможением  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатазы нейронов. Жирные кислоты тормозят синтез мочевины в печени, чем также способствуют гипераммониемии [2].

Таким образом, гипераммониемия играет ключевую роль в патогенезе ПЭ. Однако гипераммониемия является причиной развития энцефалопатии и при врожденных дефектах синтеза мочевины, синдроме Рейно, терапии с использованием глутаминазы или аспарагиназы, которые клинически имеют нейropsychическую симптоматику, сходную с таковой при ПЭ, что также обуславливает необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов с ПЭ [20].

Учитывая патогенез развития ПЭ, приоритетными в лечении становятся препараты, воздействующие на орнитинный цикл. Одним из таких лекарственных средств является L-орнитин-L-аспартат, стимулирующий обезвреживание аммиака в печени путем нормализации цикла синтеза мочевины [13, 26]. Основные составляющие препарата L-орнитин-L-аспартат, встраиваясь на ключевых этапах в реакции орнитинового цикла, способствуют восстановлению циклического процесса на этапах синтеза цитруллина, аргинин-сукцината и глутамина. L-орнитин стимулирует карбамоилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамоилтрансферазу, а также сам является акцептором карбамоильной группы при образовании цитруллина. Орнитин, кроме всего, способствует выработке инсулина и соматотропного гормона и применяется в качестве корректирующей добавки к препаратам для парентерального питания у пациентов с белковой недостаточностью [9]. L-аспартат участвует в синтезе аргинин-сукцината и активирует глутаматсинтетазу при образовании глутамина [8, 11]. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат ингибирует катаболизм белка в мышцах, нормализует соотношение содержания аминокислот крови и вызывает выраженный антиоксидантный эффект [5].

Согласно результатам многочисленных исследований, применение L-орнитин-L-аспартата в сравнении с рифаксиминном и лактулозой в большей степени продемонстрировало улучшение клинических и лабораторных показателей при лечении ПЭ у пациентов с разными заболеваниями печени [17, 19].

При нарушении функции печени уже на начальных этапах развивается гиперазотемия, что ведет к токсическому повреждению клеток мозга, и идеальный препарат при заболеваниях печени должен обладать помимо гепатопротекторной активности еще и гипоазотемическим свойством. Таким новым оригинальным отечественным препаратом является Орниталекс (L-орнитин-L-аспартат), производитель – ЗАО «ФармФирма «Сотекс»». Лекарственная форма Орниталекса представлена концентратом для приготовления внутривенной инфузии, что увеличивает биодоступность активного вещества и позволяет его использовать на разных стадиях заболевания [9]. Орниталекс благодаря комплексному механизму действия способствует ускорению метаболизма аммиака, оказывая тем самым защитное действие на печень и клетки головного мозга.

При сравнении Орниталекса с препаратами гепатотропного действия (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, Фосфоглив) основным является факт отсутствия у последних эффекта нейтрализации аммиака. Кроме того, в 2016 г. в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России ведущими онкологами была проведена наблюдательная программа, в которой участвовали пациенты с онкологическими заболеваниями, получающими химиотерапию. По окончании программы было отмечено положительное влияние Орниталекса на функцию печени у этих больных [9]. В результате специалистами Российского общества клинической он-

кологии препарат Орнитатекс включен в клинические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии в раздел «Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией».

Орнитатекс, являясь единственным отечественным препаратом с выраженным гипоазотемическим действием при заболеваниях печени и способствуя купированию прогрессирования симптомов ПЭ, оказывается наиболее выгодным и может применяться как замена более дорогостоящей импортной терапии.

#### Литература/References

1. Богомолов П.О., Буверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Латентная печеночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени. Мед. совет. 2016; 10: 164–7. / Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Uvarova O.V., Matsievich M.V. Latentnaia pechenochnaia entsefalopatiia u patsientov s minimalnym fibrozom pecheni. Med. sovet. 2016; 10: 164–7. [in Russian]
2. Буверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 6: 3–10. / Bueverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoi entsefalopatii: fokus na ammiak. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012; 6: 3–10. [in Russian]
3. Буверов А.О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин: клинические аспекты. Мед. совет. 2015; 13: 80–4. / Bueverov A.O. Ammiak kak neuro- i gepatotoksin: klinicheskie aspekty. Med. sovet. 2015; 13: 80–4. [in Russian]
4. Маев И.В., Полунина Т.Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. РМЖ. 2010; 5: 291–6. / Maev I.V., Polunina T.E. Pechenochnaia entsefalopatiia. Algoritm differentsialnoi diagnostiki i taktika vedeniia. RMZh. 2010; 5: 291–6. [in Russian]
5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Применение препарата L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. РЖГГК. 2002; 6: 60–6. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Staseva I.V. Primenenie preparata L-orinitin-L-aspartata v kompleksnoi terapii pechenochnoi entsefalopatii u bolnykh tsirrozm pecheni. RZhGGK. 2002; 6: 60–6. [in Russian]
6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Клин. медицина. 2002; 5: 42–5. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Lebedeva E.G. i dr. Otsenka effektivnosti kompleksnoi terapii pechenochnoi entsefalopatii u bol'nykh tsirrozm pecheni. Klin. meditsina. 2002; 5: 42–5. [in Russian]
7. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 1: 44–53. / Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Pechenochnaia entsefalopatiia: patogenez, klinika, diagnostika, terapiia. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 1: 44–53. [in Russian]
8. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 2: 41–9. / Plotnikova E.Yu. Rol L-orinitin-L-aspartata v kompleksnom lechenii bolnykh s giperammoniemiei. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 2: 41–9. [in Russian]
9. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 5–9. / Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsionalnoi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 5–9. [in Russian]
10. Amodio P, Montagnese S, Merkel C et al. Attention: minimal hepatic encephalopathy and road accidents. Hepatology 2012; 55: 985–7.
11. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Ann Hepatology 2011; 10 (Suppl. 2): 55–9.
12. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 689–94.
13. Direkze S, Jalan R. Diagnosis and treatment of low-grade hepatic encephalopathy. Dig Dis 2015; 33: 562–9.
14. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. Mayo Clin Proc 2014; 89 (2): 241–53.
15. Ennaifer R, Cheikh M, Hefaidh R et al. Minimal hepatic encephalopathy: a better diagnostic to improve prognostic. Presse Med 2014; 43: 127–33.
16. Henderson PK, Herrera JL. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? Clin Liver Dis 2015; 19 (3): 487–95.
17. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol 2011; 106: 307–16.
18. Sharma P, Sharma BC. Management of overt hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol 2015; 5 (Suppl. 1): 82–7.
19. Sharma K, Pant S, Misra S et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine-L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. Saudi J Gastroenterol 2014; 20 (4): 225–35.
20. Sussman NL. Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. Clin Liver Dis 2015; 19 (3): 551–63.
21. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13 (12): 2048–61.
22. Petersen KU. Options in the treatment hepatic encephalopathy. Med Monatsschr Pharm 2015; 38 (5): 160–4.
23. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA et al. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. Br J Hosp Med 2015; 76: 646–54.
24. Thrane VR, Thrane AS, Chang J et al. Real-time analysis of microglial activation and motility in hepatic and hyperammonemic encephalopathy. Neuroscience 2013; 233: 184.
25. Wang JY, Zhang NP, Chi BR et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. World J Gastroenterol 2013; 9: 4984–91.
26. Waghay A, Waghay N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol 2015; 5 (Suppl. 1): 75–81.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вьючнова Елена Станиславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: es.vyuchnova@gmail.com  
**Бабина Светлана Михайловна** – ст. лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

# Проктологическая заболеваемость и нормативы специализированной службы

В.Л.Ривкин✉

ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии». 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 62

✉rivkin@celt.ru

Широкое распространение болезней толстой и прямой кишки делает актуальной задачу дальнейшего изучения и оптимизации параметров специализированной помощи.

**Ключевые слова:** проктология, колопроктология, нормативы службы.

**Для цитирования:** Ривкин В.Л. Проктологическая заболеваемость и нормативы специализированной службы. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 89–92. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.89-92

## Viewpoint

### Proctologic incidence and the standards of specialized service

V.L.Rivkin✉

Center of Endosurgery and Lithotripsy. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 62

✉rivkin@celt.ru

#### Abstract

Widespread diseases of the colon and rectum make actually the task of further study and optimization of parameters of the specialized assistance.

**Key words:** proctology, coloproctology, standards of service.

**For citation:** Rivkin V.L. Proctologic incidence and the standards of specialized service. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 89–92. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.89-92

Целесообразность выделения учения о болезнях в прямой и толстой кишке (колопроктологии) в отдельную отрасль медицины ныне в нашей стране признана, хотя в последнем (2004 г.) учебнике по истории медицины [1] по-прежнему термина «проктология» нет. За рубежом проктология официально утверждена более 200 лет назад [2], и никаких споров выделение этой специальности в отдельную отрасль медицины не вызывало. В последние 50 лет в проктологию включаются изучение и лечение болезней не только прямой кишки и параректальной области, но всей толстой кишки, в том числе колитов, запоров, опухолей (Coloproctology and Pelvic Floor, 1985; русский перевод, 1987). Хирурги, стоявшие во главе отечественной проктологии [3–5], сразу убедились в большой нуждемости населения в этой помощи и поставили задачу изучения данной заболеваемости.

Необходимость медицинских услуг определяется показателем «потребность в медицинской помощи». Это количество медицинских услуг, умноженное на расчетные нормы времени на их оказание. В свою очередь, количество медицинских услуг есть произведение численности населения на кратность оказания этих услуг. Численность населения и распределение его по возрастным группам берутся по данным Росстата. Кратность оказания медицинских услуг на одного человека в год утверждается Программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи населению Российской Федерации по обязательному медицинскому страхованию. За расчетную единицу объема амбулаторной помощи принимается одно врачебное посещение, а обобщающий показатель – суммарная продолжительность врачебных посещений (в минутах). Расчет потребности в стационарной помощи рассчитывается с учетом ожидаемого количества госпитализаций и норматива объема стационарной помощи в количестве койко-дней в расчете на одного человека в год. Ожидаемое расчетное число госпитализаций определяется на основе регионального прогнозного показателя численности населения соответствующего муниципального района (муниципального округа). Оценка потребностей насе-

ления в медицинских услугах включает и качественные показатели, источником которых являются персональные и групповые интервью, обзоры финансовых источников в определенном районе проживания людей [5–8]. Проведением оценки потребностей местного населения в медицинских услугах руководят больницы или местные организации здравоохранения, но для большей объективности в такие исследования надо привлекать местные власти, агентства, отвечающие за социальные вопросы, религиозные организации и школы [9–11]. В первой советской проктологической клинике, основанной профессором А.Н.Рыжих в Москве в 1946 г., была сформирована специальная группа по изучению проктологической заболеваемости, результаты работы которой [12–24] были первыми в нашей стране. При изучении обращаемости за год в одном из районов Москвы с населением более 90,5 тыс. человек выяснилось, что из каждой тысячи взрослых лиц болезни прямой кишки и параректальной области были у 284 человек, причем у 1/3 из них было сочетание двух или трех заболеваний, чаще всего геморроя и колита (68,8%), так что показатель распространенности был еще выше (одинаково для мужчин и женщин). В 8,6% случаев при ректороманоскопии были обнаружены опухоли прямой или сигмовидной кишок, в основном бессимптомные полипы. Чаще всего обнаруживался геморрой, затем анальная трещина (7,5%), хронический парапроктит (5,7%), анакокпчиковый болевой синдром (3,8%) и нагноение эпителиального копчикового хода (2%). Продолжая исследование, группа врачей в течение 2 лет провела в 45 городах России с населением 4 млн жителей специальный опрос и осмотры с применением ректоскопии. Проктологические болезни составили 1% (по обращаемости), а среди заболеваний органов пищеварения – более 15%. Специальные осмотры 20 тыс. взрослых лиц выявили у 25% (каждый 4-й) бессимптомные или малосимптомные поражения, прежде всего полипы. Таким образом, проктологическая патология обнаружена у 306 человек на 1 тыс. На 1-м месте снова был геморрой, затем полипы – 11,1% (в том числе 3,5% – у практически здоровых людей). Проблема диагностики



полипов толстой кишки, долгое время совершенно бессимптомных, выходит на первый план в системе выявления и лечения рака этой локализации – одной из самых частых в наше время злокачественных опухолей. В развитых странах в обязательном профилактическое обследование людей старше 50 лет включена колоноскопия, которая выявляет у каждого 4–5-го пожилого человека полипы, причем более чем в 1/2 случаев они являются аденомами, факкультативным предраком. Удаление и гистологическое исследование всех полипов в настоящее время – единственный путь профилактики рака толстой кишки.

На следующем этапе была изучена госпитализация. В Москве она составила 2,2 на 1 тыс. (на 1-м месте парапроктит – 0,44, на 2-м геморрой – 0,42). В операции нуждались 71,8% госпитализированных. Отдельно проведено исследование в Кировской области. Среди всех больных, госпитализированных в хирургические стационары, проктологических больных было 4,4%. В 56% направительные диагнозы были неправильными. Заболеваемость составила 15,6 на 1 тыс., что выше, чем по РСФСР (10%). Дальнейшие исследования [25, 26] выяснили соотношение амбулаторных проктологических больных к стационарным; оно составляло 4:1. В поликлинике без штатного проктолога диагноз парапроктита был очень редким, параректальные нагноения принимались за фурункул или флегмону мягких тканей, что соответствовало уровню 50-летней давности. Хирурги не проводили пальцевое ректальное исследование, не говоря уже о ректоскопии. Хронометраж манипуляций на приеме проктолога выявлял кратность посещений и другие важнейшие критерии, а выборочное обследование 2800 человек (анкета-интервью) – возраст и пол больных, частоту отдельных нозологий и др. К примеру, эпителиальный копчиковый ход у мужчин встречался в 4, а парапроктит в 3 раза чаще, тогда как у женщин в 1,5 раза чаще выявлялась анальная трещина; в 50–60 лет заболеваемость была в 10 раз чаще. Таким образом, необходимость в лечении оказалась выше 60%, заболеваемость по обращаемости составила 339 на 10 тыс. взрослых. Геморрой, парапроктит и анальная трещина составили 2/3 всей неопухолевой проктологической патологии. Среди больных 78% находились в трудоспособном возрасте, 85% подлежали хирургическому лечению. По обращаемости на хирургическом приеме выявлено 115, а на проктологическом – 339 случаев на 10 тыс. населения. Затраты времени на одно посещение составили 16,4 мин (в разных поликлиниках – от 12 до 17 мин), нагрузка врача – 4 посещения в час. В предыдущие годы такие исследования проводились. Среди больных, госпитализированных во все хирургические стационары обследованных регионов, проктологические пациенты составили 4,4%, что значительно ниже фактической потребности, равной 10% [уровень госпитализации рассчитывали по формуле:  $Y = az / 100 / cn$ , где  $a$  – число госпитализированных с данной патологией (охваченных однодневной переписью),  $z$  – среднее число работы койки в году,  $c$  – средняя длительность лечения в проктологическом стационаре,  $n$  – численность взрослого населения исследуемой области]. Уровень госпитализации в одной из обследованных областей России оказался низким – 1,5%, в то время как в Москве он составил 2,2%. На областной консультативный прием обратились только 22,8% взрослых жителей области. Врачи центральных районных больниц (ЦРБ) направляли к специалисту-проктологу больных с 56% неправильных диагнозов [27, 28].

Основной вывод, который в 1980 г., т.е. более 30 лет назад, сделали авторы цитируемой работы, состоял в том, что необходимо обучать хирургов ЦРБ основам проктологии, так как около 50% проктологических больных получают и, главное, должны получать помощь именно от этих врачей.

## Главные выводы

Основная единица службы – отделение. При зоне обслуживания населения менее 200 тыс. человек специальная служба не нужна (I этап помощи должны оказывать все врачи), а нужен II этап – областной проктологический центр. На 100 тыс. населения нужны 2 врачебные ставки проктолога. К этому времени в мировой медицинской статистике было показано, что, к примеру, коэффициент летальности и показатель госпитализации не имеют самостоятельной ценности, так как 95% больных (за рубежом) лечатся вне стационара, а обращаемость – лишь вершина айсберга. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения считает, что стратегию надо пересматривать не раз в 10 лет, а каждый год. В США применяют специальные обозначения для больных с впервые установленным диагнозом (incident cases) и для заболевших за 1 год (incident rates; именно они экстраполируются на всю популяцию, тогда как больные с уже ранее установленным диагнозом – prevalent cases – определяют распространенность).

На основании названных исследований московской клиники проктологии были изданы приказы Министерства здравоохранения РСФСР №494 (1974 г.) и Министерства здравоохранения СССР №236 (1979 г.) о создании проктологических отделений объемом 6,25 койки на 100 тыс. взрослого населения. На следующих этапах работы по организации колопроктологической службы [12, 13, 15, 16] в России была создана сеть специализированных центров и отделений, проктологических кабинетов в поликлиниках. По отчетам проктологов из субъектов Российской Федерации [21, 22, 26, 29–43] и по анализу 19 тыс. учетных карт показано, что за 25 лет заболеваемость на 10 тыс. взрослых выросла на 24%, а обращаемость – на 77%. Госпитализация в специализированные стационары составила почти 66%. Амбулаторная заболеваемость выше в 3,1 раза (средний показатель – 3,2 на 100 тыс. населения). Каждое 4-е обращение направлено к хирургу, каждое 5-е – к гастроэнтерологу, каждое 10-е – к онкологу или другим специалистам, так что на настоящее время 61,9% колопроктологических больных обратились к другим врачам. Каждый 10-й госпитализирован. Специализированная помощь оказывалась по 80 заболеваниям и синдромам. В 2005 г. в РФ было 5,4 тыс. коек в 17 региональных центрах и 84 отделениях. Койка работает 360 дней в году, ее оборот – 21,5, хирургическая активность – 89,1%. В 1994 г. созданы должности главного проктолога (Приказ Минздрава России РФ №23), интернатура по колопроктологии, аттестационно-лицензионные комиссии (выдача сертификата), отменена первичная подготовка на местных базах. Дифференцированы нормативные показатели: амбулаторная служба сокращена в 2 раза – 1 врачебная должность не на 200, а на 100 тыс. взрослых, коечный фонд – 5 тыс. мест, кабинеты – 0,41 на 10 тыс. населения (среднероссийский показатель – 0,45). Рекомендована перепрофилизация: 5–8 коек в общехирургических отделениях ЦРБ признаны неэффективными. Целесообразна в крупных городах специализация коек на общую проктологию, онкопроктологию и неотложную помощь. Отмечена разная потребность в госпитализации, медикаментах, в связи с чем необходимо корректировать эти факторы на местах. Служба количественно успешно развивается, нормативы амбулаторного приема и коечного фонда установлены и особой коррекции, по-видимому, не требуют. Другое дело – качественный объем помощи. Выше было сказано, что во вновь открывающихся колопроктологических учреждениях небольших городов не установлен, да и, вероятно, не может быть регламентирован набор диагностических исследований и лечебных, особенно оперативных, пособий. Первые зависят от оснащения больницы, а вторые – от квалификации специалиста. Тем не менее такие показатели, как распространенность

патологии, заболеваемость и обращаемость в сфере обслуживания в данном регионе, могут и должны быть отправным пунктом для определения оптимального объема помощи колопроктологическим больным [44–48].

Несмотря на названные исследования и обильную специальную отечественную литературу, регулярные съезды и конференции по проктологии, обучение хирургов основам проктологии, лечение острых заболеваний толстой кишки и параректальной области остается неудовлетворительным. Последняя монография по этой теме [49] обобщает опыт крупнейшей в стране клиники неотложной проктологии в Москве. Из 3367 пациентов, доставленных по линии скорой помощи в 2001 г., у 308 (10%) поставлено в общем 15 диагнозов, из которых 12 оказались неполными или неверными. Из 69 больных с диагнозом «кишечная непроходимость» у 44 оказался рак толстой кишки и у 19 – толстокишечный дивертикулез. Если в этих случаях, действительно, при первом физикальном обследовании клиника кишечной непроходимости превалировала, то из 22 больных с диагнозом «острый аппендицит» у 8 также оказался дивертикулез, причем левосторонней локализации, а правая подвздошная область была практически безболезненна. Всего у 8 пациентов был направительный диагноз опухоли толстой кишки, тогда как на самом деле рак этой локализации был выявлен у 110 больных в 1/3 случаев. В последние годы, как известно, рак толстой кишки и дивертикулез данной локализации выявляются все чаще, и знакомство врачей скорой помощи с этими болезнями – первоочередная задача. Очень важно еще одно обстоятельство, отмеченное выше: больные с острым парапроктитом, острой анальной трещиной, острым ущемленным геморроем должны лечиться в специализированных отделениях, так как общие хирурги до сих пор применяют устаревшие, неадекватные методики. В перечисленных источниках много работ посвящено совершенствованию колопроктологической помощи в специализированных центрах и отделениях, работе амбулаторных проктологических кабинетов и однодневных стационаров при крупных многопрофильных больницах, но ни одной работы по организации этого вида помощи в типовой районной больнице мы не нашли. Что можно и нужно диагностировать и лечить от начала и до конца в типовой ЦРБ, какие операции наиболее эффективны в амбулаторном исполнении и в стационаре, каковы результаты лечения данной группы больных врачами ЦРБ – вот те проблемы, которые, на наш взгляд, имеют большое значение для совершенствования специализированной помощи жителям малых городов и сел нашей страны, где все еще проживает большинство населения России.

#### Литература/References

- Лисицын Ю.П. История медицины. М., 2004. / Lisitsyn Yu.P. Istoriia meditsiny. M., 2004. [in Russian]
- Blanchard Ch. Romans of Proctology. Jangstoun, 1938.
- Александров В.Б. Нестандартная колопроктология. М., 2007. / Aleksandrov V.B. Nestandartnaia koloproktologiya. M., 2007. [in Russian]
- Аминев А.М. Руководство по проктологии. В 3 т. Куйбышев, 1965–1973. / Aminev A.M. Rukovodstvo po proktologii. V 3 t. Kuibyshev, 1965–1973. [in Russian]
- Рыжих А.Н. Хирургия прямой кишки. М., 1956. / Ryzhikh A.N. Khirurgiya priamoi kishki. M., 1956. [in Russian]
- Брайцев В.Р. Заболевания прямой кишки. М., 1952. / Braitsev V.R. Zabolevaniia priamoi kishki. M., 1952. [in Russian]
- Ванин А.И. и др. Программа активного выявления, своевременного лечения и динамического наблюдения больных предраком и ранним раком толстой кишки. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 1998; с. 154–5. / Vanin A.I. i dr. Programma aktivnogo vyavleniia, svoevremennogo lecheniia i dinamicheskogo nabludeniia bol'nykh predrakom i rannim rakom tolstoi kishki. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 1998; s. 154–5. [in Russian]
- Васильев С.В. и др. Трехлетний опыт работы консультативно-диагностического отделения городского колопроктологического центра. В сб.: Актуальные проблемы колопроктологии. М., 2005; с. 46–9. / Vasil'ev S.V. i dr. Trekhletnii opyt raboty konsultativno-diagnosticheskogo otdeleniia gorodskogo koloproktologicheskogo tsentra. V sb.: Aktual'nye problemy koloproktologii. M., 2005; s. 46–9. [in Russian]
- Carditello A. Proctologic day-surgery. Chir Ital 2001; 53: 219–24.
- Clark C. Planning along the continuum of care. 242 Westbrook Corporate Center.
- Nesselrod JP. Proctology in General Practice. Philadelphia, 1950.
- Воробьев Г.И., Зайцев В.Г. Заболеваемость населения болезнями толстой кишки, анального канала и промежности. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Уфа, 2007; с. 553–4. / Vorob'ev G.I., Zaitsev V.G. Zabolevaemost' naseleniia bolezniami tolstoi kishki, anal'nogo kanala i promezhnosti. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Ufa, 2007; s. 553–4. [in Russian]
- Воробьев Г.И., Зайцев В.Г., Халиф И.Л. Совершенствование организационных норм колопроктологической помощи в условиях реформирования здравоохранения. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Уфа, 2007; с. 554–6. / Vorob'ev G.I., Zaitsev V.G., Khalif I.L. Sovershenstvovanie organizatsionnykh norm koloproktologicheskoi pomoshchi v usloviakh reformirovaniia zdравookhraneniia. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Ufa, 2007; s. 554–6. [in Russian]
- Врублевский В.А., Милитарев Ю.М. Распространенность болезней прямой и ободочной кишок у взрослого населения Москвы. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1983; с. 6–8. / Vrublevskii V.A., Militarev Yu.M. Rasprostranennost' boleznei priamoi i obodochnoi kishok u vzroslogo naseleniia Moskvy. V sb.: Problemy proktologii. M., 1983; s. 6–8. [in Russian]
- Зайцев В.Г., Кучеренко А.В., Артамонова П.Ю. Объем и характер оперативных вмешательств в кабинете колопроктологии крупного промышленного центра. Колопроктология. 2011; 3: 19. / Zaitsev V.G., Kucherenko A.V., Artamonova P.Yu. Ob'em i kharakter operativnykh vmeshatel'stv v kabinate koloproktologii krupnogo promyshlennogo tsentra. Koloproktologiya. 2011; 3: 19. [in Russian]
- Зайцев В.Г., Воробьев Г.И. Организационно-функциональная модель колопроктологической службы Российской Федерации. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 1996; с. 11–5. / Zaitsev V.G., Vorob'ev G.I. Organizatsionno-funktsional'naiia model' koloproktologicheskoi sluzhby Rossiiskoi Federatsii. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 1996; s. 11–5. [in Russian]
- Затачаев А.В. и др. Перспективы развития амбулаторной проктологической помощи. В сб.: Актуальные проблемы колопроктологии. М., 2005; с. 78–9. / Zatachayev A.V. i dr. Perspektivy razvitiia ambulatornoi proktologicheskoi pomoshchi. V sb.: Aktual'nye problemy koloproktologii. M., 2005; s. 78–9. [in Russian]
- Иванов А.Ф. Доля лиц с болезнями толстой кишки среди взрослого населения г. Москвы. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1981; с. 11–4. / Ivanov A.F. Doliia lits s bolezniami tolstoi kishki sredi vzroslogo naseleniia g. Moskvy. V sb.: Problemy proktologii. M., 1981; s. 11–4. [in Russian]
- Ленюшкин А.И. Детская колопроктология. М., 1990. / Leniushkin A.I. Detskaia koloproktologiya. M., 1990. [in Russian]
- Макаров О.Г. Развитие колопроктологической службы в Брянской области. В сб.: Актуальные проблемы колопроктологии. М., 2005; с. 105–7. / Makarov O.G. Razvitiie koloproktologicheskoi sluzhby v Brianskoi oblasti. V sb.: Aktual'nye problemy koloproktologii. M., 2005; s. 105–7. [in Russian]
- Марышев А.А., Мурадян В.Ф. Организация колопроктологической службы Орловской области. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Самара, 2003; с. 93–4. / Maryshev A.A., Muradian V.F. Organizatsiia koloproktologicheskoi sluzhby Orlovskoi oblasti. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproektologii. Samara, 2003; s. 93–4. [in Russian]
- Милитарев Ю.М., Пашенцева М.Н. Ценность профилактических ректоскопических обследований населения. В сб.: Элементы проктологии. Куйбышев, 1969; с. 9–12. / Militarev Yu.M., Pashentseva M.N. Tsennost' profilakticheskikh rektoskopicheskikh obsledovaniia naseleniia. V sb.: Elementy proktologii. Kuibyshev, 1969; s. 9–12. [in Russian]
- Милитарев Ю.М. Частота распространения болезней прямой и ободочной кишок среди населения. Здравоохранение РФ. 1981; 1: с. 27–30. / Militarev Yu.M. Chastota rasprostraneniia boleznei priamoi i obodochnoi kishok sredi naseleniia. Zdravookhranenie RF. 1981; 1: s. 27–30. [in Russian]
- Милитарев Ю.М., Врублевский В.А. Анализ хода выполнения работ по генеральной цели – изучению проктологической заболеваемости населения страны. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1981; с. 6–9. / Militarev Yu.M., Vrublevskii V.A. Analiz khoda vypolneniia rabot po general'noi tseli – izucheniiu proktologicheskoi zabolevaemosti naseleniia strany. V sb.: Problemy proktologii. M., 1981; s. 6–9. [in Russian]
- Артохов А.С., Перштейн Г.П., Ривкин В.Л. Нормативы нагрузки врача-проктолога в поликлинике. О территориальном размещении специализированной проктологической помощи. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1976; с. 3–6. / Artiukhov A.S., Pershtein G.P., Rivkin V.L. Normativy nagruzki vracha-proktologa v poliklinike. O territorial'nom razmeshchenii spetsializirovannoi proktologicheskoi pomoshchi. V sb.: Problemy proktologii. M., 1976; s. 3–6. [in Russian]

26. Бабкин В.Я. Клинико-статистические обоснования к изучению проктологической заболеваемости. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1978. / Babkin V.Ya. Kliniko-statisticheskie obosnovaniia k izucheniiu proktologicheskoi zabolevaemosti. Dis. ... kand. med. nauk. M., 1978. [in Russian]
27. Ноженко Е.М. Поиск путей улучшения оказания колопроктологической помощи. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 2002; с. 180–1. / Nozhenko E.M. Poisk putei uluchsheniia okazaniia koloproktologicheskoi pomoshchi. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 2002; s. 180–1. [in Russian]
28. Петросян С.Л. и др. Организация работы колопроктолога на базе отделения амбулаторной хирургии областного клинического консультативного центра. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Уфа, 2007; с. 606–7. / Petrosian S.L. i dr. Organizatsiia raboty koloproktologa na baze otdeleniia ambulatornoi khirurgii oblastnogo klinicheskogo konsultativnogo tsentra. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Ufa, 2007; s. 606–7. [in Russian]
29. Амелина О.П., Орлов С.В., Кривша В.И. Организационные и методические подходы к совершенствованию диагностики и лечения проктологических заболеваний в условиях дальневосточного региона (Амурская область). В сб.: Проблемы проктологии. М., 1983; с. 10–2. / Amelina O.P., Orlov S.V., Krivsha V.I. Organizatsionnye i metodicheskie podkhody k sovershenstvovaniu diagnostiki i lecheniia proktologicheskikh zabolevaniy v usloviakh dal'nevostochnogo regiona (Amurskaia oblast'). V sb.: Problemy proktologii. M., 1983; s. 10–2. [in Russian]
30. Афендулов С.А., Шептунов Ю.М. Особенности организации городской проктологической службы. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Самара, 2008; с. 24–5. / Afendulov S.A., Sheptunov Yu.M. Osobennosti organizatsii gorodskoi proktologicheskoi sluzhby. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Samara, 2008; s. 24–5. [in Russian]
31. Белоусов Н.И. Организация специализированной колопроктологической помощи в Белгородской области. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 2000; с. 37–9. / Belousov N.I. Organizatsiia spetsializirovannoi koloproktologicheskoi pomoshchi v Belgorodskoi oblasti. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 2000; s. 37–9. [in Russian]
32. Ратушняк С.С., Данилов Т.З. Аспекты амбулаторной колопроктологической помощи в г. Якутске. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 2006; с. 650–1. / Ratushniak S.S., Danilov T.Z. Aspekty ambulatornoi koloproktologicheskoi pomoshchi v g. Yakutske. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 2006; s. 650–1. [in Russian]
33. Ривкин В.Л., Никитин А.М. Очерк истории российской проктологии. М., 2009. / Rivkin V.L., Nikitin A.M. Ocherk istorii rossiiskoi proktologii. M., 2009. [in Russian]
34. Ривкин В.Л., Милитарев Ю.М., Артиухов А.С. и др. Изучение распространенности болезней прямой и ободочной кишок среди населения. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1981; с. 16–9. / Rivkin V.L., Militarev Yu.M., Artiukhov A.S. i dr. Izuchenie rasprostranennosti boleznei priamoi i obodochnoi kishok sredi naseleniia. V sb.: Problemy proktologii. M., 1981; s. 16–9. [in Russian]
35. Судаков В.П. Колопроктологическая помощь населению Ангарского муниципального образования. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Самара, 2003; с. 130–1. / Sudakov V.P. Koloproktologicheskaiia pomoshch' naseleniiu Angarskogo munitsipal'nogo obrazovaniia. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Samara, 2003; s. 130–1. [in Russian]
36. Судинов П.П., Лылык В.М. Оказание колопроктологической помощи в условиях, приравненных к Крайнему Северу. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Самара, 2003; с. 132–3. / Sudinov P.P., Lylyk V.M. Okazanie koloproktologicheskoi pomoshchi v usloviakh, priravnenykh k Krainemu Severu. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Samara, 2003; s. 132–3. [in Russian]
37. Сухоруков А.М. и др. Анализ работы экстренной колопроктологической службы г. Красноярск. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 2005. / Sukhorukov A.M. i dr. Analiz raboty ekstremnoi koloproktologicheskoi sluzhby g. Krasnoyarsk. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 2005. [in Russian]
38. Тарасов А.А., Данилов Т.З., Павлов К.С. Колопроктология в условиях Крайнего Севера и вопросы организации специализированной проктологической помощи. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 1996; с. 15–6. / Tarasov A.A., Danilov T.Z., Pavlov K.S. Koloproktologiya v usloviakh Krainego Severa i voprosy organizatsii spetsializirovannoi proktologicheskoi pomoshchi. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 1996; s. 15–6. [in Russian]
39. Турутин А.Д. Амбулаторные операции в колопроктологии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. / Turutin A.D. Ambulatornye operatsii v koloproktologii. Dis. ... kand. med. nauk. M., 1999. [in Russian]
40. Федоров В.Д., Милитарев Ю.М., Артиухов А.С. Организация и развитие проктологии в РСФСР. В сб.: О болезнях прямой и толстой кишок. М., 1973; с. 3–6. / Fedorov V.D., Militarev Yu.M., Artiukhov A.S. Organizatsiia i razvitie proktologii v RSFSR. V sb.: O bolezniakh priamoi i tolstoi kishok. M., 1973; s. 3–6. [in Russian]
41. Шемякин А.А., Баглай В.Г. К тридцатилетию колопроктологической службы Хабаровского края. В сб.: Актуальные проблемы колопроктологии. М., 2005; с. 145–7. / Shemiakin A.A., Baglai V.G. K tridsatilietiiu koloproktologicheskoi sluzhby Khabarovskogo kraia. V sb.: Aktual'nye problemy koloproktologii. M., 2005; s. 145–7. [in Russian]
42. Шельгин Ю.А., Зайцев В.Г., Артамонова П.Ю. Основные параметры колопроктологической службы на данном этапе здравоохранения. Колопроктология. 2011; 3: 20. / Shelygin Yu.A., Zaitsev V.G., Artamonova P.Yu. Osnovnye parametry koloproktologicheskoi sluzhby na dannom etape zdravookhraneniia. Koloproktologiya. 2011; 3: 20. [in Russian]
43. Янов В.В., Орлов С.В. Амурской колопроктологии 35 лет. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 2000; с. 245–7. / Yanov V.V., Orlov S.V. Amurskoi koloproktologii 35 let. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 2000; s. 245–7. [in Russian]
44. Рыжих А.Н., Милитарев Ю.М. Проктология – задачи и достижения. Тезисы I Всероссийской конференции по проктологии. М., 1965. с. 5–9. / Ryzhikh A.N., Militarev Yu.M. Proktologiya – zadachi i dostizheniia. Tezisy I Vserossiiskoi konferentsii po proktologii. M., 1965. s. 5–9. [in Russian]
45. Семенченко В.С., Карташов А.А. Опыт оказания амбулаторной хирургической помощи колопроктологическим больным. В сб.: Актуальные вопросы колопроктологии. Уфа, 2007; с. 621–3. / Semenchenko V.S., Kartashov A.A. Opyt okazaniia ambulatornoi khirurgicheskoi pomoshchi koloproktologicheskim bol'nym. V sb.: Aktual'nye voprosy koloproktologii. Ufa, 2007; s. 621–3. [in Russian]
46. Симкина Е.С. Затраты на медикаментозное обеспечение больных в проктологических отделениях. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1980; с. 16–8. / Simkina E.S. Zatraty na medikamentoznoe obespechenie bol'nykh v proktologicheskikh otdeleniakh. V sb.: Problemy proktologii. M., 1980; s. 16–8. [in Russian]
47. Симонов Н.Н., Ушверидзе Д.Г. Состояние в Санкт-Петербурге urgentной хирургической помощи больным осложненными формами колоректального рака. В сб.: Проблемы колопроктологии. М., 1996; с. 197–9. / Simonov N.N., Ushveridze D.G. Sostoianie v Sankt-Peterburge urgentnoi khirurgicheskoi pomoshchi bol'nym oslozhnennymi formami kolorektal'nogo raka. V sb.: Problemy koloproktologii. M., 1996; s. 197–9. [in Russian]
48. Николаев В.Г. и др. Первичная заболеваемость болезнями прямой и ободочной кишок по материалам обращаемости городского населения Восточной Сибири. В сб.: Проблемы проктологии. М., 1980; с. 11–3. / Nikolaev V.G. i dr. Pervichnaia zabolevaemost' bolezniami priamoi i obodochnoi kishok po materialam obrashchaemosti gorodskogo naseleniia Vostochnoi Sibiri. V sb.: Problemy proktologii. M., 1980; s. 11–3. [in Russian]
49. Ан В.К., Ривкин В.Л. Неотложная проктология. М., 2003. / An V.K., Rivkin V.L. Neotlozhnaia proktologiya. M., 2003. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ривкин Владимир Львович – д-р мед. наук, проф., науч. консультант ЗАО ЦЭЛТ, почетный член Международной академии проктологии. E-mail: rivkin@celt.ru



# Стеатогепатит и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

И.Л.Кляритская✉, Е.В.Максимова

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295051, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

✉klira3@yandex.ru

**Цель** – представить данные, подтверждающие взаимосвязь между неалкогольной жировой болезнью печени – НАЖБП (в частности, неалкогольным стеатогепатитом – НАСГ) и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также изучить распространенность НАЖБП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Крым и сравнить эффективность разных стратегий лечения НАЖБП.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 100 пациентов с гипертонической болезнью II стадии 2-й степени (из них 65% – с гиперхолестеринемией). Всем пациентам были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови, анализ крови на маркеры вирусных гепатитов,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ). Частота встречаемости НАЖБП в исследуемой популяции составила 54%, в группе с гиперхолестеринемией – 45 человек (69,2%); среди них пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=22) с НАСГ получала аторвастатин в дозе 20 мг на ночь, эссенциальные фосфолипиды по 2 капсулы 3 раза в день; 2-я группа (n=23) без НАСГ получала только аторвастатин в дозе 20 мг на ночь на протяжении 6 мес.

**Результаты исследования.** Через 6 мес лечения были получены сопоставимые результаты в обеих исследуемых группах: нормальные показатели трансаминаз и снижение уровня общего холестерина и показателей липидограммы у 90,9% пациентов 1-й группы против 91,3% пациентов 2-й группы, а также улучшение показателей  $^{13}\text{C}$ -МДТ, что свидетельствует об увеличении массы функционирующих гепатоцитов.

**Выводы.** Учитывая высокую частоту встречаемости НАЖБП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией, целесообразно в комплекс обследования данных пациентов включать ультразвуковое исследование органов брюшной полости,  $^{13}\text{C}$ -МДТ, а также определение уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. При наличии НАСГ в терапию целесообразно включать эссенциальные фосфолипиды, что позволит снизить смертность.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания,  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест, эссенциальные фосфолипиды.

**Для цитирования:** Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Стеатогепатит и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 94–96. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.94-96

## Original Article

### Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk

И.Л.Кляритская✉, Е.В.Максимова

S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russian Federation, Simferopol, b-r Lenina, d. 5/7

✉klira3@yandex.ru

#### Abstract

**Objective:** to provide data corroborating the relationship between non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD (in particular, non-alcoholic steatohepatitis – NASH) and diseases of the cardiovascular system and to study the prevalence of NAFLD in patients with cardiovascular disease in Republic of Crimea and to compare the effectiveness of different strategies of treatment of NAFLD.

**Materials and methods.** The study included 100 patients with essential hypertension stage II 2 degree, of which 65% patients had also hypercholesterolemia. All patients underwent ultrasound of the abdomen, biochemical blood analysis, blood tests for markers of viral hepatitis,  $^{13}\text{C}$ -metathetin breath test. Frequency of NAFLD in the studied population was 54%, in the group with hypercholesterolemia – 45 persons (69.2%). Among them, the patients were divided into 2 groups: 1 group (n=22) with NASH received atorvastatin 20 mg at bedtime, essential phospholipids 2 caps.  $\times$  3 t/d; 2 group (n=23) without NASH received only atorvastatin 20 mg at night, for 6 months.

**Results of the study.** After 6 months of treatment comparable results were obtained in both groups: normal levels of transaminases and decreased total cholesterol and lipid profile parameters in 90.9% of patients 1 group vs. 91.3% of patients 2 group, as well as improvement in the  $^{13}\text{C}$ -metathetin breath test that indicates the increase in mass of functioning hepatocytes.

**Conclusions.** Considering the high incidence of NAFLD in patients with cardiovascular disorders, especially in combination with hypercholesterolemia, it is useful in complex survey of patients include abdominal ultrasound,  $^{13}\text{C}$ -metathetin breath test, as well as determining of the level of transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase and GGT. In the presence of NASH it is advisable to include essential phospholipids in therapy, which will reduce mortality.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease,  $^{13}\text{C}$ -metathetin breath test, essential phospholipids.

**For citation:** Kliaritskaia I.L., Maksimova E.V. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 94–96. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.94-96

#### Актуальность темы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины – является предметом многочисленных исследований, вызывая интерес врачей разных специальностей.

Согласно рекомендациям Российского общества по изучению печени, НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. НАЖБП – поражение печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем или не употребляющих его, рассматривается как заболева-

ние, при котором степень поражения печени может варьировать от простого отложения жира без фиброзных или некротическо-воспалительных изменений до развития НАСГ с различной степенью выраженности фиброза, некроза и воспаления, что в дальнейшем прогрессирует в цирроз или гепатоцеллюлярную карциному [1].

Морфологическим критерием жирового гепатоза, по мнению Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, является содержание триглицеридов в печени свыше 5–10% от сухой массы [2].

По данным эпидемиологических исследований, НАЖБП является самым распространенным метаболическим заболеванием печени, что, прежде всего, связано с увеличением числа пациентов, страдающих ожирением. Число больных НАЖБП в последнее время значительно увеличилось наряду с ростом распространенности ожирения и сахарного диабета (СД) и составляет 20% в общей популяции [3].

По данным Европейской ассоциации по изучению печени (2013 г.), распространенность НАЖБП в общей европейской популяции составляет 2–44% (в том числе детей, страдающих ожирением) и 42,6–69,5% у людей с СД типа 2.

В Российской Федерации частота НАЖБП составляла 27% в 2007 г., по данным эпидемиологического исследования DIREG\_L\_01903, а в 2014 г. – 37,1% (прирост более 10%), что выводит ее на первое место среди заболеваний печени – 71,6% [4]. Имеются данные о том, что до 80% случаев криптогенных циррозов являются исходом НАЖБП, и именно НАЖБП стоит на третьем месте среди показаний для трансплантации печени в США [5].

Согласно современным представлениям, НАЖБП позиционируется как независимый фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (V.Misra и соавт., 2009). Важнейшим фактором такого риска служит атерогенная дислипидемия, которую выявляют у 20–80% пациентов с НАЖБП. В ряде работ показана связь НАЖБП с артериальной гипертензией (АГ). Установлено также, что ССЗ являются главной причиной смерти пациентов с НАЖБП (G.Musso и соавт., 2012; G.Fargelli и соавт., 2013). Ежегодно в мире примерно 9,4 млн людей умирают от ССЗ, среди них 51% – вследствие инсульта (в исходе АГ и цереброваскулярной патологии) и 45% – вследствие ишемической болезни сердца [6, 7].

АГ является широко распространенным заболеванием, которым страдают до 40% населения России [1]. При этом в последнее время значительно увеличилась частота диагностики сопутствующей АГ НАЖБП – 23–58%, а у лиц с избыточной массой тела эта патология наблюдается в 74–100%. У пациентов, страдающих АГ и НАЖБП, часто наблюдается нестабильное течение АГ с эпизодами гипотензии, отмечается недостаточная эффективность проводимой гипотензивной терапии. В итоге наличие НАЖБП у больного АГ, как известно, увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений в 3–5 раз [8, 9].

Наиболее распространенными факторами риска НАЖБП в популяции являются: дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, АГ. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ [5, 10, 11].

НАЖБП является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет исход заболеваний сердечно-сосудистой системы в большей степени, чем исход заболеваний печени. Это обстоятельство было подтверждено в ряде популяционных исследований [9]. У пациентов с НАЖБП отмечается более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность, особенно в возрасте 45–54 лет [12].

В исследовании Toledo и соавт. (2006 г.) показано, что инсулин плазмы был выше у пациентов со стеатозом, чем у пациентов контрольной группы. При этом уровень инсулина значительно слабее коррелировал с уровнем триглицеридов по сравнению с корреляцией между уровнем триглицеридов и выраженностью стеатоза. Эти данные свидетельствуют о возможном наличии прямой патогенетической цепи между стеатозом печени и дислипидемией, а далее – атеросклерозом. В ряде исследований подтверждена зависимость между толщиной интимы–медии сонной артерии и степенью гистологических изменений в печени. Кроме того, при НАЖБП повышен риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитоки-

нов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гиподифибринолиза [13–16].

НАЖБП может выступать и в качестве единственного проявления нарушений липидного обмена, и как составляющая часть метаболического синдрома. Наличие НАЖБП при метаболическом синдроме обусловлено единым патогенезом, основные роли в котором играют висцеральное (абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность (ИР). Получены данные, что риск развития НАСГ у больных метаболическим синдромом зависит от степени ИР. По результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между степенью ИР, уровнем инсулина, С-пептида и диагностическими маркерами НАСГ – аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминазами ( $r=0,26-0,42$ ;  $p<0,05$ ) [17].

Выявлена взаимосвязь между выраженностью стеатоза печени и ИР миокарда. У пациентов с СД типа 2 накопление жира в печени, содержание которого было измерено с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, в наибольшей степени было связано с инсулинстимулированным захватом глюкозы миокардиоцитами по сравнению с другими показателями, такими как масса висцеральной жировой ткани или общий уровень захвата глюкозы в организме [18, 19].

Не вызывает сомнения тот факт, что жировая инфильтрация печени связана с ИР, атеросклерозом и метаболическим синдромом. Стеатоз печени является предиктором сердечно-сосудистых событий и рассматривается как 6-й критерий метаболического синдрома.

Следует отметить, что ИР – основной фактор развития НАЖБП – является самостоятельным фактором риска ССЗ и СД типа 2. Клиническая значимость метаболических нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома ИР, велика, и их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним ССЗ [20].

Исследования последних лет продемонстрировали, что практически все компоненты метаболического синдрома являются факторами риска, приводящими к формированию фиброза печени. Выделены клинические предикторы развития фиброза и цирроза печени при НАЖБП: СД типа 2, АГ, индекс массы тела (ИМТ) $>32,3$  кг/м<sup>2</sup> (женщины); ИМТ $>31,1$  кг/м<sup>2</sup> (мужчины), повышение уровня С-пептида, возраст $>45$  лет, повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л, АСТ/АЛТ $>1$ , АЛТ $>2$  верхних границ нормы [21–23].

Взаимосвязь НАЖБП с факторами риска ССЗ и СД типа 2 продолжает дискутироваться. Несмотря на рост распространенности НАЖБП среди больных с ожирением, патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, недостаточно изучены. Все это свидетельствует об актуальности изучения рассматриваемой проблемы.

Несмотря на высокий интерес к НАЖБП в мировой медицинской науке в отечественной практике в отношении конкретного пациента достаточно часто эта проблема остается без внимания. Это связано с тем, что чаще всего стеатоз выявляется случайно при амбулаторном обследовании, и за тот относительно короткий промежуток времени, пока врач наблюдает больного, прогрессирования заболевания печени не происходит. Необходимо рассматривать пациента с НАЖБП с учетом коморбидности и не только с точки зрения отдельной специальности. Четкие подходы к терапии НАЖБП не определены. На сегодняшний день не существует четких алгоритмов ведения пациентов даже с НАЖБП, а тем более при сочетании НАЖБП с ССЗ, соответственно, не определены приоритеты в выборе препаратов с учетом межлекарственных взаимодействий и продолжительности терапии. Не разработаны общепринятые подходы к диагностике НАЖБП и коморбид-

ной патологии. Методы контроля эффективности лечения и критерии определения прогноза НАЖБП и коморбидной патологии также изучены недостаточно.

**Цель исследования** – изучить распространенность НАЖБП у больных ССЗ и сравнить эффективность различных стратегий лечения НАЖБП.

## Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов с гипертонической болезнью II стадии 2-й степени в возрасте от 45 до 60 лет, из них 65% – с гиперхолестеринемией. Всем пациентам были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови: определение уровня АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, билирубина, щелочной фосфатазы, общего холестерина и липидограммы (уровня триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности); определение НОМА-индекса (индекса инсулинорезистентности); анализ крови на маркеры вирусных гепатитов (для исключения вирусной этиологии поражения печени);  $^{13}\text{C}$ -метацетиновый дыхательный тест ( $^{13}\text{C}$ -МДТ) для определения массы функционирующих гепатоцитов; эластометрия (для определения стадии фиброза).

Частота встречаемости НАЖБП в исследуемой популяции составила 54%, в группе с гиперхолестеринемией – 45 человек (69,2%), среди них пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=22) с НАСГ получала аторвастатин в дозе 20 мг на ночь и эссенциальные фосфолипиды по 2 капсулы 3 раза в день; 2-я группа (n=23) без НАСГ получала только аторвастатин в дозе 20 мг на ночь, на протяжении 6 мес.

## Результаты

Через 6 мес лечения были получены сопоставимые результаты в обеих исследуемых группах: нормальные показатели трансаминаз и снижение уровня общего холестерина и показателей липидограммы у 90,9% пациентов 1-й группы против 91,3% пациентов 2-й группы, а также улучшение показателей  $^{13}\text{C}$ -МДТ, что свидетельствует об увеличении массы функционирующих гепатоцитов.

## Выводы

Учитывая высокую частоту встречаемости НАЖБП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией, целесообразно в комплекс обследования данных пациентов включать ультразвуковое исследование органов брюшной полости,  $^{13}\text{C}$ -МДТ, а также определение уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. При наличии НАСГ в терапию целесообразно включать эссенциальные фосфолипиды, что позволит снизить смертность.

## Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению НЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24–42. / Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu NzhBP Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 2: 24–42. [in Russian]
- Mc Cullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. Hepatology 2013; 58 (5): 1644–54.
- Masarone M, Frederico, Abenavoli L, Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history. Rev Recetn Clin Trials 2014; 9 (3): 126–33.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности НЖБП в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.

- 2014; 24 (4): 32–8. / Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti NzhBP v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia nabludenii DIREGL 01903). Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 24 (4): 32–8. [in Russian]
- Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Шахбазиди Г. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее редкие формы. Крымский терапевтический журн. 2017; 1: 41–6. / Kliaritskaia I.L., Maksimova E.V., Shakhbazidi G. i dr. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pecheni i ee redkie formy. Krymskii terapevticheskii zhurn. 2017; 1: 41–6. [in Russian]
- Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2014; 1: 18–23. / Pal'gova L.K. Geneticheskie faktory patogeneza NAzhBP: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Est' li puti resheniia. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2014; 1: 18–23. [in Russian]
- Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Цапляк Т.А. Современный взгляд на проблему неалкогольной жировой болезни печени. Крымский терапевтический журн. 2006; 1: 49–54. / Kliaritskaia I.L., Maksimova E.V., Tsapiak T.A. Sovremennyi vzgliad na problemu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Krymskii terapevticheskii zhurn. 2006; 1: 49–54. [in Russian]
- Chalasan N. Who should be screened for NASH? Ann N Y Acad Sci 2013; 1281:106–22.
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения. Врач. 2010; 12: 13–9. / Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Diagnostika nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni s ispol'zovaniem metodov neinvazivnogo skringinga naseleeniia. Vrach. 2010; 12: 13–9. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). М.: М-Вести, 2009. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O. Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni (metodicheskie rekomendatsii). M.: M-Vesti, 2009. [in Russian]
- Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24 (5): 36–41. / Komova A.G., Maevskaia M.V., Ivashkin V.T. Printsipy effektivnoi diagnostiki diffuznykh zabolevanii pecheni na ambulatornom etape. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 24 (5): 36–41. [in Russian]
- Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клини. медицина. 2009; 87 (11): 40–4. / Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Ivashkin V.T. i dr. Sfera klinicheskogo primeneniia neinvazivnykh metodov otsenki fibroza pecheni: rezul'taty sobstvennykh issledovaniy v mnogoprofil'nom statsionare. Klin. meditsina. 2009; 87 (11): 40–4. [in Russian]
- Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 2011; 53 (1): 325–35.
- Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases. Rev Recent Clin Trials 2014; 9 (3): 185–94.
- Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности НЖБП и определению факторов риска развития заболевания. Рос. мед. вести. 2010; 1 (XV): 41–6. / Nikitin I.G. Skrininговаia programma po vyivleniiu rasprostranennosti NzhBP i opredeleniiu faktorov riska razvitiia zabolevaniia. Ros. med. vesti. 2010; 1 (XV): 41–6. [in Russian]
- Dunn W, Xu R, Wingard DL et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. Am J Gastroentero. 2008; 103: 2263–71.
- Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Самородская Н.А., Бочарникова М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и маркеры сердечно-сосудистой патологии. Рос. мед. вести. 2010; 1 (XV): 47–53. / Eliseeva L.N., Blednova A.Yu., Samorodskaya N.A., Bocharnikova M.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni i markery serdечно-sosudistoi patologii. Ros. med. vesti. 2010; 1 (XV): 47–53. [in Russian]
- Bellentani S, Dalle GR, Suppini A, Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. Hepatology 2008; 47: 746–54.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008; 2: 92–6. / Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni i metabolicheskii sindrom: edinstvo patogeneticheskikh mekhanizmov i podkhodov k lecheniiu. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2008; 2: 92–6. [in Russian]
- Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am 2007; 91 (6): 1125–49.
- Aller R, de Luis DA, Fernandez L et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci 2008; 53 (4): 1088–92.
- Angelico F, Del Ben M, Conti R et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (3): 1578–82.
- Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. Diabetologia 2005; 48 (4): 634–42.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кляритская Ирина Львовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»; гл. внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Минздрава России. E-mail: klira3@yandex.ru

**Максимова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru

# Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения

Л.А.Звенигородская✉, М.В.Шинкин

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

✉msll@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени, так же как и алкогольная болезнь печени, являются важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, эти заболевания сопровождаются развитием воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз и печеночную недостаточность.

**Ключевые слова:** стеатоз печени, алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени.

**Для цитирования:** Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 97–102. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.97-102

## Review

### Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease.

### Similarities and differences. Peculiarities of treatment

L.A.Zvenigorodskaja✉, M.V.Shinkin

A.S.Loginov Moscow Clinical Science Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

✉msll@rambler.ru

#### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease as well as alcoholic liver disease is important medical and social problem, because, despite the apparent beneficial course – these diseases are associated with the development of liver inflammation in an outcome of cirrhosis and liver failure.

**Key words:** hepatic steatosis, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease.

**For citation:** Zvenigorodskaja L.A., Shinkin M.V. Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Similarities and differences. Peculiarities of treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 97–102. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.97-102

#### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 1,7 млрд людей, имеющих избыточную массу тела или ожирение. В 2012 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела или ожирение. Во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, быстро увеличивается процент населения с ожирением, приобретающим характер неинфекционной пандемии. В России ожирением страдают 54% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%. Даже в Китае и Японии, где избыточная масса тела встречается реже, чем в других странах, у 15 и 16% населения индекс массы тела превышает норму [1].

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения числа детей, страдающих ожирением. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [2].

В настоящее время ожирение перестало рассматриваться только с эстетической точки зрения и перешло в разряд медицинских проблем. Это связано с тем, что ожирение ассоциируется с повышением смертности и такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, остеоартрит, заболевания желчного пузыря, ночное апноэ и некоторые виды злокачественных новообразований (рак груди, простаты, эндометрия, толстой кишки) [3]. Ожирение снижает устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям, кроме того, резко увеличи-

вает риск осложнений при оперативных вмешательствах и травме [4].

Ожирение оказывает влияние на метаболизм липопротеинов. Увеличение массы тела ведет к повышению триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Также по мере прибавки веса возрастает инсулинорезистентность (ИР) [5].

#### Эпидемиология

Алкогольная болезнь печени (АБП) не имеет географических границ. Во всем мире люди продолжают употреблять алкоголь, нанося непоправимый вред своему здоровью. Хотя за последнее время потребление алкоголя значительно сократилось, по крайней мере в развитых странах, тем не менее статистика не внушает оптимизма. Так, в США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн человек. Среди них более чем у 2 млн отмечается поражение печени и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза печени [3].

Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, около 3,6 л пива и приблизительно 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию печени у мужчин. У женщин эта доза в 2–4 раза меньше. Однако риск развития АБП сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30 г этанола в сутки [3, 5].

По причине высокой заболеваемости метаболическим синдромом (МС) распространенность НАЖБП в последние годы резко возросла [1, 3]. Метаболические нарушения в



печени при НАЖБП способствуют развитию дегенеративных процессов в гепатоцитах с последующей малигнизацией и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, которое приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. Общая распространенность НАЖБП в популяции колеблется в пределах 10–40%, частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 2–4% [6, 7]. У больных с МС нередко имеется сочетанное поражение печени, обусловленное дисметаболическими нарушениями, вызванными ожирением, ИР или сахарным диабетом (СД), а также злоупотреблением алкоголем.

В настоящее время принято рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС, что обусловлено общностью патогенеза и тесными ассоциациями с ИР.

Основные проявления МС, ассоциированные с НАЖБП:

- ожирение;
- СД типа 2;
- атерогенная дислипидемия.

В качестве модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени; это так называемый «первый удар». Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс – «второй удар» – как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК и провоспалительных цитокинов (в первую очередь фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ). В результате этого развиваются два патологических процесса, а именно: истощение митохондриальной аденозинтрифосфатазы и перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм [6, 7].

В патогенезе НАЖБП ключевую роль играют провоспалительные цитокины – интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$  является многофункциональным провоспалительным цитокином, вырабатываемым макрофагами преимущественно жировой ткани. ФНО- $\alpha$  обладает ауто- и паракринными эффектами и активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что приводит к активизации фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности глюкозного транспортера типа 4 и фосфоинозитол-3-киназы и, следовательно, уменьшению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию ИР. Активация NF- $\kappa$ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы, способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- $\alpha$  гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1, играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [2]. Также ФНО- $\alpha$  способствует повышению экспрессии и синтеза белка Bcl-2, активирующего апоптоз гепатоцитов [8]. Таким образом, ФНО- $\alpha$  оказывает многоплановое воздействие на метаболизм, ведущее к развитию целого ряда нарушений, ассоциированных с НАЖБП и СД.

За последнее десятилетие значительно изменилось понимание взаимосвязи между ИР и НАЖБП. Носители некоторых общих генов: пататин-подобный домен, содержащий 3-фосфолипазу (patatin-like phospholipase domain-containing 3 – PNPLA3) или трансмембранный член 2 суперсемейства 6 (TM6SF2) – подвержены риску развития тяжелых форм НАЖБП даже в присутствии небольшой ИР.

Напротив, есть пациенты с метаболическим ожирением (не генетически обусловленным) и НАЖБП, которые имеют тяжелую форму ИР.

Ожидается, что из-за высокой распространенности ожирения в популяции с возможным наличием данных генов может возрасти количество случаев комбинации генетического и метаболического НАЖБП в детском возрасте.

Расстройство кишечника, чрезмерное потребление пищевых продуктов с насыщенными жирами и фруктозой увеличивают шанс развития ИР в сочетании с НАЖБП [9].

Патогенез НАЖБП также тесно связан с синдромом ИР, вследствие которого в печени накапливаются ТГ и формируется жировой гепатоз – первый этап, или «толчок», заболевания. В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез *de novo* в гепатоцитах СЖК, способствующих возникновению окислительного стресса, который является вторым «толчком» заболевания и приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде НАСГ [10].

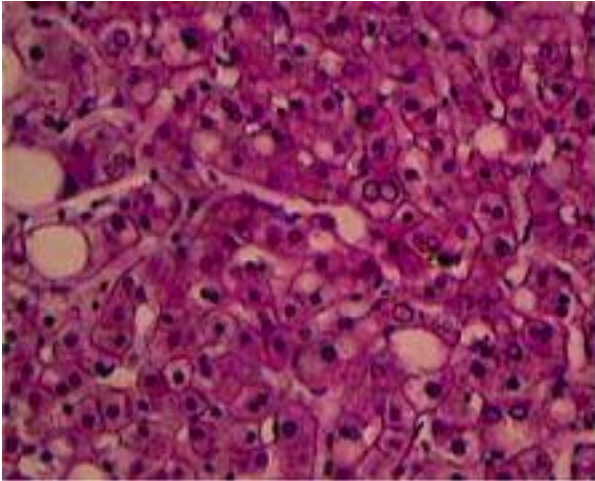
Переокисление липидов (ПОЛ) приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов. Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов окислительного стресса и цитокинов приводит к нарушению функционирования звездчатых клеток, изменению матрикса, нарушению равновесия фиброгенез/фибролиз, активированию фиброгенеза [1].

Значительную роль в этом процессе играют повреждение и дисфункция митохондрий, приводящие к повышению продукции активных форм кислорода, которые вызывают ПОЛ, дальнейшую активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида и *m*-гидроксиноненала, индуцирует образование ряда цитокинов: ФНО- $\alpha$ , тканевого фактора роста  $\rho$ , ИЛ-8. Экспрессия Fas-лиганда в гепатоцитах вызывает каскадный эффект и в итоге апоптоз клетки. Еще одной значимой причиной развития воспаления являются дефицит ферментов пероксисомального  $\beta$ -окисления жирных кислот и его следствие – накопление дикарбоновых кислот. Кроме этого, недостаточность этих ферментов приводит к устойчивой гиперактивации генов, регулирующих экспрессию  $\gamma$ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, малоновый диальдегид и *m*-гидроксиноненал могут вызывать смерть клеток и образование телец Мэллори, а также стимулировать синтез коллагена [1, 10].

На современном этапе также установлена важная роль адипонектина и лептина в развитии стеатоза и фиброза печени [10]. В последние годы в патогенезе НАЖБП важное значение придается нарушению микробного сообщества в толстой кишке – эндотоксипосредованное усиление процессов ПОЛ, приводящее к прогрессированию НАСГ, так называемый «третий удар».

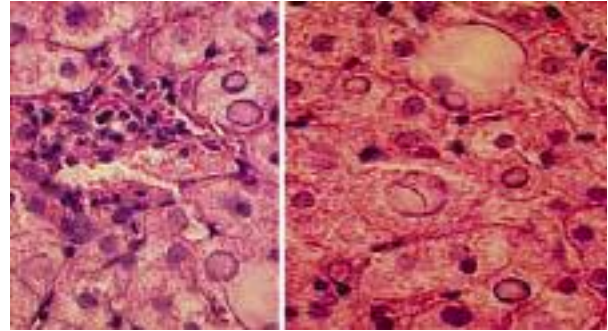
В патогенезе АБП основная роль отведена опосредованному алкогольдегидрогеназой окислению этанола, связанному с восстановлением окисленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>) до восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Избыточное количество НАДН приводит к сдвигу окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита и изменению других НАД<sup>+</sup>-зависимых процессов, включая метаболизм липидов и углеводов, что в последующем приводит к стимуляции синтеза жирных кислот, подавлению  $\beta$ -окисления в митохондриях, нарушению процессов глюконеогенеза за счет уменьшения его субстратов, в частности оксалоацетата, пирувата и дигидроксиацетатфосфата. Все это способствует накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцита, где они эстерифицируются и откладываются в виде ТГ, приводя в конечном итоге к развитию стеатоза печени [11, 12].

Рис. 1. Стеатогепатит. Вакуолеподобные ядра, ув. 400.



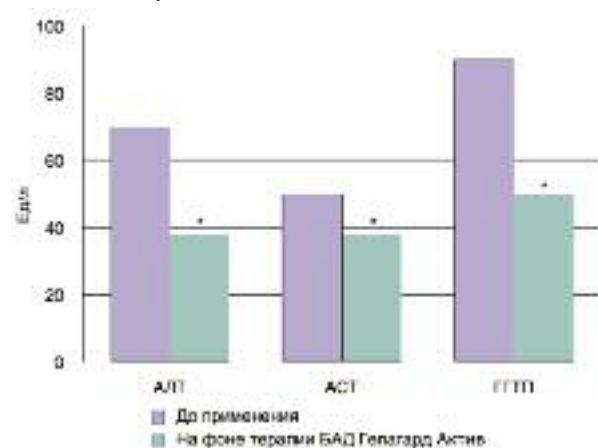
Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, которые являются идентичными как при неалкогольном, так и алкогольном поражении печени. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. СЖК, которые поступают из кишечника или синтезируются в печени, участвуют в образовании ТГ, которые в последующем преобразуются в липопротеины очень низкой плотности. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где участвует в  $\beta$ -окислении жирных кислот. Происходит образование восстановленных коферментов НАД и флавинадениндинуклеотида, которые участвуют в переносе электронов на

Рис. 2. Оптически пустые ядра у больных с НАЖБП и СД типа 2.



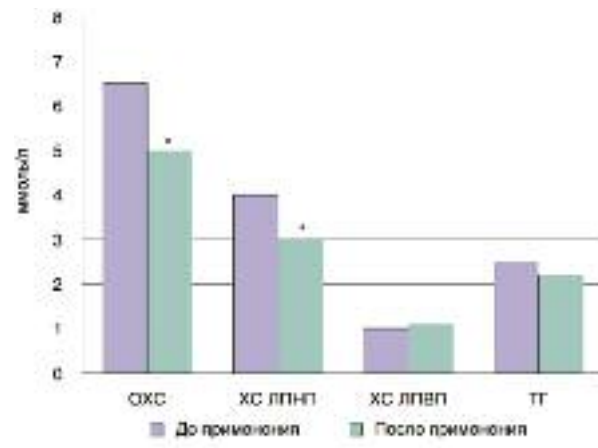
цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней происходит фосфорилирование аденозиндифосфата с образованием аденозинтрифосфата. Определенная часть электронов участвует в синтезе активных форм кислорода, которые обладают прямой цитотоксичностью, могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами. Различные токсины индуцируют в реакциях окисления избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсичных метаболитов. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что, в свою очередь, увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоци-

Рис. 3. Динамика биохимических показателей плазмы крови после 3-месячного курса приема биологически активной добавки Гепатгارد Актив.



\* $p < 0.05$ , достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

Рис. 4. Динамика липидного спектра после 3-месячного курса приема биологически активной добавки Гепатгارد Актив.



\* $p < 0.05$ , достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

тов, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 являются активаторами звездчатых клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза печени, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [1, 10, 11].

Этот процесс протекает параллельно с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора (при НАЖБП – состояние ИР) регенерация замедляется и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген, распределение которого зависит от повреждающего фактора. Для НАЖБП характерен перигепатоцеллюлярный центролобулярный фиброз, в то время как для АБП – перипортальный или перисинусоидальный. Фиброз может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Другие гистологические особенности менее значимы: жировые кисты, оптически пустые ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах.

### Клиника и лабораторная диагностика

Для начальных стадий НАЖБП, так же как и для АБП, характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза. При этом пациент, как правило, либо не предъявляет жалоб, либо они являются неспецифическими в виде астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость) и дискомфорта в правом подреберье. Наличие кожного зуда и диспепсического синдрома наряду с развитием желтухи и портальной гипертензии свидетельствует о поздней стадии заболевания. При мелкокапельном стеатозе возможны появление геморагии на коже, а также обмороки, гипотензия, шок (вероятно, опосредованы влиянием высвобождающегося при воспалении ФНО- $\alpha$ ). При лабораторном исследовании для НАЖБП характерны следующие изменения: повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ) не более чем в 4–5 раз; индекс АСТ/АЛТ – не более 2; часто – повышение активности АЛТ; повышение активности щелочной фосфатазы и g-глутамилтранспептидазы (ГГТП); гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия; гипергликемия – нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2; гипохлобинемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с поздней стадией НАЖБП [1, 10].

АБП характеризуется умеренно выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом при отсутствии признаков цирротической трансформации печени. Отмечается умеренное повышение активности трансаминаз с характерным преобладанием АСТ над АЛТ, возможно умеренное увеличение показателей холестаза. У таких больных печень становится плотной, размеры ее в межрецидивный период полностью не нормализуются [13].

Как в случае с НАЖБП, так и в случае с АБП возможное отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют выявить признаки стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии печени.

Отличия морфологических особенностей АБП показаны на рис. 1, НАЖБП – на рис. 2.

### Подходы к терапии

При выборе метода лечения НАЖБП учитывают основные этиопатогенетические и фоновые факторы болезни. В случаях развития НАЖБП на фоне ожирения и СД наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. Уменьшение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности.

Лечение больных с НАЖБП необходимо начинать с отмены всех потенциально гепатотоксичных препаратов, что обычно приводит к улучшению функционального состояния печени. Назначение при НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты – УДХК (10–15 мг/кг в сутки), обладающей цитопротективным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим эффектами, оказывает положительное влияние на биохимические показатели и холестаза. УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сыровоточных маркеров фиброгенеза и фибролиза. Так, в исследовании J.Holoman на фоне применения УДХК сни-

жалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матричных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов [14].

В рандомизированном проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не ответивших на лечение симвастатином или аторвастатином, терапия комбинацией симвастатина или аторвастатина в дозе 20 мг/сут и УДХК в минимальной дозировке (1 капсула в сутки) в течение 4 мес оказалась более эффективной в снижении содержания холестерина (ХС) в сыворотке крови по сравнению с терапией только соответствующим статином в дозе 40 мг/сут. Таким образом, главной задачей фармакотерапии НАЖБП служит предотвращение развития и прогрессирования фиброза печени. В этом отношении доказана эффективность трех лекарственных средств: УДХК, эссенциальных фосфолипидов (активный компонент – полиненасыщенный фосфатидилхолин), силимарина [15–17].

Одно из эффективных и перспективных направлений лечения НАЖБП – преодоление ИР путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров. В качестве инсулиносенситайзеров в настоящее время применяется ряд гипогликемических препаратов: метформин (производное бигуанидов), пиоглитазон и росиглитазон (производное тиазолидиндионов). Метформин стимулирует окисление жирных кислот, подавляет экспрессию липогенных ферментов, снижает как периферическую, так и центральную ИР. В клинических исследованиях показано, что на фоне приема метформина у больных с НАЖБП снижается уровень гипергликемии и повышается чувствительность к инсулину, снижается активность печеночных ферментов, а также уменьшается выраженность жировой дистрофии, воспалительных изменений и фиброза [18].

При АБП основой лечения является исключение токсического воздействия алкоголя на печень. В лечении стеатоза печени помимо модификации образа жизни и питания, исключения алкоголя выделяется непосредственно гепатопротекторная терапия. Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанолиндукцированном поражении печени, недостаточно для окончательного определения места этого лекарственного средства при разных формах АБП. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии при этой патологии. Тем не менее многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП.

В лечении АБП и НАЖБП с успехом применяется сочетание фосфолипидов, L-карнитина и витамина Е с хорошо известным гепатопротективным действием. Появившееся не так давно на российском рынке запатентованное комбинированное средство Гепагارد Актив, содержащее эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е, может быть использовано в моно- и комплексной терапии для коррекции метаболических состояний печени. В результате опыта применения (25 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированной жировой инфильтрацией печени на стадии стеатоза) средство Гепагارد Актив продемонстрировало положительное влияние на клинические проявления при данной патологии печени: на фоне применения (3 мес) отмечались отчетливая тенденция к снижению показателей липидограммы, статистически значимое снижение уровня общего ХС и липопротеидов низкой и очень низкой плотности, ТГ и коэффициента атерогенности (рис. 3, 4) [19].

## Заключение

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что основу НАЖБП, так же как и АБП, составляет стеатоз (жировая инфильтрация печени), который считается доброкачественным и обратимым состоянием. Практикующий врач не должен оставлять без внимания факт выявления признаков жировой дистрофии печени. Стеатоз печени является важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, это заболевание может приводить к развитию воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз. И, несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании.

## Литература/References

1. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е.Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / *Metabolicheskii sindrom. Pod red. G.E.Roitberga. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]*
2. Драпкина О.М., Гацоваева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос. мед. вести. 2010; 2: 72. / *Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogolnaya zhirovaia bolezнь pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. Ros. med. vesti. 2010; 2: 72. [in Russian]*
3. Kim WR, Brown RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227–42.
4. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т.Ивашкина. Изд-е 2-е. М.: М-Вести, 2005; с. 205–16. / *Bogomolov P.O., Shulpekova Yu.O. Steatoz pecheni i nealkogolny steatogepatit. Bolezni pecheni i zhelcheyevodiashchikh putei. Pod red. V.T.Ivashkina. Izd-e 2-e. M.: M-Vesti, 2005; s. 205–16. [in Russian]*
5. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–28.
6. Beteridge DJ. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl. G): 3–7.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Бугаев А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 4: 24–7. / *Korneeva O.N., Drapkina O.M., Bueverov A.O., Ivashkin V.T. Nealkogolnaya zhirovaia bolezнь pecheni kak proiavlenie metabolicheskogo sindroma. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 4: 24–7. [in Russian]*
8. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853–60.
9. Manco M. Insulin Resistance and NAFLD: A Dangerous Liaison beyond the Genetics. *Children (Basel)* 2017; 4 (8).
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. 2009; с. 7–40. / *Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolicheskii sindrom i organy pishchevarenia. 2009; s. 7–40. [in Russian]*
11. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders 2002; p. 1375–91.
12. Kono H, Rusyn I, Yin M. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 867.
13. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (6): 256–60. / *Maevskaia M.V. Alkogolnaya bolezнь pecheni. Consilium Medicum. 2001; 3 (6): 256–60. [in Russian]*
14. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–4.
15. Минускин О.Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (3): 9–11. / *Minuskin O.N. Opyt terapii zabolevanii pecheni essentsialnymi fosfolipidami. Consilium Medicum. 2001; 3 (3): 9–11. [in Russian]*
16. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *Consilium Medicum*. 2001 (Экстравыпуск); с. 3–5. / *Podymova S.D. Patogeneticheskaya rol essentsialnykh fosfolipidov v terapii alkogolnoi bolezni pecheni. Consilium Medicum. 2001 (Ekstravypusk); s. 3–5. [in Russian]*
17. Mendez-Sanchez N, Arrese M et al. Current concepts in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Intern* 2007; 27 (4): 423–33.
18. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. Материалы XII Российской конференции «Гепатология сегодня». Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; XVII (1): 90. / *Pavlov Ch.S.,*

Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. i dr. Struktura khronicheskikh zabolevanii pecheni po dan-  
nym biopsii i morfologicheskogo issledovaniia ee tkani. Materialy XII Rossiiskoi konferen-  
sii "Gepatologiya segodnia". Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.  
2007; XVII (1): 90. [in Russian]

19. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые  
возможности терапии. Медицинский альманах. 2014;1: 38–40. / Seliverstov P.V., Rad-  
chenko V.G. Nealkogol'naya zhirovaia bolezнь` pecheni, novye vozmozhnosti terapii. Med-  
itsinskii al'manakh. 2014; 1: 38-40.

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Звенигородская Лариса Арсентьевна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина». E-mail: msl@rambler.ru

**Шинкин Михаил Викторович** – мл. науч. сотр. отд. эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина». E-mail: jendis@yandex.ru

# Хронический гастрит: клинические варианты и лечение

С.С.Вялов✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉svialov@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы диагностики и лечения хронических гастритов, дифференциальный диагноз. Существуют практические трудности в диагностике патологии желудка, ограничивающие детализацию диагноза. Необходим рутинный скрининг атрофии и дисплазии у пациентов с патологией желудка. Для выявления воспалительных заболеваний желудка целесообразно использовать гастропанель. Для повышения эффективности купирования симптоматики возможно добавление прокинетики в схему терапии, для уменьшения частоты рецидивов – применение гастропротектора ребамипида.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, атрофия, *Helicobacter pylori*, ребамипид, прокинетики.

**Для цитирования:** Вялов С.С. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 103–109.

DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.103-109

## Review

### Chronic gastritis: clinical variants and treatment

S.S.Vialov✉

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

✉svialov@mail.ru

#### Abstract

The article discusses the diagnosis and treatment of chronic gastritis differential diagnosis. There are practical difficulties in the diagnosis of pathology of the stomach, limiting the granularity of the diagnosis. Required routine screening of atrophy and dysplasia in patients with pathology of the stomach. To identify inflammatory diseases of the stomach, it is advisable to use the gastropanel. To improve the effectiveness of relief of symptoms, it is possible to add prokinetic in the scheme of therapy, to reduce the frequency of relapses, the application of gastroprotectia of rebamipide.

**Key words:** chronic gastritis, atrophy, *Helicobacter pylori*, rebamipide, prokinetics.

**For citation:** Vialov S.S. Chronic gastritis: clinical variants and treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 103–109. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.103-109

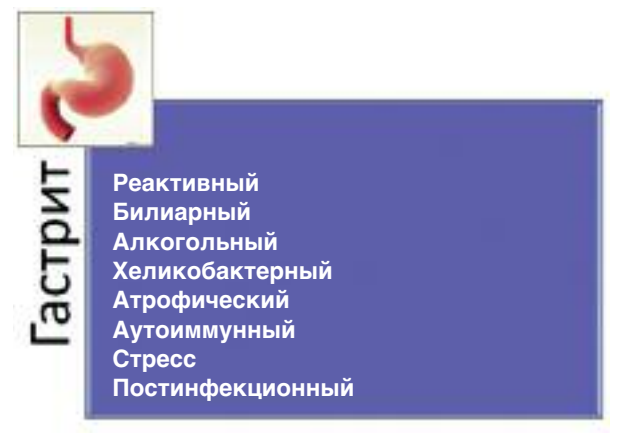
Хронический гастрит, несмотря на кажущуюся «простоту» заболевания, продолжает создавать у клиницистов, практикующих врачей трудности как в диагностике, так и лечении. Эти трудности касаются в первую очередь дифференцирования гастрита от функциональной диспепсии, собственно типа гастрита, а также тактики ведения пациентов и профилактики рецидивов. Зачастую это обусловлено сложностями диагностики, а также многофакторностью причин заболевания. Длительное течение гастрита с наличием рецидивов снижает приверженность пациентов выполнению рекомендаций врача, что усугубляет сложности в лечении.

Целью данного обзора являются изучение доступных методов диагностики патологии желудка и выработка тактики ведения пациентов с выявленным заболеванием.

#### Этиологический фактор: основные причины гастритов и классификация

Важно понимать, что, как и любая патология, воспалительные заболевания желудка могут быть моноэтиологичными (вызванными одной причиной) и полиэтиологичными (вызванными одновременно или последовательно несколькими причинами); рис. 1. Среди причин гастритов важно выделить несколько групп. Наиболее распространенной является реактивный гастрит, ассоциированный с погрешностями пациентов в питании, нарушением регулярности приема пищи, игнорированием чувства голода, а также злоупотреблением алкоголем, жирной, жареной, копченой пищей, обилием специй и «раздражающих» продуктов. Отдельно следует обратить внимание на реактивный гастрит, вызванный билиарным рефлюксом, который можно либо отнести к категории химических гастритов, либо выделить в обособленную категорию «билиарный гастрит».

Рис. 1. Основные этиологические факторы в развитии хронического гастрита.



Другой значимой причиной гастрита является хеликобактерная инфекция, диагностика и лечение которой регламентируются в соответствии с принципами доказательной медицины, рекомендациями Маастрихт V (2016 г.). Хеликобактерная инфекция потенциально может вызывать развитие язвенной болезни желудка или атрофического гастрита, прогрессирующего до рака желудка в соответствии с каскадом Корреа.

Редкие варианты гастритов включают аутоиммунный гастрит, который можно заподозрить у женщин молодого возраста с другой аутоиммунной патологией (аутоиммунный тиреоидит, патология почек), и эозинофильный гастрит с неизвестной этиологией. Возникновение и разви-



тие эозинофильного гастрита, возможно, связано с общими механизмами возникновения аллергических реакций или пищевой непереносимостью. Стрессиндуцированный гастрит встречается реже и может быть спровоцирован стрессом в широком смысле этого термина, в том числе и психологическим стрессом, дающим обострения весной и осенью.

Крайне важным с практической точки зрения является постинфекционный гастрит, часто возникающий вследствие вирусного поражения слизистой оболочки желудка. Практическая сложность заключается в невозможности достоверной диагностики вирусной этиологии гастрита. Заподозрить постинфекционный гастрит можно на основании данных анамнеза и по косвенным гистологическим признакам (лимфоцитарная инфильтрация слизистой). Этот вариант гастрита ввиду возможностей достоверной диагностики порождает среди пациентов мифы о неизлечимости гастритов, спонтанных обострениях, избыточном влиянии диеты [1–4].

### Клиническая картина: жалобы, симптомы и осмотр живота

С точки зрения классической медицины хронической гастрит как изолированное воспаление слизистой оболочки желудка не имеет симптоматики. Жалобы пациентов возникают при присоединении к воспалительному процессу нарушений моторики и чувствительности, т.е. развитии диспептического синдрома. В зависимости от преобладающей симптоматики выделяют диспепсию по типу эпигастрального болевого синдрома или диспепсию по типу постпрандиального дистресс-синдрома.

Эпигастральный болевой синдром (рис. 2) сопровождается регулярным появлением дискомфортных или болевых ощущений или жжения в области эпигастрия. Необходимо уточнять у пациентов интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале или по 10-балльной шкале для объективизации симптома и дальнейшего контроля динамики лечения. Также важно уточнять регулярность появления ощущений – ежедневно, еженедельно, несколько раз в месяц. Пациенты с выраженными психологическими нарушениями зачастую придают избыточное значение единичным эпизодическим симптомам. Крайне важно отличать на приеме жжение в эпигастрии от ощущения жжения, расположенного за грудиной (изжога). Эпигастральный болевой синдром обусловлен расширением межклеточных пространств в воспаленной слизистой оболочке желудка, куда проникают большие количества соляной кислоты, действующие на нервные окончания.

Постпрандиальный дистресс-синдром (см. рис. 2) сопровождается регулярным появлением тяжести и переполнения в эпигастрии после приема пищи или ранним чувством насыщения после употребления небольших объемов пищи. При употреблении избыточного количества пищи интенсивность чувства насыщения потенциально может достигать болевых ощущений, что мешает осознанию своего самочувствия у многих пациентов. Тяжесть в эпигастрии важно отличать от тошноты, связанной либо с токсическим воздействием при инфекционных и постинфекционных гастроэнтеритах, либо с психологическими нарушениями. Постпрандиальный дистресс связан с нарушением координации моторики желудка, расслабления дна желудка и затруднением эвакуации пищи из антрального отдела желудка.

При осмотре живота при гастрите может определяться разлитая или локальная болезненность в эпигастральной и околопупочной области, в проекции желудка и двенадцатиперстной кишки. Нарушение процессов пищеварения и моторики у ряда пациентов может приводить к вторичным нарушениям желчевыделения или регулярности сту-

Рис. 2. Клинические варианты диспептического синдрома при хроническом гастрите.



ла. Патологические процессы в желудке имеют типичную связь с приемом пищи, симптоматика возникает до приема пищи, сразу после него или в течение 1–2 ч после приема пищи.

Клиническая картина и данные анамнеза позволяют установить предварительный диагноз острого или хронического гастродуоденита и назначить уточняющее обследование [5].

### Диагностический поиск: гастроскопия с биопсией

Стандартом диагностики патологии желудка является эндоскопическая диагностика с проведением биопсии и последующим гистологическим исследованием. Без проведения биопсии и гистологического исследования невозможно достоверно утверждать о наличии воспалительных изменений слизистой в отсутствие эрозивно-язвенного поражения, также невозможно исключить наличие атрофии и дисплазии слизистой. Ввиду субъективности интерпретации данных эндоскопической диагностики взятие биопсии является необходимым.

Однако практические сложности с организацией забора материала и последующего гистологического исследования затрудняют постановку окончательного диагноза. Без гистологического исследования диагноз «гастрит» должен устанавливаться как недифференцированный гастрит. Ввиду невозможности дифференцировать гастрит тактика лечения должна пересматриваться через 2–3 нед на основании динамики клинической картины и ответа на терапию [6, 7].

### Лабораторная диагностика: гастропанель

Лабораторная диагностика малоинформативна в отношении воспалительных заболеваний желудка и хронического гастрита. Анализ кала на скрытую кровь может способствовать возможности заподозрить выраженную патологию желудка, однако неспецифичен в отношении именно патологии желудка. Рутинный общий анализ крови и биохимический анализ крови могут быть полезны только при подозрении на хронический атрофический гастрит, ведущий к железодефицитной или В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, или анемии вследствие кровопотери из желудка.

Более информативным методом является гастропанель, определяющая уровни гастрина и стимулированного гастрина, а также пепсиногена I и II. Соотношение данных показателей способно прояснить активность процесса, заподозрить наличие атрофии и определить риск развития язвенной болезни. Резкое увеличение показателей может свидетельствовать о синдроме Золлингера–Эллисона (гиперсекреции желудка). При подозрении на аутоиммунный гастрит на сегодняшний день возможно определение антител к париетальным клеткам желудка и антител к про-

тонным помпам. Однако наличие антител не гарантирует их патогенного действия в отношении слизистой, а служит обоснованием проведения эндоскопического исследования с множественной биопсией [8–11].

### Диагностика *Helicobacter pylori*

Сегодня существует целый арсенал методов диагностики хеликобактерной инфекции. Наиболее достоверным из всех способов является дыхательный тест с изотопом C13 (не путать с уреазным дыхательным тестом!). Уреазные тесты могут давать ложный положительный результат, поэтому «лечить результат» уреазного теста без дополнительного подтверждения не следует. Для клинициста практическое значение может иметь определение антигенов *H. pylori* в кале, что с достаточной достоверностью позволяет выявить инфекцию. Определение антигенов возможно как для первичной диагностики, так и для контроля проведенного лечения. Простота интерпретации результатов также имеет большое значение в противовес сложности интерпретации результатов определения антител к *H. pylori* в сыворотке. Определение антител не должно использоваться как рутинный метод выявления инфекции у ранее леченных пациентов.

Необходимо помнить, что достоверный результат, независимый от действия лекарственных препаратов, дает только дыхательный тест с изотопом C13, который, к сожалению, сложно доступен. При выполнении других тестов для выявления хеликобактерной инфекции необходима отмена ингибиторов протонной помпы (ИПП) за 2 нед до проведения анализа, препаратов висмута и антибиотиков за 4 нед до проведения анализа. К сожалению, при выраженном болевом синдроме пациенты не всегда могут отказаться от приема ИПП, что снижает объективность диагностики и может дать ложный результат наличия или отсутствия хеликобактерной инфекции. У таких больных подходящим вариантом обследования может стать отсроченное тестирование на *H. pylori* после проведения первичного лечения (рис. 3) [12].

### Формулировка диагноза

Ввиду сложности в выявлении патологии, проведении дифференциального диагноза постановка окончательного диагноза у большинства пациентов затруднена. Пациентам с неустановленным окончательным диагнозом рекомендуется классифицировать патологию как **K29.9 – Недифференцированный гастрит/гастродуоденит**. После проведения полного обследования или завершения отдельных этапов диагностического поиска в соответ-

ствии с полученными результатами формируется окончательный диагноз.

При длительности заболевания от момента начала обострения или появления симптоматики до 3 мес необходимо классифицировать гастрит как **K29.1 – Острый гастрит или гастродуоденит**, при наличии эрозий **K29.0 – Острый геморрагический/эрозивный гастрит**. При большей длительности заболевания классифицируется как **K29.5 – Хронический гастрит или гастродуоденит**. В формулировке диагноза отражается ассоциированность или неассоциированность с хеликобактерной инфекцией, а также наличие или отсутствие атрофии и дисплазии. При наличии анамнестической связи с употреблением алкоголя возможна классификация гастрита как **K29.2 – Алкогольный гастрит**. При выявлении атрофии на эндоскопическом обследовании гастрит классифицируется как **K29.4 – Атрофический гастрит**.

Ввиду обусловленности клинической симптоматики наличием диспептического синдрома возможно вынесение в диагноз кода **K30 – Диспептический синдром** с детализацией преобладающей симптоматики по типу болей (эпигастральный болевой синдром) или нарушения моторики (постпрандиальный дистресс).

Отсутствие эффекта терапии в течение 8 нед дает основания классифицировать заболевание как **рефрактерный гастрит**. При достижении клинической или эндоскопической ремиссии и возобновлении симптоматики в течение 3 мес заболевание может быть классифицировано как **рецидивирующий гастрит** (рис. 4).

### Тактика лечения: восстановление слизистой или эрадикация

Основными целями терапии хронического гастрита являются уменьшение повреждения и восстановление слизистой. С целью уменьшения повреждения рекомендуются соблюдение рекомендаций по питанию, диеты, режима питания, исключение алкоголя, продуктов группы риска. Медикаментозная терапия нацелена на снижение кислотопродукции и нейтрализацию токсичных желчных кислот при билиарном рефлюксе, а также эрадикацию хеликобактерной инфекции.

Регенерация слизистой предполагает активацию процессов ее заживления, регресс атрофии и метаплазии; дисплазия по результатам исследования считается на сегодняшний день необратимой стадией и требует эндоскопического лечения при высокой степени. Несмотря на все больший интерес к хеликобактерной инфекции, важно понимать, что она является этиологическим, а не патогенетическим фактором. Поэтому после успеш-



Рис. 3. Объем обследований при подозрении на хронический гастрит.

| K29.9 Неуточненный гастрит/гастродуоденит                                                                       |                                                                                                              |                                                                                                        |                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Жалобы, анамнез и осмотр живота                                                                                 | Инструментальная диагностика                                                                                 | Лабораторная диагностика                                                                               | Диагностика <i>H. pylori</i>                                                                                                                                                 |
| Боли в эпигастрии<br>Жжение в эпигастрии<br>Тяжесть в эпигастрии<br>Раннее насыщение<br>Не изжога<br>Не тошнота | Гастроскопия с биопсией<br>Рентгеноскопия<br>Исключение грубой патологии<br>Подтверждение нарушений моторики | Гастрин<br>Гастрин стимулированный<br>Пепсиноген I<br>Пепсиноген II<br>Антитела к париетальным клеткам | Антиген в кале<br>Антитела: иммуноглобулины M, G, A<br>Дыхательный тест C13<br>Уреазный тест<br>Дыхательный<br>Эндоскопический экспресс-тест<br>Гистологическое исследование |

ного 2-недельного курса эрадикации необходима терапия, нацеленная на уменьшение воспалительных изменений слизистой (рис. 5)[13].

### ИПП: условия для заживления

ИПП являются стандартом лечения кислотозависимых заболеваний желудка, в том числе хронического гастрита. Препараты этой группы эффективно блокируют секрецию соляной кислоты посредством необратимого связывания и ингибирования  $H^+/K^+$ -АТФазного насоса на поверхностной мембране париетальных клеток.

Сегодня для лечения доступны омепразол, эзомепразол, лансопразол, декслансопразол, рабепразол, пантопразол. Все ИПП имеют сходный уровень клинической эффективности в достижении ингибирования секреции, хотя существуют небольшие различия, демонстрируемые разными препаратами в стандартных клинических дозах. Если стандартная дозировка ИПП не приводит к улучшению, используется удвоенная доза, в случае ее неэффективности пациент переводится на другой ИПП. Средняя продолжительность лечения – от 4 до 8 нед, при атрофическом гастрите нежелательна длительная кислотосупрессия, и сроки назначения ИПП сокращаются до 2 нед.

При анализе указанных в инструкции показаний к применению ИПП можно обнаружить отсутствие такой нозологической формы, как «хронический гастрит» или вообще «гастрит». Единственным исключением является препарат **Контролок** (пантопразол), в показаниях к применению которого указан **эрозивный гастрит**. На основании инструкции по медицинскому применению с формальной точки зрения из ИПП только Контролок может быть препаратом для лечения эрозивного гастрита.

Таким образом, эффективно блокируя секрецию соляной кислоты желудка на уровне протонной помпы, назначение ИПП препятствует повреждению слизистой, устраняет симптоматику, связанную с действием соляной кислоты на нервные окончания в слизистой через расширенные межклеточные пространства, и создает условия для заживления [14].

### Прокинетики: восстановление моторики

В механизме развития «симптомов гастрита» большую роль играет диспептический синдром; имеет значение и нарушение тонуса и моторики желудка (рис. 6). У 40% пациентов с диспепсией нарушается расслабление верхних отделов желудка, у 35% развивается задержка опорожнения

Рис. 4. Принципы классификации гастритов и гастродуоденитов.

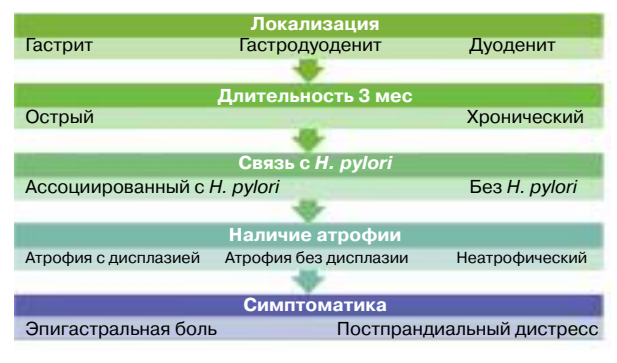


Рис. 5. Тактика лечения хронического гастрита.



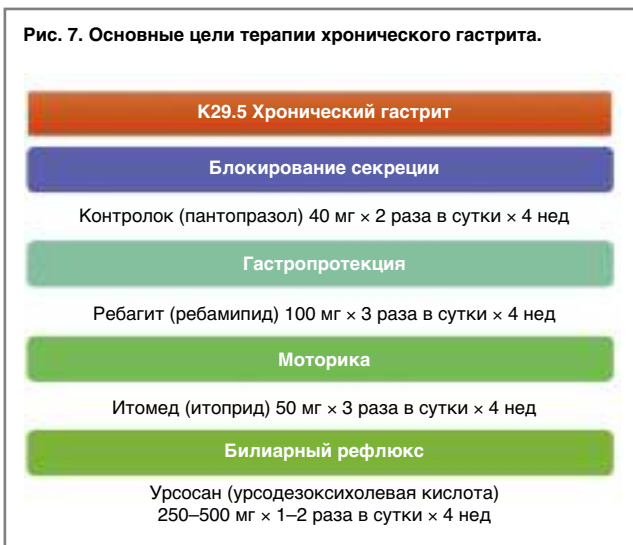
желудка и 35% возникает повышенная чувствительность желудка [15].

При любом варианте диспепсии – с преобладанием болей или тяжести и переполненности – для лечения используются прокинетики. Препараты этой группы обеспечивают физиологическое расслабление верхних отделов желудка при поступлении пищи и его опорожнение при переваривании, поэтому играют важную роль в терапии. На

Рис. 6. Основные механизмы регуляции моторики желудка.



Рис. 7. Основные цели терапии хронического гастрита.



сегодняшний день арсенал прокинетиков не очень широк. С 1960-х годов во врачебном арсенале имеются метоклопрамид и домперидон со своими особенностями и недостатками.

**Метоклопрамид** блокирует дофаминовые рецепторы, ослабляет чувствительность висцеральных нервов, через парасимпатическую нервную систему оказывает влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а именно повышает тонус желудка и ускоряет его опорожнение. Однако метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, с чем связаны возможные сонливость, раздражительность, заторможенность после приема препарата, а также высокий риск экстрапирамидных нарушений. В западных странах метоклопрамид применяется в основном при химиотерапии онкологических больных для коррекции тошноты и рвоты. В России метоклопрамид традиционно является препаратом «скорой помощи» и, безусловно, не подходит для лечения диспептического синдрома при хроническом гастрите [16].

**Домперидон** также блокирует дофаминовые рецепторы, но через гематоэнцефалический барьер в мозг не проникает, что позволяет более широко использовать данный препарат. Однако исследования по безопасности, в том числе американский метаанализ, включающий 17 плацебо-контролируемых исследований, выявили кардиотоксичность домперидона. Впоследствии был изучен механизм

этого явления. Результаты исследования определили, что домперидон блокирует калиевые каналы в сердечной мышце, что приводит к удлинению интервала QT и риску развития аритмии. По этой причине не рекомендуется использовать домперидон в детском и пожилом возрасте, не рекомендуется применять совместно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT или проходящими метаболизм через тот же цитохром в печени, а также в дозах не более 30 мг/сут и не более 1 нед. Основным показанием являются тошнота и рвота [17].

**Итоприд (Итомед)** – доступный прокинетик с доказанной высокой эффективностью и изученным механизмом действия. Он блокирует дофаминовые рецепторы D<sub>2</sub>-типа и ингибирует ацетилхолинэстеразу – фермент, разрушающий один из основных медиаторов моторики ацетилхолин. За счет блокирования ацетилхолинэстеразы итоприд пролонгирует эффект физиологического прокинетического действия ацетилхолина. За счет блокирования дофаминовых рецепторов уменьшает тормозящее действие на моторику. Итоприд ослабляет висцеральную гиперчувствительность, оказывает влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а именно повышает тонус желудка и ускоряет его опорожнение. Исследования итоприда показали его безопасность у кардиологических больных и отсутствие эффекта на интервал QT, подтвердив возможность длительного приема. Итоприд внесен в рекомендации по лечению диспептического синдрома как новый прокинетик (рис. 7), эффективно уменьшающей тяжесть и переполненность в эпигастрии, улучшающий чувство насыщения, при этом с низкой частотой побочных реакций, что необходимо для комплексной терапии хронического гастрита [18, 19].

### Гастропротекторы: ребамипид

В отличие от ИПП, создающих условия для заживления, гастропротекторы оказывают заживляющее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку желудка. К этой группе препаратов относятся аналоги простагландинов (мизопростол) и индукторы синтеза простагландинов (ребамипид). Мизопростол не нашел применения в клинической практике из-за высокой частоты побочных эффектов в отличие от ребамипида, частота побочных эффектов которого не отличается от плацебо.

Индукторы синтеза простагландинов представляют собой вещества, оказывающие стимулирующее воздействие на синтез простагландинов и гликопротеинов в слизистой оболочке желудка и кишечника, ингибирующие воспалительные цитокины, активацию нейтрофилов в слизистых оболочках. В научных работах показано действие ребамипида на циклооксигеназу-2, рецепторы простагландина E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, факторы роста, нейтрофилы. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активизирует ее барьерную функцию, усиливает пролиферацию в слизистой и обмен эпителиальных клеток желудка, оказывает гастропротекторное действие при воздействии на слизистую нестероидными противовоспалительными препаратами.

Работы последних лет показали влияние ребамипида на регенерацию слизистой, степень воспаления и морфологическую картину, а также хеликобактерную инфекцию. Ребамипид имеет хорошую доказательную базу, показывающую его преимущества перед плацебо для лечения заболеваний желудка, в том числе хронического гастрита. Важно, что ребамипид дает достоверное увеличение эффективности в комбинации с ИПП [20, 21].

Исследование, проведенное в Японии с участием 178 пациентов с хроническим гастритом, показало достоверное уменьшение симптоматики, степени воспаления в желудке и повреждений слизистой оболочки желудка, подтвержденное гистологически. Кроме этого, терапия ребамипи-

дом достоверно приводила к снижению степени кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени. Другое исследование, включающее 206 пациентов с хеликобактерной инфекцией, показало значительное уменьшение степени воспаления после проведенной эрадикации в группе ребамипида против стандартной эрадикационной терапии. Исследование 611 больных показало увеличение эффективности эрадикационной терапии на 12% при включении в нее ребамипида [22–24].

Ребамипид также препятствует адгезии *H. pylori*, это статистически достоверно повышает процент эрадикации. От использования двойной и тройной терапии отказались из-за низкой эффективности, а присоединение ребамипида значительно повышает процент эрадикации инфекции. При выделении штаммов с феноменом полирезистентности, устойчивых к метронидазолу, и к кларитромицину, сочетание ребамипида с двойной терапией может стать лечением выбора [25].

Показателем эффективности противовоспалительного действия и регенерации слизистой является скорость заживления эрозивных и язвенных дефектов. В японском исследовании с участием 309 пациентов изучалась эффективность ребамипида при заживлении язв желудка после эрадикации *H. pylori*. Частота заживления язв в группе ребамипида была достоверно выше [26].

Таким образом, представляется очевидным включение ребамипида (Ребагит) в схему лечения хронического гастрита с целью уменьшения воспаления слизистой, регенерации, улучшения гистологической картины, а также уменьшения степени атрофии и повышения эффективности эрадикационной терапии.

### Билиарный рефлюкс: урсодезоксихолевая кислота

При реактивных повреждениях слизистой оболочки желудка, связанных с билиарным рефлюксом, появляются дополнительные цели в терапии. Вариантом лечения может стать использование жидких антацидов или энтеросорбентов, связывающих желчные кислоты по факту их поступления в желудок при билиарном рефлюксе. Однако длительное использование препаратов этой группы не рекомендовано ввиду риска нарушений обмена микроэлементов или избыточной энтеросорбции. Влияние на билиарный рефлюкс могут оказывать спазмолитики и прокинетики, стабилизирующие сокращения билиарной зоны.

Важно понимать, что основное повреждающее действие при билиарном рефлюксе оказывают токсичные желчные кислоты, поэтому целью терапии должны быть уменьшение содержания токсичных желчных кислот в желчи и снижение их повреждающего действия. Использование урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) за счет изменения пула желчных кислот уменьшает содержание токсичных желчных кислот в рефлюктате, что предотвращает повреждение слизистой. Кроме этого, молекула Урсосана за счет своей полярности окружает молекулы токсичных желчных кислот, формируя мицеллы, таким образом нейтрализует их повреждающее действие на слизистую оболочку желудка.

### Выводы

1. Существуют технические сложности в диагностике гастрита и дифференцировании от диспептического синдрома, в связи с этим реальная заболеваемость является переоцененной. Ввиду отсутствия специфических симптомов хронического гастрита необходимо проведение эндоскопического обследования.
2. Без проведения достаточного обследования для исключения воспалительных заболеваний нет оснований для постановки диагноза «хронический гастрит». Необходимо формулировать диагноз как «недифференцированный гастрит».

3. При подозрении атрофии слизистой желудка важно проведение уточняющего эндоскопического обследования с множественной биопсией, гистологическим исследованием и определением уровня желудочной секреции.

4. Лечение хронического гастрита должно быть комплексным и включать препараты для уменьшения повреждения (ИПП), заживления слизистой и гастропротекции (ребамипид), препараты, улучшающие моторику (итоприд).

### Литература/References

1. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. Am J Gastroenterol 1988; 83: 504.
2. Wyatt JL, Dixon MF. Chronic gastritis – a pathogenetic approach. J Pathol 1988; 154: 113.
3. Rugge M, Meggio A, Pennelli G et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56: 631.
4. Вялов С.С. Комплексная терапия рецидивирующих гастродуоденитов. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Материалы XII конференции. М., 2012; с. 4–5. / Vialov S.S. Kompleksnaia terapiia retsdiviruiushchikh gastrroduodenitov. Ratsional'naiia farmakoterapiia v gastroenterologii. Materialy XII konferentsii. M., 2012; s. 4–5. [in Russian]
5. Jönsson KA, Gotthard R, Bodemar G, Brodin U. The clinical relevance of endoscopic and histologic inflammation of gastroduodenal mucosa in dyspepsia of unknown origin. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 385.
6. Elta GH, Appelman HD, Behler EM et al. A study of the correlation between endoscopic and histological diagnoses in gastroduodenitis. Am J Gastroenterol 1987; 82: 749.
7. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 223.
8. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. J Dig Dis 2007; 8: 8.
9. Urita Y, Hike K, Torii N et al. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. Dig Dis Sci 2004; 49: 795.
10. Ricci C, Vakil N, Rugge M et al. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1910.
11. Haj-Sheikhleslami A, Rakhshani N, Amirzargar A et al. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 174.
12. Вялов С.С. Язвенная болезнь и Маастрихт-4: внедрение в клиническую практику. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2012; 6: 16–22. / Vialov S.S. Iazvennaia bolezn' i Maastrikht-4: vnedrenie v klinicheskuiu praktiku. Effektivnaia farmakoterapiia v gastroenterologii. 2012; 6: 16–22. [in Russian]
13. Вялов С.С. Этиология гастритов и восстановление слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Доктор.ру. 2014; 3 (91): 70–7. / Vialov S.S. Etiologiya gastritov i vosstanovlenie slizistoi obolochki verkhnikh otdelov zhkt. Doktor.ru. 2014; 3 (91): 70–7. [in Russian]
14. Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. Aliment Pharmacol Ther 1990; 4: 25.
15. Talley NJ. AGA medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005; 129: 1753.
16. Инструкция к медицинскому применению препарата Метоклопрамид. / Instrukttsiia k meditsinskomu primeneniiu preparata Metoklopramid. [in Russian]
17. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 689.
18. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. Gastroenterology 2016; 150 (6): 1262–79.
19. Вялов С.С. Особенности диагностики и лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Справочник поликлинического врача. 2012; 8: 54–9. / Vialov S.S. Osobennosti diagnostiki i lecheniia funktsional'nykh narushenii zheludочно-kishechnogo trakta. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 8: 54–9. [in Russian]
20. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. Dig Dis Sci 2005; 50 (Suppl. 1.): S3–S11.
21. Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2013; 58 (7): 1991–2000.
22. Han X, Jiang K, Wang B et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. Clin Drug Investig 2015; 35 (10): 665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z.
23. Kamada T, Sato M, Tokutomi T et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. Biomed Res Int 2015; 2015: 865146. DOI: 10.1155/2015/865146.

24. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29 (Suppl. 4): 20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769.
25. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Болезни органов пищеварения. 2001; 3 (1): 10–5. / Lapina T.L., Ivashkin V.T. Sovremennye podkhody k lecheniiu iazvennoi bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. Bolezni organov pishchevarenii. 2001; 3 (1): 10–5. [in Russian]
26. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol 2007; 42 (8): 690–3.

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Вялов Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: svialov@mail.ru

# Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов

И.В.Маев<sup>1</sup>, Д.Н.Андреев<sup>✉1</sup>, Д.Т.Дичева<sup>1</sup>, Е.В.Жилияев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

<sup>3</sup>АО «Европейский медицинский центр». 123104, Россия, Москва, Спиридоньевский пер., д. 5, стр. 1

✉ dna-mit8@mail.ru

Более 30 млн человек ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Регулярное применение НПВП сопряжено с целым рядом побочных явлений и рисков, лидером которых являются воспалительные, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). НПВП могут индуцировать поражение ЖКТ на всем его протяжении от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается в 6 раз чаще. НПВП-гастропатии являются актуальной проблемой современной клинической медицины, учитывая высокую распространенность и частоту осложнений. На риск развития НПВП-гастропатий влияет ряд факторов, включая возраст пациента, инфицирование *Helicobacter pylori*, наличие осложненного течения заболеваний ЖКТ в анамнезе, сопутствующее применение ряда других лекарственных препаратов. На данный момент наиболее распространенной из применяемых стратегий профилактики НПВП-гастропатии являются комбинированная терапия НПВП с ингибитором протонной помпы, а также применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. Внедрение в клиническую практику нового гастропротективного препарата с доказанным эффектом – ребамипида – открывает новые перспективы ведения этой непростой группы пациентов.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатия, циклооксигеназа, *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, ребамипид.

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Жилияев Е.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 110–115. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.110-115

## Review

## New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.V.Maev<sup>1</sup>, D.N.Andreev<sup>✉1</sup>, D.T.Dicheva<sup>1</sup>, E.V.Zhilyaev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>3</sup>European Medical Center. 123104, Russian Federation, Moscow, Spiridonevskii per., d. 5, str. 1

✉ dna-mit8@mail.ru

### Abstract

More than 30 million people take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Regular use of NSAIDs is associated with a number of side effects and risks, the leader which are inflammatory, erosive and ulcerative changes of the mucous membrane of the gastrointestinal tract (GIT). NSAIDs can induce lesions of the GIT throughout its length from the esophagus to the rectum, but the lesion of the upper GIT develops in 6 times more often. NSAID gastropathy is a topical problem of modern clinical medicine, given the high prevalence and frequency of complications. Risk of NSAID-gastropathy is influenced by as factors as patient age, infection with *Helicobacter pylori*, the presence of complications of gastrointestinal diseases in the anamnesis, concomitant use of other drugs. Currently the most common of the strategies used for the prevention of NSAID-gastropathy is a combination therapy of NSAIDs with a proton pump inhibitor, and the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. The introduction into clinical practice of new gastroprotective drug with proven effect – rebamipide – opens new prospects for the management of this difficult group of patients.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastropathy, cyclooxygenase, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, rebamipide.

**For citation:** Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V. New understanding about gastropathy associated with using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 110–115. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.110-115

## Введение

Согласно мировой статистике более 30 млн человек ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Применение рассматриваемых препаратов в рутинной клинической практике прогрессивно возрастает как в связи со старением населения, так и в связи с ростом распространенности дегенеративных заболеваний костно-мышечной системы, обусловленным особенностями образа жизни современного человека (длительное вынужденное положение сидя, отсутствие адекватных физических нагрузок, особенности питания и

т.д.) [2, 3]. В то же время на настоящий момент достоверно известно, что регулярное применение НПВП сопряжено с целым рядом побочных явлений и рисков, лидером которых являются воспалительные, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 4].

НПВП могут индуцировать поражение ЖКТ на всем его протяжении от пищевода до прямой кишки, однако поражение верхних отделов ЖКТ развивается примерно в 6 раз чаще [5]. В 1986 г. S.Roth предложил использование термина «НПВП-гастропатия» для интерпретации им эрозивно-

**Таблица 1. Относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении разных НПВП [12]**

| НПВП        | Относительный риск (95% ДИ) |
|-------------|-----------------------------|
| Ибупрофен   | 1,84 (1,54–2,00)            |
| Напроксен   | 4,10 (3,22–5,23)            |
| Диклофенак  | 3,34 (2,79–3,99)            |
| Индометацин | 4,14 (2,91–5,90)            |
| Сулиндак    | 2,89 (1,90–4,42)            |
| Кетопрофен  | 3,92 (2,70–5,69)            |
| Кеторолак   | 11,50 (5,56–23,78)          |
| Мелоксикам  | 3,47 (2,19–5,50)            |
| Пироксикам  | 7,43 (5,19–10,63)           |
| Целекоксиб  | 1,45 (1,17–1,81)            |
| Рофекоксиб  | 2,32 (1,89–2,86)            |
| Нимесулид   | 3,83 (3,20–4,60)            |

язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов, получающих терапию НПВП [6]. С тех пор этот термин получил широкое распространение в мировой медицинской практике. Характерными клинико-эндоскопическими особенностями, возникающими на фоне курсового приема НПВП, являются острые, обычно множественные, гастродуоденальные эрозии и/или язвы с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка в отсутствие локального воспаления и гистологических признаков гастрита [2]. В целом эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ разной степени тяжести, варьирующие от отека и гиперемии до формирования петехий, эрозий и изъязвлений, выявляются у 30–50% пациентов, принимающих НПВП [7]. При этом в большинстве случаев у пациентов отсутствуют какие-либо жалобы. В то же время у 40% пациентов возможно развитие диспепсии, отрыжки воздухом, вздутия живота, эпигастрального дискомфорта или изжоги [8]. Однако эти симптомы носят неспецифический характер и не могут рассматриваться в качестве надежных предикторов эрозивно-язвенных поражений ЖКТ [2, 4, 9]. Ряд авторов отмечают, что как клинические, так и эндоскопические проявления имеют тенденцию к регрессу при длительном потреблении НПВП за счет адаптационных механизмов, направленных на нивелирование персистирующего фактора агрессии [7, 8].

Клинически важной особенностью НПВП-гастропатий является частое развитие осложнений, главным образом желудочно-кишечных кровотечений [2, 4, 8]. Согласно не-

давнему исследованию, прием НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 2,6 и 1,7 раза соответственно [10]. Наибольший риск развития кровотечения вне зависимости от назначенного НПВП возникает на 1-й неделе приема (отношение шансов – ОШ 11,7; доверительный интервал – ДИ 6,5–21,0) и снижается при продолжении приема НПВП (ОШ 5,6; ДИ 4,6–7,0), становясь минимальным через 1 нед после отмены (ОШ 3,2; ДИ 2,1–5,1) [11]. Частота госпитализаций по поводу осложненных форм НПВП-гастропатий в США составляет 121,9/100 тыс. случаев в год, а смертность около 5–6% [5].

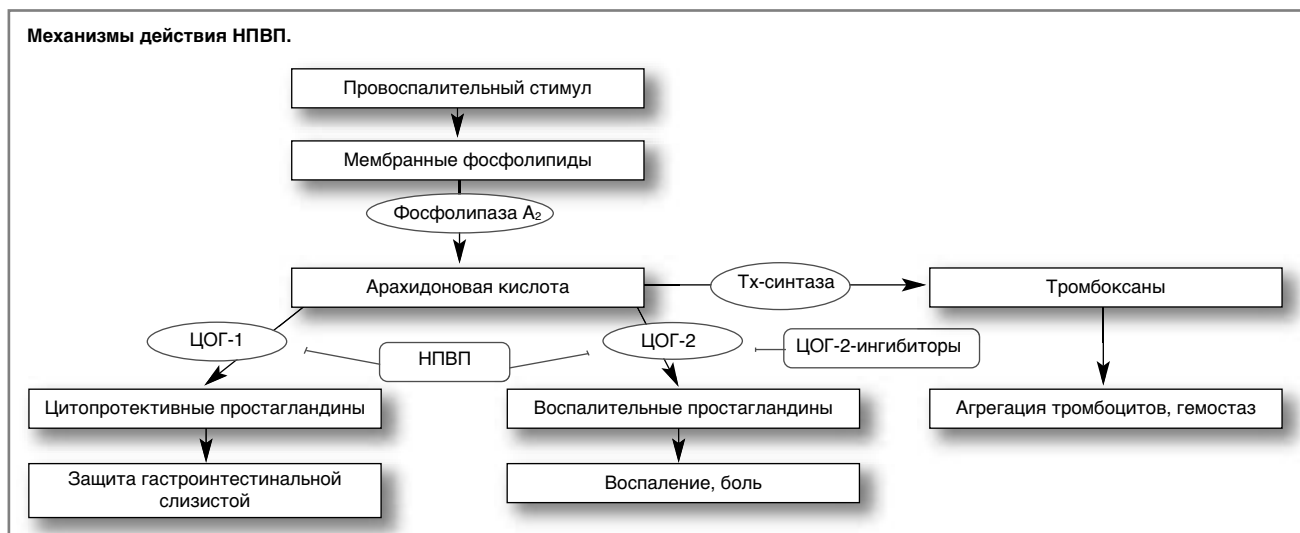
На сегодняшний день НПВП представлены двумя группами препаратов: традиционными неселективными НПВП (ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.) и селективными по отношению к циклооксигеназе 2-го типа – ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, нимесулид и др.). В то время как анальгетическая и противовоспалительная активность этих двух групп НПВП сопоставимы, потенциал возможных осложнений со стороны ЖКТ у них имеет различия (табл. 1) [12–14].

Целью данной обзорной статьи явилась систематизация накопленного к настоящему моменту массива научных и практических данных о патогенезе, профилактике и лечении НПВП-индуцированных гастропатий.

### Патогенез

Патогенез НПВП-индуцированных гастропатий основан на главном механизме действия данных лекарственных средств – снижении синтеза простагландинов в результате блокады фермента ЦОГ – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – предшественника простагландинов (см. рисунок) [15–17]. Причем именно подавление синтеза простагландинов вызывает противовоспалительный, жаропонижающий и обезболивающий эффекты НПВП, одновременно сопровождаясь побочным эффектом поражения ЖКТ, где простагландины являются необходимым компонентом функционирования защитного барьера слизистой оболочки.

На сегодняшний день известны две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [18]. При этом основные, положительные клинические эффекты НПВП связаны с блокадой изофермента ЦОГ-2, а побочное действие (гастропатия) – с ингибированием изофермента ЦОГ-1, который отвечает за физиологическую защиту слизистой оболочки желудка (СОЖ) [19, 20]. ЦОГ-1 отвечает за синтез преимущественно простагландинов, которые защищают СОЖ от детергентного действия соляной кислоты, поддерживают кровоток в СОЖ и стимулируют выработку бикарбонатов [2, 21, 22].



Имеются 3 разных механизма индуцированного НПВП повреждения СОЖ:

- ингибирование фермента ЦОГ-1 и гастропротективных простагландинов;
- повышение проницаемости мембран;
- выработка дополнительных провоспалительных медиаторов.

Основным путем патологического воздействия НПВП на слизистую желудка, преимущественно его антрального отдела, является системное воздействие НПВП на защитный барьер слизистой оболочки, осуществляемый через блокаду синтеза простагландинов ( $E_2$ ,  $I_2$ ) и их метаболитов (простаглина и тромбоксана  $A_2$ ) [2, 23]. Известно, что простагландины предохраняют слизистую от повреждения, в первую очередь от действия соляной кислоты и пепсина.

Предохраняющий, цитопротективный эффект простагландинов связан с несколькими механизмами, которые отличны у простагландинов  $E_2$  и  $I_2$ . Так, первые реализуют свое цитопротективное действие через подавление синтеза соляной кислоты и увеличение продукции слизи и бикарбонатов. Вторые – через стимуляцию кровообращения в СОЖ, стабилизацию мембран тучных клеток и лизосом, подавление продукции свободных радикалов и ферментов нейтрофилами, а также через регуляцию деятельности эпителия сосудов [2].

Подавление активности ЦОГ-1 приводит к изменению метаболизма арахидоновой кислоты, переключая его с простагландинового на липооксигеназный путь, сопровождающийся выработкой лейкотриенов (в частности, лейкотриена  $B_4$ ) [24, 25]. Лейкотриены вызывают воспаление и ишемию тканей, что ведет к повреждению СОЖ [26, 27]. Последнее очень важно, так как лейкотриены оказывают токсическое воздействие на СОЖ, индуцируя в ней развитие воспаления за счет адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов. Помимо этого, повреждающее действие по отношению к СОЖ оказывает фактор некроза опухоли  $\alpha$ , вырабатываемый активированными иммунокомпетентными клетками [28, 29].

Существенным является и тот факт, что ингибирование преимущественно ЦОГ-2-изоформы некоторыми селективными НПВП, помимо противовоспалительного эффекта, может вызывать усиление агрегационной активности тромбоцитов, возникающее в результате снижения синтеза простаглина клетками эндотелия при одновременном сохранении выработки тромбоксана  $A_2$  тромбоцитами, что усиливает агрегационную активность тромбоцитов, вызывая нарушение микроциркуляции [2]. Выход из положения для профилактики острых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы видят в приеме низких доз АСК. Но здесь надо учитывать, что АСК-ацетилированная ЦОГ-2 изменяет метаболический путь арахидоновой кислоты таким образом, что под действием фермента липооксигеназы образуются малоизученные формы лейкотриенов, индуцирующих, в свою очередь, воспалительную реакцию в СОЖ. Кроме того, есть данные, что под действием селективного ингибитора ЦОГ-2 происходит снижение синтеза липоксина, который необходим для защиты СОЖ от действия АСК. Все это приводит к тому, что сочетание селективного ингибитора ЦОГ-2 и низких доз АСК по своему ulcerогенному потенциалу и частоте осложнений не уступает обычным неселективным НПВП [2, 15].

Локальный токсический эффект НПВП, имеющий особое значение в течение самых первых дней приема препаратов, связан в первую очередь с непосредственным влиянием на СОЖ противовоспалительных средств как слабых органических кислот с константой ионизации  $pK_a$  в диапазоне 3–5 [16]. Выраженность эффекта в данном случае зависит от растворимости и  $pK_a$  конкретного НПВП. Под

Таблица 2. Факторы риска НПВП-гастропатий [8]

| Фактор риска                                                         | Относительный риск |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Осложненная язвенная болезнь в анамнезе                              | 13,5               |
| Использование нескольких НПВП                                        | 9                  |
| Высокие дозы НПВП                                                    | 7                  |
| Сопутствующее использование антикоагулянта                           | 12,7               |
| Неосложненная язвенная болезнь в анамнезе                            | 6,1                |
| Сопутствующее проведение гемодиализа                                 | 5,8                |
| Сопутствующее использование низких доз АСК                           | 5,6                |
| Инфекция <i>H. pylori</i>                                            | 3,5                |
| Возраст старше 65 лет                                                | 3,5                |
| Сопутствующее использование ингибиторов обратного захвата серотонина | 6,33               |
| Сопутствующее использование глюкокортикоидов                         | 2,2                |

действием НПВП гидрофобность слизистой снижается, и данные ксенобиотики становятся способны проникать (посредством диффузии) через фосфолипидную мембрану в цитоплазму эпителиальных клеток СОЖ, где они ионизируются при высоких значениях pH и накапливаются в больших концентрациях, что приводит к повреждению клеток [2]. Нарушение внутриклеточной концентрации водородных ионов приводит к их обратной диффузии в слизистую оболочку, снижению pH, что снижает порог чувствительности болевых рецепторов, локализованных в подслизистом слое, обуславливая появление болевого и диспепсического синдромов [25]. Многочисленные исследования продемонстрировали отсутствие существенных различий цитотоксического эффекта при применении как пероральных, так и парентеральных форм НПВП [2, 8].

Помимо влияния на метаболизм простагландинов некоторые НПВП, в частности АСК, способны ингибировать синтез оксида азота, что также приводит к нарушению микроциркуляции в СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее повреждению. Существует даже мнение, что адаптация слизистой к приему НПВП как раз и опосредована компенсаторным увеличением синтеза оксида азота [28].

Инфекция *Helicobacter pylori* как минимум в 1,5 раза повышает риск поражения СОЖ при применении НПВП [2, 30]. При этом относительный риск развития эрозивно-язвенных дефектов у пациентов, инфицированных микроорганизмом и принимающих НПВП, составляет 61,1 (95% ДИ 9,98–373) в сравнении с лицами контроля [31]. Помимо этого, НПВП и *H. pylori* достоверно повышают риск язвенного кровотечения в 1,79 и 4,86 раза соответственно, а наличие обоих факторов увеличивает его уже в 6,13 раза [31]. Таким образом, на сегодняшний день считается, что *H. pylori* и НПВП являются независимыми, но значительно потенцирующими друг друга факторами риска ulcerогенеза [32]. Согласно положениям консенсуса Маастрихт V (2016 г.), применение АСК и НПВП повышает риск развития язвенной болезни у лиц, инфицированных *H. pylori* (уровень доказательности – высокий; класс рекомендаций – сильный). Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе, принимающим АСК и НПВП, должно проводиться тестирование на *H. pylori* (уровень доказательности – умеренный; класс рекомендаций – сильный) [33].

Помимо инфекции *H. pylori* на риск развития НПВП-гастропатий влияют и другие значимые факторы, включая возраст пациента, наличие осложненного течения заболеваний ЖКТ в анамнезе, сопутствующее применение ряда других лекарственных препаратов и др. (табл. 2).



**Таблица 3. Стратегии по профилактике НПВП-индуцированных повреждений СОЖ**

| Препараты                                           | Механизм                                                                                                                                                                                                 | Действие                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ингибиторы ЦОГ-2                                    | Селективно ингибируют ЦОГ-2, без блокады изофермента ЦОГ-1, сохраняя синтез гастропротективных простагландинов                                                                                           | Уменьшают явления диспепсии, снижают риск развития язв желудка<br>Ассоциированы с протромботическими явлениями и повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий |
| ИПП                                                 | Повышение внутрижелудочного pH                                                                                                                                                                           | Уменьшают явления диспепсии и изъязвления СОЖ, вызванные действием соляной кислоты                                                                                         |
| Синтетические аналоги простагландинов (мизопростол) | Замещение простагландина                                                                                                                                                                                 | Уменьшают изъязвления и другие повреждения СОЖ. Не купируют диспепсические явления                                                                                         |
| Ребамипид                                           | Стимулирует синтез эндогенных простагландинов.<br>Ингибирует продукты оксидативного стресса, провоспалительные цитокины и хемокины<br>Увеличивает экспрессию белков плотных контактов – окклюдина (ZO-1) | Предотвращает и уменьшает изъязвления и другие повреждения СОЖ и кишечника                                                                                                 |

### Профилактика и лечение

В связи с широкой распространенностью клинического применения НПВП и достаточно высоким риском осложненного течения этого вида гастропатий большое внимание уделяется разработке методов их профилактики и лечения. Так, специалистами Американской коллегии гастроэнтерологов рекомендуются несколько стратегий для снижения риска НПВП-индуцированного поражения СОЖ:

- использование селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- совместный прием гастропротективных препаратов или ингибиторов протонной помпы (ИПП) [34].

Обсуждая методы профилактики развития НПВП-гастропатии, в первую очередь необходимо анализировать факторы риска гастропатии и назначать НПВП избирательно, отдавая предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 (целекоксиб) или назначать неселективные НПВП совместно с приемом ИПП и/или гастропротекторами [35, 36]. Целесообразно также учитывать риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема коксибов [37, 38]. Наиболее распространенные из применяемых защитных стратегий представлены в табл. 3.

#### Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Препараты группы ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы) имеют несколько меньший риск развития осложнений со

стороны ЖКТ [39, 40]. Некоторые исследования применения ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВП, как в комбинации с ИПП, так и без, показывают явные преимущества коксибов: риск повреждения СОЖ в 3–4 раза ниже, даже в сравнении с комбинацией НПВП с ИПП [41, 42]. Однако, несмотря на то что использование ингибиторов ЦОГ-2 в значительной мере снижает риск поражения ЖКТ в сравнении с неселективными препаратами, риск сердечно-сосудистых осложнений по причине тромбоза коронарных артерий и развития инфаркта миокарда, связанных с их использованием, сохраняется на высоком уровне [37, 38, 43].

Долгосрочные исследования влияния применения рофекоксиба (VIGOR) на состояние ЖКТ и развитие нежелательных сердечно-сосудистых явлений ставят под вопрос безопасность использования данных лекарственных средств [39, 44]. По результатам данного исследования препарат был отозван с рынка. Данные события инициировали оценку безопасности сначала других ингибиторов ЦОГ-2, а затем и традиционных НПВП. К текущему моменту результаты метаанализа S.Trelle и соавт. (2011 г.) продемонстрировали увеличенный риск сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении любых НПВП, независимо от селективности в отношении к ЦОГ-2, за исключением целекоксиба и напроксена [38]. Эти данные были позже подтверждены Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration в метаанализе 2013 г. [13]. Целекоксиб недавно был



полностью реабилитирован в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений.

### **Кислотосупрессивная терапия (ИПП)**

Препаратами выбора при лечении НПВП-гастропатии на сегодняшний день являются ИПП [2, 4, 15]. ИПП высокоэффективны в рамках ингибирования синтеза соляной кислоты и профилактики пептических язв при совместном приеме с НПВП. Для профилактики пептических язв при совместном приеме с НПВП ИПП обычно назначают длительными курсами, а после исчезновения эндоскопических признаков поражения СОЖ применяется поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе длительностью 6 мес [2, 35, 45].

### **Эрадикация инфекции *H. pylori***

Консенсусом Маастрихт V (2016 г.) в отношении инфекции *H. pylori* и НПВП определено, что данные факторы ulcerогенеза являются независимыми в отношении деструктивных процессов СОЖ и ассоциированных с ними геморрагических осложнений [33]. Ввиду этого всем больным, у которых планируется длительный прием НПВП, рекомендуется стратегия test and treat, заключающаяся в неинвазивной диагностике и последующей эрадикации инфекции в случае ее обнаружения. Результаты метаанализа показали, что эрадикация *H. pylori* менее эффективна для профилактики развития НПВП-ассоциированных язв, чем назначение ИПП [46]. Эрадикация микроорганизма показана пациентам, принимающим даже низкие дозы АСК, при наличии язвенной болезни в анамнезе как фактора риска и осложненного течения НПВП-гастропатий [30].

### **Гастропротекторы**

Гастропротекторы широко применяются с целью профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий, однако они представляют собой достаточно гетерогенную группу препаратов с разными механизмами действия.

**Мизопростол** – синтетический аналог простагландина  $E_1$ , который достоверно снижает риск возникновения деструктивных процессов в СОЖ при приеме НПВП [47, 48]. Однако на фоне приема препарата у пациентов нередко отмечают диспепсические расстройства (изжога, тошнота, отрыжка, дискомфорт в эпигастрии, диарея) [48, 49]. Учитывая, что при назначении НПВП больные часто не отмечают жалоб со стороны ЖКТ, их появление на фоне приема мизопростала воспринимается многими пациентами негативно. В настоящее время с целью гастропротекции мизопростол в России используется крайне ограниченно.

На протяжении многих лет в рутинной клинической практике используются такие гастропротективные средства, как сукральфат и препараты висмута. Как правило, оба препарата применяются в комбинации с ИПП и/или в рамках комплексной терапии *H. pylori*-ассоциированных патологий. Однако доказательная база их применения в рамках гастропротекции при НПВП-индуцированных поражениях СОЖ ограничена [2].

**С 2016 г. в России появился новый гастро-, энтеропротективный препарат – ребамипид (Ребагит®)**, широко использующийся в предшествующие годы в ряде стран в качестве как моно-, так и комплексной терапии (в комбинации с ИПП) НПВП-индуцированных гастропатий. Механизмы действия данного гастропроектора заключаются в стимулировании синтеза простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  и гликопротеинов СОЖ, а также в ингибировании продуктов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [50–52]. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активи-

зирует ее барьерную функцию, щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка, оказывает гастропротекторное действие [52].

Ребамипид отличает хорошая доказательная база в отношении профилактики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий. Так, в метаанализе, опубликованном в 2013 г., объединившем 15 рандомизированных исследований (965 пациентов), была показана достоверно большая эффективность ребамипида в сравнении с плацебо при лечении гастродуоденальных повреждений, вызванных приемом НПВП. Серьезных побочных явлений обнаружено не было [53].

В исследование J.Kim и соавт. (2014 г.) были включены 479 пациентов, требовавших длительного приема НПВП в стандартных дозах. В процессе рандомизации 1-я группа получала ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки, в то время как 2-я – мизопростол 200 мкг 3 раза в сутки. Оба препарата применялись в течение 12 нед. Частота развития НПВП-индуцированных язв желудка была сходной в обеих группах и составила 20,3% при приеме ребамипида против 21,9% при приеме мизопростала, однако частота и тяжесть побочных явлений со стороны ЖКТ была ниже в группе пациентов, принимавших ребамипид (19,4% против 27,1%). Важным является и то, что в группе мизопростала почти в 2 раза чаще больные отказывались от продолжения терапии [54]. Аналогичные данные были получены в Корее. Частота возникновения язвенных дефектов составляла 4,5% в группе ребамипида и 4,4% – в группе мизопростала [55]. В работу K.Tozawa и соавт. (2014 г.) были включены 32 здоровых мужчины-добровольца, рандомизированных на 4 группы с 14-дневным курсом терапии: группа А принимала плацебо 3 раза в сутки + АСК в низкой дозе; группа В – ребамипид 100 мг 3 раза в сутки + АСК в низкой дозе; группа С – плацебо 1 раз в сутки + АСК в низкой дозе + клопидогрел 75 мг 3 раза в день; группа D – ребамипид 100 мг 3 раза в сутки + АСК в низкой дозе + клопидогрел 75 мг 3 раза в день. Ребамипид продемонстрировал преимущества в сравнении с плацебо в профилактике повреждений СОЖ, индуцированной АСК и клопидогрелом [56].

Отдельно стоит отметить, что в экспериментальной работе был продемонстрирован протективный эффект ребамипида по отношению к АСК-индуцированным изменениям проницаемости СОЖ. Препарат увеличивает экспрессию белков плотных контактов – окклюдина (ZO-1), тем самым подавляя токсический эффект АСК на СОЖ [57].

Заявленными показаниями к применению препарата являются: предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема НПВП, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивный гастрит. Рекомендованный курс терапии ребамипидом составляет 2–4 нед и может быть продлен до 8 нед. Препарат назначают перорально по 1 таблетке 3 раза в сутки, запивая небольшим количеством жидкости.

### **Заключение**

Таким образом, НПВП-гастропатии являются актуальной проблемой современной клинической медицины, учитывая высокую распространенность и частоту осложнений. На данный момент наиболее распространенной из применяемых стратегий профилактики НПВП-гастропатии является комбинированная терапия НПВП с ИПП, а также применение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Внедрение в клиническую практику нового гастропротективного препарата с доказанным эффектом – ребамипида – открывает новые перспективы ведения этой непростой группы пациентов.

## Литература/References

- Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. Am J Ther 2000; 7 (2): 115–21.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016; 2: 49–54. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastropatii, indutsirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podkhody k profilaktike i terapii. *Farmateka*. 2016; 2: 49–54. [in Russian]
- Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russel AS. An Evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006; 33: 140–57.
- Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017 Feb 23. pii: S0140-6736(16)32404-7.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1685–93.
- Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? *Arch Intern Med* 1986; 146 (6): 1075–6.
- Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl. 3): S3.
- Melcarne L, Garcia-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10 (6): 723–33.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (11): 1153–8.
- Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (5): 906–12.e2.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 (3): 320–6.
- 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.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769–79.
- Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12 (4): 398–413.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- DeRuiter J. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Principles of Drug Action* 2002; 2: 1–25.
- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 121–32.
- Zidar N, Odar K, Glavac D et al. Cyclooxygenase in normal human tissues – is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *Cell Mol Med B* 2009; 13 (9): 3753–63.
- Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6 (3): 489–504.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993; 90 (24): 11693–7.
- Gudis K, Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (1): S16–S23.
- Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T et al. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 5–17.
- Свиницкий А.С. НПВП гастродуоденопатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения. Научно-практическая ревматология. 2002; 3: 26–31. / Svintsitskii A.S. NPVP gastroduodenopatii u bol'nykh osteoartrozom: osobennosti diagnostiki, profilaktiki i lecheniia. *Nauchno-prakticheskaja revmatologiya*. 2002; 3: 26–31. [in Russian]
- Hudson N, Balsitis M, Everitt S, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34 (6): 742–7.
- Vaananen PM, Keenan CM, Grisham MB, Wallace JL. Pharmacological investigation of the role of leukotrienes in the pathogenesis of experimental NSAID gastropathy. *Inflammation* 1992; 16 (3): 227–40.
- Andrews FJ, Malcontenti-Wilson C, O'Brien PE. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and ICAM-1 expression in gastric mucosa. *Am J Physiol* 1994; 266 (4, part 1): G657–G664.
- McCafferty DM, Granger DN, Wallace JL. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology* 1995; 109 (4): 1173–80.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть I). *Клин. мед.* 2000; 3: 4–9. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Porazheniia zheludka, svyazannye s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (chast' I). *Klin. med.* 2000; 3: 4–9. [in Russian]
- Fiurucci S, Antonelli E, Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy. *Digest Liver Dis* 2001; 33 (Suppl. 2): S35.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiia *Helicobacter pylori*. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359 (9300): 14–22.
- Lim YJ, Hong SJ. *Helicobacter pylori* infection in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Korean J Gastroenterol* 2014; 64 (2): 70–5.
- Mallfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 728–38.
- Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID – associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Dis* 2003; 3 (4): S30–S39.
- Micklewright R, Lane S, Linley W et al. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (3): 321–32.
- Patrignani P, Tacconelli S, Capone ML. Risk management profile of etoricoxib: an example of personalized medicine. *Ther Clin Risk Management* 2008; 4 (5): 983–97.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343 (21): 1520–8.
- Schwartz J, Dallob A, Larson P et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48 (6): 745–54.
- 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: 173–9.
- Goldstein J, Eisen G, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 3–13.
- Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiology* 2005; 71 (7–8): 461–70.
- Nguyen A, Chaiton A. Cyclooxygenase (COX-2) selective inhibitors: any better than NSAIDs? *Can Fam Physician* 2001; 47: 1398–400.
- Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Dis* 2004; 4 (Suppl. 4): S33–S41.
- Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411e18.
- Koch M. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (1): S54–S62.
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123 (4): 241–9.
- Graham Y, White RH, Moreland LW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 119 (4): 257–62.
- Iinuma S, Naito Y, Yoshikawa T et al. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (Suppl. 9): 35S–39S.
- Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (6): 1139–44.
- Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70.
- Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 (7): 1991–2000.
- Kim JH, Park SH, Cho CS et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in NSAID-induced toxicity. *Gut Liver* 2014; 8 (4): 371–79.
- Park SH, Cho CS, Lee OY et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40 (2): 148–55.
- Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (8): 1885–90.
- Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci* 2008; 106 (3): 469–77.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Жияев Евгений Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, глав. врач АО ЕМС, гл. внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы

# Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения

Ю.А.Кучерявый, Д.Н.Андреев<sup>✉</sup>, С.В.Черемушкин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

<sup>✉</sup>dna-mit8@mail.ru

Хронический запор является важнейшей глобальной медико-социальной проблемой, а вопросы рациональной терапии данного состояния – одной из самых актуальных тем в современной гастроэнтерологии. Терапевтические подходы в лечении хронического запора должны характеризоваться стадийной последовательностью. Лечение должно начинаться с модификации образа жизни пациента, увеличения потребления жидкости до 1,5–2 л в сутки, включения в рацион питания пищевых продуктов, содержащих большое количество пищевых волокон, в частности пшеничных отрубей, или использования псиллиума. При неэффективности данных мероприятий целесообразно применение фармакотерапии, в рамках которой приоритет следует отдавать невсасывающимся дисахаридам, в частности представителю последнего поколения – лактитолу (Экспортал®). Данный препарат в рамках лечения хронического запора характеризуется эквивалентной и в ряде случаев большей эффективностью по сравнению с невсасывающимся дисахаридом раннего поколения (лактuloза) и обладает лучшим профилем безопасности (частота побочных явлений в 1,5–2 раза ниже), а также лучшими вкусовыми качествами, что позволяет его рассматривать как терапию 1-й линии при лечении хронического запора.

**Ключевые слова:** хронический запор, функциональный запор, Римские критерии IV пересмотра, слабительные, невсасывающиеся дисахариды, лактулоза, лактитол.

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности лечения. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 116–120. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.116-120

## Review

## Chronic constipation: actuality, problems and modern treatment options

Yu.A.Kucheriavyi, D.N.Andreev<sup>✉</sup>, S.V.Chere-mushkin

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

<sup>✉</sup>dna-mit8@mail.ru

### Abstract

Chronic constipation is the greatest global medical social health problem, and rational therapy of this disorder is one of the most topical themes in modern gastroenterology. Therapeutic approaches in the treatment of chronic constipation should be characterized by the stage of sequence. The treatment should started lifestyle changes of the patients, increase of water intake to over 1.5–2 liters per day, include a diet rich in dietary fiber, in particular wheat bran, or the use of psyllium. In case of inefficiency of these activities, it is important to use pharmacotherapy, and the priority should be given to the non-absorbable disaccharides, in particular the next generation drug – lactitol (Exportal®). This drug within the framework of the treatment of chronic constipation is characterized by an equivalent and in some cases more effective, in comparison with first generation non-absorbable disaccharides (lactulose) and has a better safety profile (decrease the frequency of side effects by 1.5–2 times), as well as that drug has the best taste, that allows to consider this drug as first-line therapy in the treatment of chronic constipation.

**Key words:** chronic constipation, functional constipation, the Rome IV criteria, laxatives, non-absorbable disaccharides, lactulose, lactitol.

**For citation:** Kucheriavyi Yu.A., Andreev D.N., Chere-mushkin S.V. Chronic constipation: actuality, problems and modern treatment options. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 116–120. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.116-120

На сегодняшний день хронический запор (ХЗ) является важнейшей глобальной медико-социальной проблемой. Анализ современных эпидемиологических данных свидетельствует, что распространенность ХЗ в разных регионах мира варьирует от 3 до 31% [1]. Последний мета-анализ, объединивший данные 41 исследования, продемонстрировал, что мировая распространенность ХЗ составляет около 14% [2]. Кумулятивная частота развития ХЗ в популяции за 12-летний период равняется 17,4% [3]. Распространенность ХЗ у взрослого населения Москвы составляет в среднем 16,5% [4]. Данная патология встречается во всех гендерных и возрастных группах, однако достоверно значительно чаще регистрируется у женщин (отношение шансов – ОШ 2,22; 95% доверительный интервал – ДИ 1,87–2,62) и лиц старше 60 лет (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,17–1,70) [2]. В США ХЗ является ведущей причиной обращения пациентов к врачам общей практики [1]. Немаловажно, что ХЗ является значимым фактором снижения качества жизни пациентов, четко коррелируя с тяжестью клинической симптоматики [5–7].

Под термином ХЗ следует понимать стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника, сопровождающееся целым рядом субъективных симптомов [8]. В то же время нередко понимание сути этого термина пациентами и врачами различно. Так, в определении запора врачи часто используют критерий урежения частоты актов дефекации (например, менее 3 раз в неделю), в свою очередь, пациенты обычно интерпретируют это патологическое состояние по наличию ряда симптомов (вздутие, натуживание при дефекации, твердый стул, ощущение неполного опорожнения и др.) [9, 10].

Унифицированная дефиниция ХЗ функционального генеза предложена Римским консенсусом в 1992 г. и к настоящему времени значительно эволюционировала, претерпев несколько пересмотров [11]. Последний пересмотр Римских критериев предполагает постановку диагноза ХЗ по совокупности признаков, приведенных в таблице [12].

Учитывая высокую распространенность ХЗ, вопросы рациональной терапии этого патологического состояния, безусловно, являются одной из самых актуальных тем в

| Признаки хронического запора (Римские критерии IV пересмотра, 2016 г.) [12] |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 (должны включать как минимум 2 критерия из перечисленных)                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимость в сильных потугах при более чем 25% дефекаций</li> <li>• Отделение кала большой плотности при более чем 25% дефекаций (1 и 2-й типы по Бристольской школе стула)</li> <li>• Чувство незавершенной эвакуации при более чем 25% дефекаций</li> <li>• Чувство аноректальной обструкции/препятствия более чем 25% дефекаций</li> <li>• Физические усилия для облегчения дефекации (необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, мануальной поддержки тазового дна и др.) при более чем 25% дефекаций</li> <li>• Редкость эвакуации содержимого из кишечника (менее 3 дефекаций в неделю)</li> </ul> |
| 2                                                                           | Без использования слабительных препаратов отделение кала жидкой консистенции происходит редко                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3                                                                           | Несоответствие критериям «синдром раздраженного кишечника»                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Наличие признаков не менее чем в течение 3 мес за последние полгода         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

современной гастроэнтерологии [1, 10, 13, 14]. Ведь от своевременного и адекватного лечения пациента зависит качество жизни больного – важный интегральный и независимый показатель высокой эффективности терапии [15].

Важным вопросом представляется профилактика развития ХЗ, заключающаяся в соблюдении режима питания (не менее 3–4 раз в день), ведении активного образа жизни и контроле над эмоциональным состоянием. Терапевтические подходы в лечении ХЗ должны характеризоваться стадийной последовательностью [13, 15]. Пациентам рекомендуют изменить отношение к своему здоровью, в первую очередь целесообразно начать с изменения характера питания, образа жизни, повышения регулярной физической активности [16]. Больным рекомендуется увеличение потребления жидкости до 1,5–2 л в сутки, а также пищевых продуктов, содержащих большое количество пищевых волокон, в частности пшеничных отрубей, или использование псиллиума [14, 15, 17, 18]. Тем не менее следует отметить, что пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием [19]. В случае неэффективности вышеперечисленных мероприятий целесообразно использование фармакотерапии с применением слабительных препаратов [14, 15, 20].

В настоящее время в рамках фармакотерапии ХЗ используются следующие классы слабительных препаратов: стимулирующие, осмотические, прокинетики [15, 20, 21].

Среди стимулирующих слабительных средств наиболее изучены производные дифенилметана – бисакодил и пикосульфат натрия [20]. Эти препараты продемонстрировали значительное превосходство над плацебо в увеличении частоты стула, улучшении консистенции стула, снижении психологического и физического дискомфорта в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [22, 23]. Однако их использование сопряжено со значительным риском развития побочных явлений. Так, примерно у 50% пациентов в течение 4 нед лечения бисакодилем развивается диарея, что в 18% случаев служит причиной самостоятельного прекращения терапии [23]. Помимо этого, к группе стимулирующих слабительных относятся антрахиноны – препараты, в основе которых есть сенна (листья кассии). Использование этих препаратов нежелательно ввиду риска развития псевдомеланоза толстой кишки, повреждения подслизистых нервных сплетений, а

также нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса [24, 25].

В России среди слабительных средств с прокинети́ческим действием пока доступен лишь один препарат – пруклоприд [19]. Он представляет собой селективный агонист серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, активация которых стимулирует высокоамплитудные сокращения толстой кишки [21]. Эффективность пруклоприда подтверждена в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, продемонстрировавших высокую частоту разрешения ХЗ, равную 73% [26]. В большинстве работ отмечена высокая эффективность препарата у женщин с рефрактерным ХЗ, однако зачастую в начале приема (1–2-е сутки лечения) реализуются побочные явления терапии – головная боль, тошнота, боль в животе и диарея [20, 27].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с ХЗ (2017 г.), осмотические слабительные являются препаратами 1-й линии лечения [19]. Данная группа препаратов представлена полиэтиленгликолем (ПЭГ), а также невсасывающимися дисахаридами – лактулозой и лактитолом. Препараты этой группы содержат невсасывающиеся ионы или молекулы, которые создают осмотический градиент в полости кишки и таким образом задерживают воду в кишечнике, способствуя размягчению каловых масс и улучшению их транзита [28].

Высокая эффективность ПЭГ при лечении ХЗ была продемонстрирована в 2 крупномасштабных метаанализах, анализировавших различные популяции пациентов (взрослые и дети) [29, 30]. При применении этого препарата описаны дискомфорт в абдоминальной области и метеоризм [1, 31]. Помимо этого, некоторые препараты с ПЭГ содержат соли натрия и калия, которые потенциально могут привести к гипернатриемии и гиперкалиемии у пожилых людей или у пациентов со сниженной функцией почек [20].

Механизм действия невсасывающихся дисахаридов (лактулоза и лактитол) основан на их ферментативном расщеплении под влиянием лактапродуцирующих бактерий толстой кишки на органические кислоты, обладающие низкой молекулярной массой (молочную, уксусную, масляную и пропионовую) [28, 32, 33]. В результате, с одной стороны, возникает подкисление содержимого кишечника (снижение локального pH), а с другой – формируется осмотический градиент в толстой кишке. Снижение pH содержимого

Рис. 1. Механизм слабительного действия лактитола (по О.Н.Минушкину, 2013 [32], с изменениями и дополнениями).



толстой кишки приводит к стимуляции кишечной моторики, а повышение осмотического давления – к задержке внутрипросветной воды, способствуя размягчению каловых масс и ускорению их транзита (рис. 1) [15, 28, 32, 33]. Помимо этого, формируемые в процессе ферментативного расщепления органические кислоты реализуют трофическую, антиканцерогенную и противовоспалительную функцию по отношению к эпителию толстой кишки [34].

Лактулоза ( $\beta$ -галактозидофруктоза) является самым известным представителем группы невсасывающихся дисахаридов и используется в клинической практике с 1960 г. [35]. К настоящему времени данный препарат имеет широкую доказательную базу при лечении ХЗ, однако его использование довольно часто сопряжено с риском развития побочных явлений, которые наиболее часто представлены метеоризмом и ассоциированными с ним кишечными коликами [1]. Помимо этого, в литературе описаны случаи лактулоза-индуцированного мегаколона [36].

Более современный представитель группы невсасывающихся дисахаридов – лактитол [4-О-альфа-D-галактопиранозил-D-глюцитол] (Экспортал®) используется в клинической практике с 1987 г. [35]. К настоящему времени эффективность лактитола в терапии ХЗ была продемонстрирована в более чем 20 исследованиях различного дизайна как во взрослой, так и педиатрической популяции [37]. В метаанализе, объединившем результаты 11 исследований (663 пациента), было показано, что терапия лактитолом способствует достоверному увеличению частоты дефекаций у лиц с ХЗ (стандартизованная разность средних – СРС 1,56, 95% ДИ 1,00–2,11;  $p < 0,001$ ) и улучшению консистенции стула (СРС 1,04, 95% ДИ 0,49–1,59;  $p < 0,001$ ). Интересно отметить, что при проведении анализа по подгруппам у пациентов более молодого возраста и женского пола отмечалась тенденция к более выраженному ответу на терапию лактитолом, а именно – увеличение частоты стула в течение недели. Также была отмечена высокая приверженность пациентов лечению – 93% пациентов (500 из 539) полностью прошли курс терапии лактитолом и завершили свое участие в исследовании. [41].

В большинстве сравнительных исследований с активным контролем было продемонстрировано, что лактитол обладает эквивалентной терапевтической эффективностью и сопоставимыми пребиотическими эффектами по сравнению с лактулозой при лечении ХЗ, существенно выигрывая благоприятным профилем безопасности относительно лактулозы [37, 38]. При этом сразу в нескольких независимых

исследованиях было показано, что лактитол обладает более выраженными пребиотическими свойствами по сравнению с лактулозой, стимулирует продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), повышает число *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также способствует регрессу эндотоксемии [39, 40]. Аналогично имеются работы, демонстрирующие несколько большую клиническую эффективность лактитола [42–45] относительно лактулозы. Это закономерно отразилось на результатах метаанализа 6 сравнительных исследований (349 взрослых пациентов и 81 ребенок), показавшего, что лактитол эффективнее лактулозы в разрешении запора (61,91% против 47,83%); рис. 2 [38].

Последующий метаанализ, в котором отдельно были проанализированы результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований (310 пациентов), также продемонстрировал, что лактитол несколько эффективнее лактулозы в увеличении частоты дефекаций у лиц с запором (СРС 0,19, 95% ДИ 0,01–0,39;  $p = 0,06$ ). Хотя динамика изменения консистенции стула при применении лактитола и лактулозы оказалась эквивалентной (СРС 0,03, 95% ДИ 0,22–0,28,  $p = 0,81$ ) [41].

Лактитол, возможно, обладает сопоставимым слабительным действием по сравнению с макроголом. Так, в простом сравнительном исследовании (60 пожилых пациентов с ХЗ,

Рис. 2. Эффективность и безопасность лактитола в сравнении с лактулозой: результаты метаанализа [38].

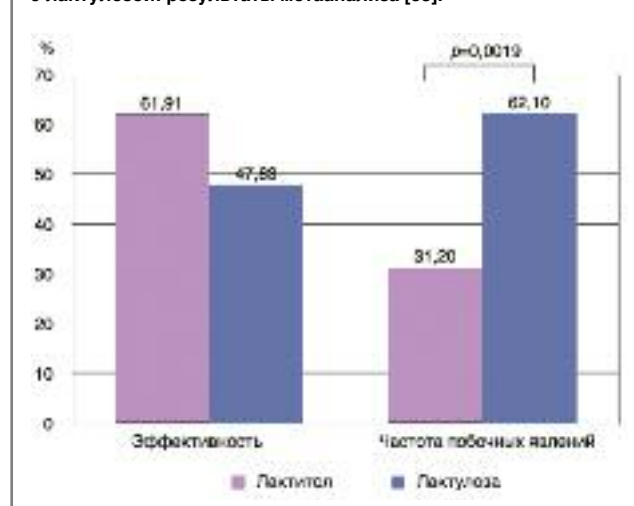


Рис. 3. Частота побочных явлений на фоне терапии ХЗ лактитолом и лактулозой в различных популяциях пациентов [44, 47, 48].

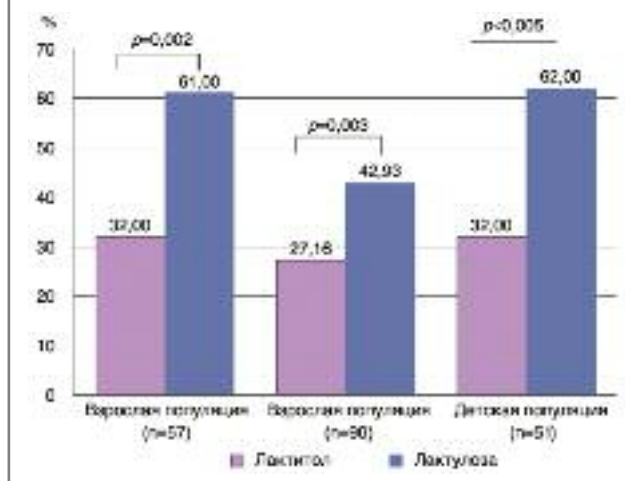
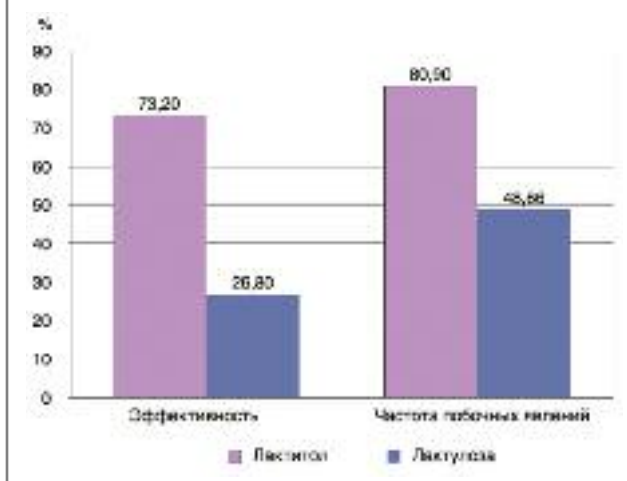


Рис. 4. Восприятие терапии лактитолом и лактулозой по оценке пациентов [38, 48].



средний возраст  $74,9 \pm 6,9$  года) было показано, что эффективность терапии к 20-м суткам лечения составила 84,7% в группе лактитола и 80,7% в группе макрогола [46]. Справедливости ради следует отметить, что рандомизированных сравнительных исследований до сих пор не было проведено, но в программе, проведенной российскими специалистами с участием 60 больных пожилого и старческого возраста с хроническими запорами (30 пациентов принимали лактитол, 30 пациентов – макрогол), эффективность лактитола превосходила таковую макрогола ( $2,26 \pm 0,11$  балла против  $1,90 \pm 0,19$  балла,  $p < 0,05$ ). Были отмечены существенные различия и по другим показателям. Так, время транзита содержимого по кишечнику (карболеновая проба) на фоне приема лактитола сократилось с  $67,7 \pm 6,9$  до  $35,3 \pm 5,6$  ч, на фоне лечения макроголом – с  $68,4 \pm 3,9$  до  $46,3 \pm 2,4$  ч. Разница отмечалась и в отношении восстановления КЖК – в пользу лактитола. По мнению авторов, это связано с тем, что в 1-й группе имел место и прямой (метаболический), и опосредованный эффект влияния на КЖК, а во 2-й группе – только опосредованный эффект, связанный с нормализацией кишечного транзита [32].

Лактитол обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с лактулозой, проявляющимся в меньшей частоте развития побочных явлений, таких как боли в животе, метеоризм и эпизоды диареи [37]. Сразу в нескольких независимых исследованиях на различных популяциях пациентов (взрослая и детская) было показано, что частота побочных явлений на фоне применения лактитола достоверно в 1,5–2 раза ниже (рис. 3) [44, 47, 48]. Ранее упоминавшийся метаанализ 6 сравнительных исследований также продемонстрировал, что частота развития побочных явлений на фоне терапии лактитолом достоверно ниже, чем при использовании лактулозы ( $31,20 \pm 0,8\%$  против  $62,10 \pm 1,1\%$ ,  $p = 0,0019$ ); см. рис. 2 [38].

Более благоприятный профиль безопасности лактитола по сравнению с лактулозой иллюстрируется и 2 метаанализами, оценивающими эффективность и безопасность данных препаратов при профилактике печеночной энцефалопатии [49, 50]. В самом крупном из них, объединившем результаты 38 рандомизированных контролируемых исследований (1828 пациентов), было показано, что лактулоза и лактитол обладают одинаковой эффективностью в профилактике побочных эффектов (относительный риск – ОР 1,00, 95% ДИ 0,84–1,19), однако частота развития серьезных побочных явлений при применении лактулозы выше (ОР 1,56, 95% ДИ 0,84–2,88) [50].

Отдельно стоит отметить, что в двух независимых исследованиях пациенты сообщили о лучшем восприятии терапии лактитолом по сравнению с лактулозой, что во мно-

гом обусловлено лучшими вкусовыми качествами препарата и удобством применения за счет более современной лекарственной формы (рис. 4) [38, 48].

Лактитол (Экспортал®) включен в последние рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с ХЗ (2017 г.), а также в методические рекомендации Московского клинического научного центра (2016 г.) [19, 28].

Таким образом, ХЗ является важнейшей глобальной медико-социальной проблемой. Вопросы рациональной терапии данного состояния, безусловно, являются одной из самых актуальных тем в современной гастроэнтерологии. Терапевтические подходы в лечении ХЗ должны быть стадийными. Лечение должно начинаться с модификации образа жизни пациента, увеличения физической активности и употребления жидкости до 1,5–2 л в сутки, а также пищевых продуктов, содержащих большое количество пищевых волокон, в частности пшеничных отрубей, или использование псиллиума. При неэффективности данных мероприятий целесообразно применение фармакотерапии, в рамках которой приоритет следует отдавать невсасывающимся дисахаридам последнего поколения – лактитолу (Экспортал®). Данный препарат в рамках лечения ХЗ характеризуется эквивалентной эффективностью по сравнению с невсасывающимся дисахаридом раннего поколения (лактюлоза), однако обладает лучшим профилем безопасности (частота побочных явлений в 1,5–2 раза ниже), а также лучшими вкусовыми качествами, что позволяет его рассматривать как терапию 1-й линии при лечении ХЗ. Лактитол помогает не только деликатно разрешить проблему ХЗ, но и нормализовать микрофлору.

#### Литература/References

1. Lembo AJ. Constipation. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. by M.Feldman, L.S.Friedman, L.J.Brandt. 10th ed. 2015.
2. Soares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (9): 1582–91.
3. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988–2003. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26 (11–12): 1521–8.
4. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2011; 3: 68–73. / Prilepskaia S.I., Parfenov A.I., Lazebnik L.B. Rasprostranennost' i faktory riska zaporov u vzroslogo naseleniia Moskvy po dannym populiatsionnogo issledovaniia «MUZA». Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2011; 3: 68–73. [in Russian]



5. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 938–49.
6. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 461–76.
7. Johanson IF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599–608.
8. Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: проблемы терапии. *Врач*. 2011; 4: 24–9. / Samsonov A.A., Kucheriavyi Yu.A., Andreev D.N. Khronicheskii zapor: problemy terapii. *Vrach*. 2011; 4: 24–9. [in Russian]
9. Gwee KA, Ghoshal UC, Gonlachanvit S et al. Primary Care Management of Chronic Constipation in Asia: The ANMA Chronic Constipation Tool. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19 (2): 149–60.
10. Lacy BE, Levenick JM, Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5 (4): 233–47.
11. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *РЖГГК*. 2017; 1: 4–11. / Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Trukhmanov A.S. i dr. Evoliutsiia predstavlenii o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). *RZhGGK*. 2017; 1: 4–11. [in Russian]
12. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.
13. Черемушкин С., Кучерявый Ю. Доказательная медицина и лечение хронического запора. *Врач*. 2012; 10: 42–7. / Cheremushkin S., Kucheriavyi Yu. Dokazatel'naia meditsina i lechenie khronicheskogo zapora. *Vrach*. 2012; 10: 42–7. [in Russian]
14. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Новые возможности лечения хронического запора. *Врач*. 2012; 3: 45–7. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Novye vozmozhnosti lecheniia khronicheskogo zapora. *Vrach*. 2012; 3: 45–7. [in Russian]
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Обстипационный синдром. *Медицинский вестник МВД*. 2012; 4: 42–5. / Maev I.V., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Andreev D.N. Obstipatsionnyi sindrom. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2012; 4: 42–5. [in Russian]
16. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 422–9.
17. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1790–6.
18. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 639–47.
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (3): 75–83. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu vzroslykh patsientov s khronicheskim zaporom. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (3): 75–83. [in Russian]
20. Маевская Е.А. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов. *Фарматека*. 2014; 14: 17–23. / Maevskaia E.A. Khronicheskii zapor: taktika vedeniia na osnove nauchnykh faktov. *Farmateka*. 2014; 14: 17–23. [in Russian]
21. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. *Фарматека*. 2012; 13 (246): 37–43. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Sovremennyi algoritm vedeniia patsientov s sindromom khronicheskogo zapora s pozitsii vnedreniia novykh farmakologicheskikh preparatov. *Farmateka*. 2012; 13 (246): 37–43. [in Russian]
22. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 897–903.
23. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 577–83.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю. Риск длительного применения слабительных препаратов. *Врач*. 2014; 1: 26–30. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Gurtovenko I.Iu. Risk dlitel'nogo primeneniia slabitel'nykh preparatov. *Vrach*. 2014; 1: 26–30. [in Russian]
25. Badiali D, Marcheggiano A, Pallone F et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 241–5.
26. Stanghellini V, Vandeplasche L, Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut* 2011; 60 (Suppl. 1): A159–A160.
27. Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 502–8.
28. Хронический запор: метод. рекомендации ГБУЗ МКНЦ и ЦНИИГ. М.: Прима Принт, 2016. / Khronicheskii zapor: metod. rekomendatsii GBUZ MKNTs i TsNIIG. M.: Prima Print, 2016. [in Russian]
29. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD007570.
30. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health* 2013; 8 (1): 57–109.
31. Corazzari E, Badiali D, Habib FI et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1636–42.
32. Минущин О.Н. Еще раз о выборе слабительных препаратов при функциональных запорах. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2013; 17: 12–8. / Minushkin O.N. Eshche raz o vybere slabitel'nykh preparatov pri funktsional'nykh zaporakh. *Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya*. 2013; 17: 12–8. [in Russian]
33. Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (6): 749–63.
34. Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front Physiol* 2011; 1: 168.
35. Illanes A, Guerrero C, Vera C et al. Lactose-Derived Prebiotics: A Process Perspective. UK, 2016.
36. Wright RA. Lactulose-induced megacolon. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 489–90.
37. Faruqi AA, Joshi C. Lactitol: a review of its use in the treatment of constipation. *Int J Recent Adv Pharm Res* 2012; 2 (1): 1–5.
38. Maydeo A. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic. *J Indian Med Assoc* 2010; 108 (11): 789–92.
39. Chen C, Li L, Wu Z et al. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect* 2007; 54 (1): 98–102.
40. Минущин О.Н., Ардатская М.Д., Елизаветина Г.А. и др. Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2011; 3: 9–13. / Minushkin O.N., Ardatskaia M.D., Elizavetina G.A. i dr. Funktsional'nye zapory: nekotorye lechebnye podkhody. *Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya*. 2011; 3: 9–13. [in Russian]
41. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 241–8.
42. Xu Z, Dai J, Shi R et al. A multicenter, randomized, single-blinded, parallel-controlled trial on lactitol in treatment of constipation. *Chin J Gastroenterology* 2012; 17 (3): 168–72.
43. Doffoel M, Berthel M, Bockel R et al. Comparative study of lactitol and lactulose in the treatment of functional constipation in elderly subjects. *Medecine Chirurgie Digestives (Paris)* 1990; 19 (4): 257–9.
44. Hammer B, Ravelli GP. Chronic functional constipation: lactitol maintenance dose, a multicentre comparative study with lactulose. *Ther Schweiz* 1992; 8: 328–35.
45. Heitland W, Mauersberger H. A clinical investigation comparing the laxative effect of lactitol to that of lactulose in a randomised, open, parallel study. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1988; 77 (18): 493–5.
46. Минущин О.Н., Ардатская М.Д., Воскобойникова И.В., Колхир В.К. Экспортал (Лактитол) – эффективное и безопасное осмотическое слабительное. *РЖГГК*. 2010; 5S36: 118. / Minushkin O.N., Ardatskaia M.D., Voskoboynikova I.V., Kolkhir V.K. Eksportal (Laktitol) – effektivnoe i bezopasnoe osmoticheskoe slabitel'noe. *RZhGGK*. 2010; 5S36: 118. [in Russian]
47. Pitzalis G, Deganello F, Mariani P et al. Lactitol in chronic idiopathic constipation in children. *Pediatr Med Chir* 1995; 17 (3): 223–6.
48. Santhosh KM, Jagadeesh K, Shreenivas PR. Clinical efficacy and safety of lactitol versus lactulose in the treatment of constipation. *Int J Institut Pharm Life Sci* 2015; 5 (2): 265–71.
49. Cammà C, Fiorello F, Tinè F et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38 (5): 916–22.
50. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 64 (3): 908–22.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru

Черемушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»



# Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания

К.Л.Райхельсон<sup>✉</sup>, Е.В.Пазенко, Н.В.Марченко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

<sup>✉</sup>kraikhelson@mail.ru

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости ПСХ. При этом данная нозологическая форма плохо известна практикующим врачам. За последние 10 лет ведущие гепатологические ассоциации разработали или обновили уже существующие рекомендации по ПСХ, что во многом позволило стандартизировать подходы к диагностике и лечению заболевания. Однако в понимании данной нозологии остается больше нерешенных вопросов, чем ответов. Наиболее остро стоят вопросы первичной диагностики и лечения заболевания. Целью обзора явилось обобщение современных и перспективных представлений по диагностике и лечению заболевания. Проведен анализ рекомендаций ведущих гастроэнтерологических/гепатологических ассоциаций по ведению ПСХ. В результате получены наиболее полные представления об особенностях диагностики и возможностях терапии ПСХ на современном этапе развития медицины. В настоящее время влияние ни одного лекарственного препарата на выживаемость пациентов с ПСХ не доказано, и единственным методом лечения, улучшающим прогноз больных, остается трансплантация печени. В то же время неоднократно описаны случаи эффективной терапии ПСХ урсодезоксихолевой кислотой, что обуславливает ее широкое применение в группе этих пациентов. Также представлен собственный опыт диагностики ПСХ и лечения пациента с данной нозологией.

**Ключевые слова:** первичный склерозирующий холангит, аутоиммунные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Марченко Н.В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 121–130. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.121-130

## Review

### Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease

K.L.Raikhelson<sup>✉</sup>, E.V.Pazenko, N.V.Marchenko

Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9

<sup>✉</sup>kraikhelson@mail.ru

#### Abstract

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic progressive cholestatic liver disease with unknown etiology. In recent years, there is steady increase in the incidence of PSC. However, this disease is poorly known to practitioners still. Within last 10 years, leading hepatological associations have developed or updated the current recommendations on PSC. That allowed to standardize approaches to diagnosis and treatment of the disease. However, there are still more questions than answers in the understanding of PSC, and it remains a scientific and clinical problem. Primary diagnosis and treatment of the disease are the sharpest issues. The purpose of this review was to summarize current and advanced concepts in the diagnosis and treatment of the disease. We analyzed recommendations of the leading gastroenterological (hepatological) associations on PSC. As a result, we have received the most complete comprehension on the features of diagnosis and treatment modalities for PSC at the present stage of the development of medicine. Currently, none of the medicinal products are proved to be effective on patient's survival rate, and liver transplantation remains the only treatment that improves prognosis of the patients with PSC. At the same time, there are many observations on effectiveness of ursodeoxycholic acid in PSC, which explains its wide use in this group of patients. We also presented our own experience in diagnosing and treating of a patient with PSC.

**Key words:** primary sclerosing cholangitis, autoimmune liver diseases, inflammatory bowel disease, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Raikhelson K.L., Pazenko E.V., Marchenko N.V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 121–130. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.121-130

#### Понятие, эпидемиология, классификация

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, приводящим к формированию мультифокальных билиарных стриктур и развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [1, 2]. Также важной особенностью этого заболевания является частое сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

ПСХ впервые описан французскими хирургами P.Delbet (1924 г.) и R.Lafourcade (1925 г.). Долгое время этот диагноз устанавливался на основании аутопсии, и заболевание считалось крайне редким. К концу 1970-х годов в мировой литературе было описано только около 100 случаев ПСХ. Рост регистрации случаев ПСХ начался с 1990-х годов

после широкого введения в клиническую практику визуализирующих методов исследования билиарного дерева, таких как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В настоящее время заболеваемость ПСХ в разных странах находится в пределах от 0 до 1,3 на 100 тыс. жителей в год, распространенность – от 0 до 16,2 на 100 тыс. жителей [3]. В клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG, 2015), а также совместных рекомендациях Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), опубликованных в 2017 г., подчеркивается, что, вероятно, истинная распространенность ПСХ гораздо выше [4, 5]. По мнению экспертов, зачастую это обусловлено бессимптомным течением заболевания, а также малой насторожен-

ностью практикующих врачей в отношении данной нозологии. В подтверждение этому в рекомендациях ESGE/EASL (2017 г.) приводятся данные исследования A.Lunder и соавт. (2016 г.) о росте в 4 раза частоты выявления ПСХ при выполнении МРХПГ у пациентов с язвенным колитом (ЯК) без клинических и лабораторных признаков холестаза [6]. Распространенность и заболеваемость ПСХ в Российской Федерации не установлены.

Соотношение мужчины/женщины среди пациентов ПСХ в среднем составляет 2:1. Обычно ПСХ диагностируют в возрасте около 30–40 лет, хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте [3, 7, 8]. Частота выявления ВЗК при ПСХ составляет 20–98%. ВЗК при ПСХ имеет ряд клинико-морфологических особенностей, отличающих его от классических форм ЯК и болезни Крона (БК). Это затрудняет дифференциальную диагностику ВЗК, сочетающихся с ПСХ [9, 10].

Общепринятой классификации ПСХ не существует, хотя попытки ее разработать предпринимались неоднократно. В последние годы принято отдельно выделять ПСХ мелких протоков, при котором имеются типичные для ПСХ лабораторные признаки холестаза и гистологическая картина заболевания, но отсутствуют характерные изменения крупных желчных протоков при холангиографии [8]. Некоторые авторы классифицируют ПСХ по наличию ассоциации с ВЗК:

- а) ассоциированные с ВЗК;
- б) не ассоциированные с ВЗК [7, 8].

ПСХ относят к группе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП), в которую также входят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (холангит) – ПБЦ(Х), а также ряд неклассифицированных состояний [4, 7, 8, 11]. И так называемые «перекрестные синдромы» между АИЗП представляют собой отдельную терминологическую и лечебно-диагностическую проблему. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ выявляется у 1,4–17% пациентов с АИГ. Описаны единичные случаи перекрестного синдрома ПСХ/ПБЦ(Х) [8, 12]. Под термином «перекрестный синдром ПСХ/АИГ», согласно рекомендациям EASL (2009 г.), понимают нечетко определенные иммунные расстройства с характерными гистологическими особенностями АИГ и типичными холангиографическими признаками ПСХ [8]. Это определение не учитывает возможность сочетания АИГ с ПСХ мелких протоков.

В 2011 г. Международной рабочей группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) предложено классифицировать АИЗП только по основным диагнозам – АИГ, ПБЦ и ПСХ/ПСХ мелких протоков, при этом последние могут протекать с признаками АИГ [12]. То есть, согласно рекомендациям IAIHG, в случае перекрестного синдрома диагноз формулируется как ПСХ с признаками АИГ. Такая нomenclatura призвана упростить для клиницистов процесс постановки и формулировки диагноза.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ПСХ отнесен к коду K83.0 – холангит.

### Этиопатогенез

Этиология и патогенез ПСХ неизвестны. По результатам крупномасштабных генетических исследований установлена прочная ассоциация заболевания с главным комплексом генов тканевой совместимости человека (Major Histocompatibility Complex – МНС, Human Leukocyte Antigen – HLA), который отвечает за генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза [13, 14]. Кроме того, идентифицированы 12 не-HLA генов, ассоциированных с риском развития ПСХ [15]. Частое сочетание ПСХ и ВЗК указывает на возможную роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания печени [13]. Другими возможными причинами развития ПСХ считают мутацию в гене, кодирующем белок множественной лекарст-

венной устойчивости 3 (multidrug resistance protein, MDR3), и обусловленную дефектами лигандов молекулы адгезии MAdCAM-1 миграцию в желчные протоки лимфоцитов, активированных в кишечнике [4].

Вероятнее всего, патогенез ПСХ – процесс многофакторный. Развитие заболевания происходит у генетически предрасположенных лиц под воздействием каких-либо триггеров, инициирующих запуск сложных процессов взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом, которые в конечном счете приводят к миграции лимфоцитов, повреждению холангиоцитов и прогрессирующему фиброзу [4, 7, 8, 11].

### Клиническая картина

В дебюте заболевания клинические проявления отсутствуют у 1/2 пациентов. Реже больных беспокоят неспецифические признаки, такие как общая слабость, утомляемость, боль (или дискомфорт) в правом подреберье, эпизоды лихорадки, потеря массы тела. Длительный бессимптомный период обуславливает позднюю диагностику заболевания на далеко зашедших стадиях и, как следствие, ухудшает прогноз. При осмотре у пациентов с ПСХ чаще всего выявляется гепато- и спленомегалия [4, 7, 8, 11]. Появление клинической симптоматики и выраженных физикальных изменений обычно связано с развитием осложнений или поздних стадий заболевания.

Осложнения ПСХ условно можно разделить на 5 групп:

1. Возникшие вследствие поражения протоков: стриктуры, в том числе доминирующая стриктура (стенотоз менее 1,5 мм в диаметре в общем желчном протоке и менее 1 мм в правом и левом печеночном протоках). Приводят к усилению холестаза и развитию механической желтухи.
2. Осложнения длительного холестаза: стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, остеопороз, белково-энергетическая недостаточность.
3. Проявления и осложнения цирроза печени: слабость, портальная гипертензия (в том числе асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит), печеночная энцефалопатия и др.
4. Специфичные инфекционные осложнения – бактериальные холангиты (обычно при формировании доминирующей стриктуры).
5. Малигнизация – холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК), карцинома толстой кишки и др.

### Диагностика

Сложности в диагностике ПСХ определяются длительным бессимптомным течением, отсутствием патогномичных клинических признаков и специфичных аутоантител. Не существует абсолютных диагностических критериев ПСХ, диагноз устанавливается путем исключения вторичных причин холестаза и выявления совокупности определенных признаков.

### Лабораторная диагностика

При ПСХ в крови обычно наблюдается холестатический биохимический профиль [4, 7, 8, 11]. Однако около 10% пациентов с ПСХ имеют нормальный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) [8]. Активность сывороточных аминотрансфераз у большинства пациентов с ПСХ в 2–3 раза превышает верхний порог нормы (ВПН), но также может находиться в пределах референтных значений. Повышение их активности свыше 5 раз от ВПН рассматривается как признак сочетания с АИГ [4, 7, 8, 11]. Для исключения перекрестного синдрома ACG (2015 г.) рекомендует выполнение МРХПГ всем пациентам с АИГ младше 25 лет с повышением ЩФ в 2 и более раз от ВПН и выполнение биопсии печени всем пациентам с ПСХ с повышением ак-

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика ПСХ: вторичные склерозирующие холангиты и состояния, которые могут имитировать ПСХ (ESGE/EASL, 2017) [5]**

|                                         |                                                            |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Причины развития                        | Вторичный склерозирующий холангит                          |
| Инфекционные заболевания                | Бактериальный/паразитарный холангит                        |
|                                         | Возвратный/рецидивирующий гнойный холангит                 |
|                                         |                                                            |
| Иммунодефицитные состояния              | Врожденный иммунодефицит                                   |
|                                         | Приобретенный иммунодефицит                                |
|                                         | Комбинированный иммунодефицит                              |
|                                         | Ангиоиммуобластная лимфаденопатия                          |
| Механические/токсические воздействия    | Холелитиаз/холедохолитиаз                                  |
|                                         | Внутриартериальная химиотерапия                            |
|                                         | Хирургическая травма желчных протоков                      |
|                                         | Лекарственный склерозирующий холангит                      |
| Ишемический генез                       | Травма сосуда                                              |
|                                         | Артериальная недостаточность печеночного аллотрансплантата |
|                                         | Пароксизмальная ночная гемоглобинурия                      |
| Другие заболевания поджелудочной железы | Муковисцидоз                                               |
|                                         | Холангиопатия, связанная с дефектом ABCB4                  |
|                                         | Хронический панкреатит                                     |
| Системные воспалительные заболевания    | IgG <sub>4</sub> -связанные заболевания                    |
|                                         | Гиперэозинофильный синдром                                 |
|                                         | Саркоидоз                                                  |
|                                         | Болезнь «трансплантат против хозяина»                      |
| Другие причины                          | Клеточный гистиоцитоз Лангерганса                          |
|                                         | Системный мастоцитоз                                       |
|                                         | Болезнь Кароли                                             |
|                                         | Болезнь Ходжкина                                           |
|                                         | Амилоидоз                                                  |
|                                         | Неопластическая/метастатическая болезнь                    |
|                                         | Врожденный фиброз печени                                   |
|                                         | Отторжение печеночного аллотрансплантата                   |
|                                         | ХЦК                                                        |
|                                         | АИГ                                                        |
|                                         | Папиллярные опухоли желчевыводящих путей                   |
|                                         | Холедохолитиаз                                             |
|                                         | ПБЦ(Х)                                                     |
|                                         |                                                            |

тивности аминотрансфераз в 5 и более раз от ВПН [4]. Уровни сывороточных билирубина и альбумина в период постановки диагноза находятся в пределах референтных значений у 70% пациентов, хотя с течением заболевания может отмечаться их изменение [4, 7, 8, 11].

Содержание сывороточного иммуноглобулина (Ig) G повышено примерно у 60% пациентов [8]. В среднем у 10% пациентов с ПСХ выявляется повышение IgG и IgG<sub>4</sub> [4]. При повышении IgG<sub>4</sub> необходимо проведение дифференциальной диагностики с IgG<sub>4</sub>-связанным склерозирующим холангитом [4, 7, 8, 11]. ПСХ, сопровождающийся повышением IgG<sub>4</sub>, как правило, имеет быстро прогрессирующее течение и, в отличие от IgG<sub>4</sub>-связанного заболевания, не отвечает на терапию глюкокортикостероидами [4]. Согласно рекомендациям ACG (2015 г.), всем пациентам с установленным диагнозом ПСХ хотя бы однократно необходимо определение уровня IgG<sub>4</sub> [4]. Повышение уровня IgM наблюдают у 45–50% пациентов с ПСХ [4, 7, 8, 11].

В отличие от других АИЗП для ПСХ не существует патогномоничных аутоантител, хотя могут выявляться разные их виды [4, 7, 8, 11]. В рекомендациях EASL (2009 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА, 2015), ACG (2015 г.) уточняется, что для установления диагноза

ПСХ рутинный скрининг антител не требуется [4, 7, 8]. Наиболее часто в 26–94% при ПСХ определяются атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA). Антиядерные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (ASMA) выявляются при ПСХ в 8–77% и 0–73% случаев соответственно [4, 7, 8, 11]. Стоит отметить, что специфичные для ПБЦ(Х) антимитохондриальные антитела (AMA) не характерны для ПСХ [4]. В связи с этим в рекомендациях ACG (2015 г.) отмечена необходимость определения AMA при подозрении на ПСХ с целью дифференциации ПБЦ(Х) [4]. Заметим, что, согласно консенсусу IAING, основные антитела при АИЗП должны определяться реакцией непрямой иммуофлюоресценции [12].

Согласно Консенсусу по внекишечным проявлениям ВЗК Европейской организации болезни Крона и колита (ЕССО, 2016) особое внимание в скрининге ПСХ должно быть уделено пациентам с установленным диагнозом ВЗК [16]. По мнению экспертов, всем пациентам с ВЗК необходим мониторинг биохимических маркеров холестаза, даже при отсутствии клинических признаков манифестации ПСХ [16]. При выявлении лабораторных маркеров холестаза показано исследование билиарного дерева, независимо от наличия клинической картины ПСХ [16]. При этом должны быть исключены причины вторичного холестаза (табл. 1).

Рис. 1. Стриктура холедоха (МРХПГ, данные Т.В.Савельевой).



### Холангиография

Холангиография – ведущий метод диагностики ПСХ, она показана всем пациентам с подозрением на заболевание [4, 5, 7, 8, 11, 16].

МРХПГ рекомендуется ведущими гепатологическими ассоциациями как способ неинвазивной визуализации 1-й линии, назначаемый при подозрении на ПСХ [4, 5, 7, 8]. Метаанализ 6 исследований, где в качестве эталонного метода использовался ЭРХПГ, показал высокую чувствительность и специфичность (0,86 и 0,94 соответственно) МРХПГ для диагностики ПСХ [17]. ЭРХПГ, долгое время считавшаяся «золотым стандартом» в диагностике ПСХ, является инвазивной методикой и связана с высоким риском развития осложнений, таких как панкреатит и сепсис [4, 5, 7, 8]. Поэтому ее выполнение, согласно рекомендациям РГА (2015 г.), ACG (2015 г.), ESGE/EASL (2017 г.), показано при одновременном проведении лечебно-диагностических процедур (забор гистологического материала из протоков, установка стентов в протоки и др.) либо неинформативности МРХПГ или наличии противопоказаний к ее выполнению [4, 5, 7]. Эксперты ESGE/EASL (2017 г.) уточняют, что предполагаемая польза от выполнения ЭРХПГ должна превышать потенциальные риски от ее проведения [5].

Сразу заметим, что в рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2010), РГА (2015 г.), ACG (2015 г.) подчеркивается обязательность применения антибактериальных препаратов после ЭРХПГ для профилактики инфекционных осложне-

Рис. 2. Перидуктулярный фиброз (окраска гематоксилин-эозин, ув. 200, собственные данные, пациент П.).



ний [4, 7, 11]. А ESGE/EASL (2017 г.) отмечают необходимость профилактического назначения антибактериальной терапии до выполнения исследования [5]. Кроме того, эксперты ECCO (2016 г.), ESGE/EASL (2017 г.) рекомендуют (при отсутствии противопоказаний) ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или сразу после ЭРХПГ для профилактики панкреатита [5, 16].

При ПСХ чаще поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки [4, 5, 7, 8, 11]. Изолированное поражение внутрипеченочных желчных протоков встречается в 25% случаев [8]. К типичным холангиографическим признакам ПСХ относятся: диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжеобразные стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы (рис. 1). На более поздних стадиях визуализируются единичные или множественные протяженные сливающиеся стриктуры протоков [4, 5, 7, 8, 11].

Не существует единой валидизированной системы оценки холангиографических изменений при ПСХ. ESGE/EASL (2017 г.) рекомендует в практической деятельности использовать Амстердамскую классификацию от 2010 г. (табл. 2) [5].

### Биопсия печени и морфологическое исследование биоптатов

Эксперты EASL (2009 г.), ACG (2015 г.), РГА (2015 г.) сходятся во мнении, что проведение биопсии печени для установления диагноза при типичной холангиограмме необязательно, поскольку патогномоничные признаки ПСХ в биоптате обнаруживаются достаточно редко [4, 7, 8]. В то же время в рекомендациях EASL (2009 г.), РГА

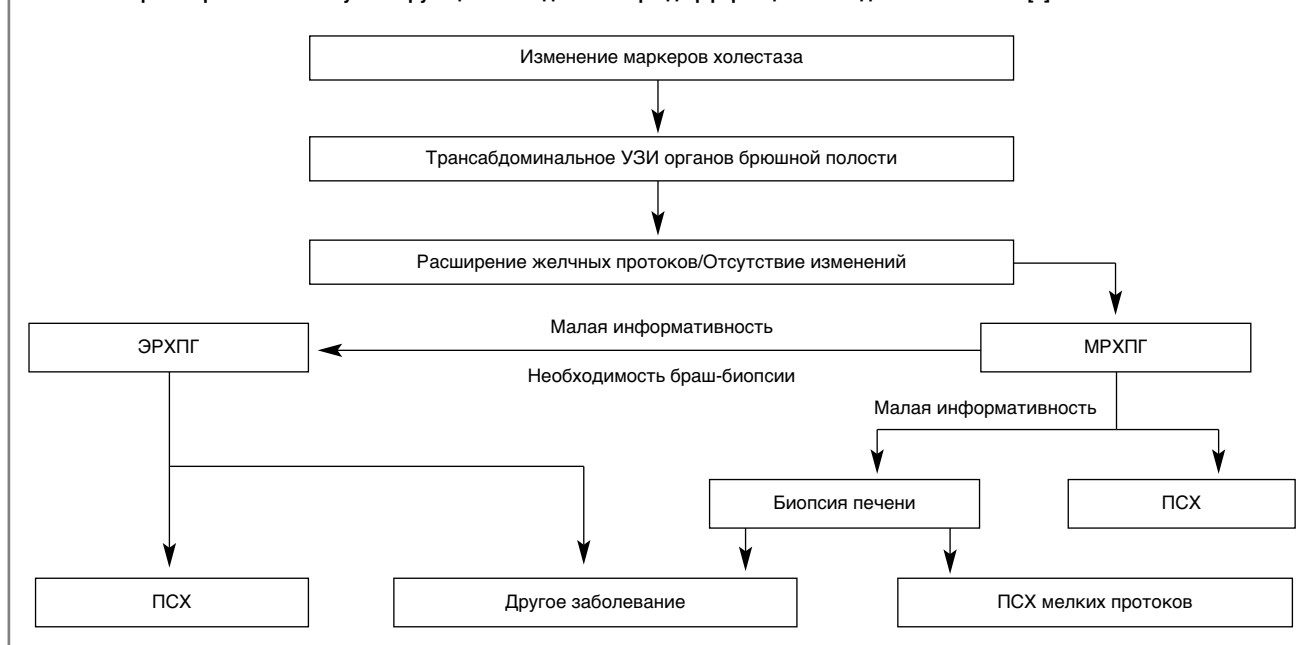
Таблица 2. Амстердамская классификация холангиографических изменений при ПСХ (2010 г.)

| Классификация            | Холангиографические изменения                                                                  |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Внутрипеченочные протоки |                                                                                                |
| 0                        | Нет видимых изменений                                                                          |
| I                        | Несколько стриктур; нормальный калибр желчных протоков или минимальная дилатация               |
| II                       | Несколько стриктур, мешотчатые дилатации, снижение ветвления протоков                          |
| III                      | Контрастом заполняются только центральные протоки, несмотря на достаточное давление наполнения |
| Внепеченочные протоки    |                                                                                                |
| 0                        | Нет видимых изменений                                                                          |
| I                        | Незначительная неровность контура протоков; нет стриктур                                       |
| II                       | Сегментные стриктуры                                                                           |
| III                      | Стриктуры почти по всей длине протока                                                          |
| IV                       | Крайне нерегулярные просвет протока; дивертикулы; выпячивания                                  |

Таблица 3. Гистологические стадии ПСХ (J.Ludwig, 1989)

| Стадия              | Морфологические изменения                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| I (портальная)      | Воспаление и изменения желчных протоков, ограниченные портальными трактами |
| II (перипортальная) | Перипортальное воспаление, фиброз, пролиферация дуктулов                   |
| III (септальная)    | Септальный фиброз, мостовидные некрозы гепатоцитов                         |
| IV (цирротическая)  | Билиарный цирроз                                                           |

Рис. 3. Алгоритм применения визуализирующих исследований при дифференциальной диагностике ПСХ [8].



(2015 г.) указано, что данные биопсии, в случае ее выполнения, помогают оценить активность и стадию заболевания [7, 8]. Проведение биопсии печени показано при нормальных холангиограммах и подозрении на ПСХ мелких протоков. Также при значительном повышении aminotransferаз биопсия печени позволяет диагностировать перекрестный синдром с АИГ. Кроме того, биопсия показана для исключения IgG<sub>4</sub>-связанного склерозирующего холангита [4, 7, 8, 11].

К типичным морфологическим признакам ПСХ относят сегментарные стенозы вне- и внутрипеченочных протоков и фиброзирующий перихолангит желчных протоков, сочетающийся с лимфоцитарной инфильтрацией. Патогномичным признаком ПСХ считается концентрический перидуктулярный фиброз междольковых желчных протоков – картина «луковой шелухи», который может наблюдаться даже при отсутствии воспалительных изменений (рис. 2) [4, 7, 8, 11]. Концентрический перидуктулярный фиброз выявляется редко, по разным данным в 1/6–1/2 случаев от всех биоптатов больных с ПСХ [18]. Другая характерная гистологическая особенность ПСХ – уменьшение числа междольковых желчных протоков с развитием дуктопении [8].

Изменения, выявляемые в биоптатах печени у большинства пациентов с ПСХ, носят неспецифический характер и даже могут отсутствовать, что затрудняет диагностику [4, 7, 8, 11]. Не существует валидизированной классификации морфологических изменений при ПСХ. В практической деятельности обычно используется классификация J.Ludwig (1989 г.) по стадиям заболевания (табл. 3). Большим недостатком морфологической оценки при ПСХ является то, что стадирование в микропрепарате морфологической картины редко соответствует выраженности поражения печени в целом.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) для диагностики ПСХ малоинформативно. Однако

в рекомендациях EASL (2009 г.) отмечено, что в некоторых случаях УЗИ может выявить утолщение стенки и/или дилатацию желчных протоков/пузыря, а также обнаружить в них конкременты и полипы [8].

#### Фиброколоноскопия

В связи с частым сочетанием ПСХ с ВЗК рекомендациями предусмотрен ряд мер для диагностики сочетанной патологии. EASL (2009 г.), AASLD (2010 г.), ACG (2015 г.), PGA (2015 г.) рекомендуют выполнение фиброколоноскопии (ФКС) с многозональной биопсией (забором не менее 2 образцов из подвздошной и каждого из отделов толстой кишки) пациентам с ПСХ, у которых в анамнезе нет указаний на ВЗК [4, 7, 8, 11]. Кроме того, ACG (2015 г.) и EASL/ESGE (2017 г.) отмечают необходимость выполнения виртуальной хромоэндоскопии для исключения дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. При отсутствии данных за ВЗК по результатам первичного обследования ACG (2015 г.) и EASL/ESGE (2017 г.) рекомендуют последующий контроль ФКС каждые 3–5 лет [4, 5].

#### Фиброгастродуоденоскопия

ACG (2015 г.) рекомендует скрининговую фиброгастродуоденоскопию для выявления варикозно-расширенных вен всем пациентам с ПСХ при прогрессировании заболевания и уровне тромбоцитов  $150 \times 10^3$  /дл и ниже [4].

#### Другие визуализирующие методы диагностики

В последние годы все более широкое использование получает эндоскопическая ультрасонография. Она позволяет детально визуализировать протоки, а также другие структуры гепатобилиарнопанкреатической системы. Однако данная методика не включена в рекомендации гепатологических ассоциаций, хотя в EASL/ESGE (2017 г.) она отмечена как перспективная [5].

Для обобщения изложенного на рис. 3 представлен алгоритм применения визуализирующих исследований при дифференциальной диагностике ПСХ [8].

Подводя итог, отметим, что диагноз ПСХ может быть установлен пациентам с биохимическими маркерами холестаза, типичными данными МРХПГ (и/или ЭРХПГ) при исключении вторичного склерозирующего холангита (см. табл. 1) [7, 8]. При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать особенности клинического течения заболевания, наличие сопутствующих ВЗК, особенности холангиограммы. При подозрении на ПСХ и отсутствии типичных изменений на холангиограмме показано выполнение биопсии печени с морфологическим исследованием биоптатов для исключения ПСХ мелких протоков [4, 7, 8, 11].

## Лечение

### Урсодезоксихолевая кислота

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) улучшает лабораторные показатели пациентов с ПСХ, что было показано в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [19–22] и подтверждено Кохрановским систематическим обзором 8 работ, включавших 592 пациента с ПСХ, которые получали УДХК в различных дозах [23]. Так, K.Lindor и соавт. (1997 г.) показали, что прием УДХК в эффективной для ПБЦ(Х) дозе (13–15 мг/кг в сутки) приводит к снижению лабораторных маркеров холестаза, хотя не было зафиксировано выраженного клинического эффекта [20]. Дальнейшие исследования показали целесообразность применения при ПСХ повышенных доз УДХК. S.Mitchell и соавт. наблюдали у пациентов, получавших УДХК в дозе 20 мг/кг в сутки, улучшение лабораторных маркеров, а также положительную холангиографическую и гистологическую динамику [22]. В исследовании R.Olsson и соавт. (2005 г.) сообщалось не только о биохимическом ответе, но и тенденции к улучшению выживаемости у пациентов с ПСХ, получавших УДХК в дозе 17–23 мг/кг в сутки [21].

Хотя AASLD (2010 г.), EASL (2009 г.), ACG (2015 г.) и PGA (2015 г.) не рекомендуют УДХК для назначения при ПСХ в рутинных случаях, в рекомендациях ведущих ассоциаций указано, что прием УДХК в дозе 15–20 мг/кг в сутки улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры [4, 7, 8, 11]. Во всем мире УДХК является широко используемым препаратом для лечения ПСХ. Описано, что те пациенты с ПСХ, у которых на фоне терапии УДХК наблюдается нормализация лабораторных показателей, имеют лучший прогноз [4]. Кроме того, УДХК рассматривается как потенциально протективный агент против развития ХЦК и колоректального рака (КРР) [4, 7, 8, 11]. Опубликованный в 2013 г. метаанализ 8 исследований по применению УДХК при ПСХ в сочетании с ВЗК показал значительное снижение риска колоректальной неоплазии при приеме УДХК в дозах 8–15 мг/кг в сутки [24]. В рекомендациях EASL (2009 г.) и PGA (2015 г.) отмечено, что использование УДХК для химиопрофилактики КРР при ПСХ может рассматриваться в группах высокого риска (отягощенный семейный анамнез КРР, предыдущие колоректальные новообразования или длительно текущий обширный колит) [7, 8].

Следует предостеречь от применения УДХК в нестандартных высоких дозах. Несмотря на то, что в отдельных работах показано улучшение расчетных показателей выживаемости при приеме УДХК в дозе 30 мг/сут [25], более крупное исследование продемонстрировало ухудшение течения заболевания и выживаемости при назначении дозы 28–30 мг/кг в сутки [26]. Рекомендации ACG (2015 г.), признавая частое назначение УДХК при ПСХ практикующими врачами и наличие описанных случаев эффективного лечения ей пациентов, ограничиваются фразой, что

УДХК не должна назначаться при ПСХ в дозе, превышающей 28 мг/кг в сутки [4].

### Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикостероиды и антиметаболиты (азатиоприн, меркаптопурин, микофенолат мофетил, такролимус и др.) не доказали эффективности в терапии ПСХ. Но они могут быть использованы в лечении ПСХ с признаками АИГ [4, 7, 8, 11]. EASL (2009 г.) подчеркивает, что эта рекомендация выработана на основе эмпирических рассуждений, а не фактических данных [2].

### Антибактериальная терапия

В последние десятилетия активно проводятся исследования эффективности антибиотиков при ПСХ. Получены данные об улучшении клинико-лабораторных показателей и расчетных индексов прогноза при применении длительных многомесячных курсов метронидазола, ванкомицина и миноциклина. В рекомендациях ACG (2015 г.) отмечено, что пероральный прием ванкомицина связан с заметным клиническим, биохимическим улучшением течения ПСХ и может рассматриваться как потенциальный терапевтический агент в лечении заболевания, хотя и требуется проведение дальнейших крупных рандомизированных исследований [4].

### Перспективы базисной терапии

В настоящее время активно обсуждается возможная эффективность при ПСХ моноклональных антител (эрлотиниб, ведолизубам, симтузумаб, антитела к сосудистому адгезивному белку); гомологов желчных кислот (Nor-УДХК, обетихолевая кислота) и других препаратов к ядерным рецепторам; ингибиторов апикального натрийзависимого транспорта желчных кислот; препаратов, влияющих на кишечную микрофлору, и некоторых других лекарственных средств [4]. Однако пока они только проходят клинические исследования и не разрешены к медицинской практике.

Таким образом, в настоящее время не существует доказанной эффективной медикаментозной терапии ПСХ. Наибольшую эффективность из существующих на рынке лекарственных средств показывают УДХК и антибактериальные препараты. Сложность проведения популяционных и рандомизированных исследований по терапии ПСХ определяется редкостью заболевания, изменчивостью, непредсказуемостью его течения и длительностью периода достижения первичной конечной точки (смерти или трансплантации печени).

## Лечение осложнений ПСХ

### Кожный зуд

Европейская, Американская, Российская ассоциации по изучению болезней печени единодушны в выборе препаратов для лечения холестатического кожного зуда: 1-я линия – секвестранты желчных кислот (холестирамин 4 г 4 раза в сутки); 2-я линия – рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут); 3-я линия – пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут); 4-я линия – сертралин (75–100 мг/сут) [7, 8, 11]. Отметим, что препарат 1-й линии холестирамин отсутствует на российском рынке.

В рекомендациях EASL (2009 г.) особо отмечено, что при неэффективности указанных препаратов могут быть использованы экспериментальные методы лечения (к ним относится популярный в Российской Федерации плазмаферез) и может обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени [8]. ACG (2015 г.) также рекомендует при низкой интенсивности зуда использование антигистаминных препаратов и местных форм противозудных препаратов [4].

### **Остеопороз**

При ПСХ с целью профилактики нарушений минеральной плотности костей рекомендуется постоянное применение препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя эффективность их не изучалась в рандомизированных исследованиях. При развитии выраженного остеопороза, а тем более спонтанных переломов, рекомендуются ингибиторы костной резорбции бифосфонаты. При выраженных костных болях может быть эффективно курсовое парентеральное введение глюконата кальция в дозе 15 мг/кг в сутки [7].

### **Дефицит жирорастворимых витаминов**

Профилактика дефицита заключается в полноценном питании и компенсации стеатореи ферментативными препаратами. Назначение витамина D рассматривается прежде всего как профилактика остеопороза [7]. Показания и методы коррекции недостаточности витамина D подробно рассмотрены в отечественных клинических рекомендациях [27]. Пероральное применение витаминов А, Е и К рекомендуется, как правило, при клинически выраженной стеаторее либо при снижении их концентраций в крови. Парентеральные формы витамина К назначаются для профилактики кровотечений (например, при проведении инвазивных процедур на фоне холестаза) [7].

### **Бактериальный холангит**

Во всех рекомендациях по ПСХ отмечена необходимость проведения антибактериальной терапии в ситуациях с высокими рисками развития бактериальных холангитов, однако оптимальные схемы эмпирической антибактериальной терапии не указаны. Дозировка и способ введения препарата подбираются индивидуально, исходя из активности процесса, наличия осложнений (в том числе сепсис), почечной функции пациента. Наиболее высокую эффективность из изучавшихся при данном заболевании антибактериальных средств показали ванкомицин, метронидазол и их комбинации [4]. Для назначения адекватной противомикробной терапии при признаках холангита целесообразно выполнение посева желчи с определением чувствительности к антибиотикам [4, 11]. Продолжительность терапии зависит от наличия признаков холангита и вида возбудителя (при его обнаружении культуральным методом) и составляет от 5 дней до 2–4 нед [4]. AASLD (2010 г.) рекомендует антибактериальную терапию курсами 5–10 дней, а у пациентов с рецидивирующим бактериальным холангитом – использование профилактических долгосрочных курсов антибиотиков [11].

### **Доминирующая стриктура**

Эндоскопическая баллонная дилатация и временное стентирование являются методами выбора для лечения доминирующих стриктур [5, 11]. При проведении баллонной дилатации ESGE/EASL (2017 г.) рекомендует выбирать диаметр баллона по максимальному калибру протока, ограниченного стриктурой. Повторная баллонная дилатация показана, если доминирующая стриктура рассматривается как причина рецидивирования симптомов (зуд, холангит) или значительного нарастания холестаза, а реакция пациента на предыдущие процедуры была удовлетворительной [5].

ESGE/EASL (2017 г.) оставляют вопрос о целесообразности постановки стента на усмотрение эндоскописта, а удаление стентов рекомендуется через 1–2 нед после введения. В большинстве исследований показано, что лучшая выживаемость и снижение рисков по шкале Mayo отмечались в группе пациентов, которым выполнялась баллонная дилатация, а при постановке стента возрастает риск перфорации протока [5].

При неэффективности баллонной дилатации (с и без стентирования) применяется перкутанная холангиография



| Таблица 4. Наблюдение пациентов с ПСХ [4, 5, 7, 8, 11, 16]                                                             |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вид исследования                                                                                                       | Частота проведения исследования                                                                                                                                                                 |
| Лабораторные исследования (клинический анализ крови, маркеры холестаза, цитолиза и функции печени, С-реактивный белок) | 1 раз в 3 мес                                                                                                                                                                                   |
| Трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости                                                                         | 1 раз в 12 мес                                                                                                                                                                                  |
| ФКС                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• При установлении диагноза ПСХ – всем пациентам</li> <li>• Пациентам с ВЗК – 1 раз в 1–2 года</li> <li>• Пациентам без ВЗК – 1 раз в 3–5 лет</li> </ul> |
| МРХПГ                                                                                                                  | 1 раз в 1–2 года (в зависимости от течения заболевания)                                                                                                                                         |
| ЭРХПГ                                                                                                                  | При подозрении на ХЦК, потребности в лечебно-диагностических мероприятиях                                                                                                                       |
| Рентгеновская денситометрия костей осевого скелета                                                                     | Каждые 2–4 года                                                                                                                                                                                 |
| Определение сывороточного уровня жирорастворимых витаминов                                                             | При прогрессирующем течении заболевания, желтухе                                                                                                                                                |
| Онкомаркер СА 19-9                                                                                                     | 1 раз в 6–12 мес                                                                                                                                                                                |

со стентированием или без него [5, 11]. Хирургическое лечение внепеченочных стриктур в последние годы используется редко, прежде всего потому что операции в непосредственной близости от ворот печени могут гипотетически помешать при последующей трансплантации печени. Холангиоэнтеростомия и резекция стриктурированного протока применяются только в случае неэффективности эндоскопических методик [11].

### Профилактика и выявление онкологических осложнений

При эндоскопическом/хирургическом вмешательстве по поводу доминирующей стриктуры обязательно всем пациентам должна быть взята браш-биопсия для исключения ХЦК. При выявлении доминирующей стриктуры по данным МРХПГ показано выполнение ЭРХПГ с биопсией протоков и морфологическим исследованием биоптатов [4, 7, 8, 11]. EASL/ESGE (2017 г.) рекомендуют проведение комплекса обследований с целью исключения ХЦК всем пациентам с нарастанием холестаза, потерей массы тела, повышением уровня сывороточного СА 19-9 и/или появлением или прогрессированием доминирующей стриктуры [5].

СА 19-9 является относительно специфичным, но крайне нечувствительным маркером, в связи с чем имеет ограниченную диагностическую ценность [4, 5]. ACG (2015 г.) рекомендует определение онкомаркера СА 19-9 при подозрении на развитие ХЦК [4]. ESGE/EASL (2017 г.) не рекомендуют определение СА 19-9 в качестве скрининга ХЦК [5].

Полипы желчного пузыря размерами 8 мм и более согласно рекомендациям ACG (2015 г.) являются показанием к плановой холецистэктомии в связи с высоким риском малигнизации [4].

Наличие у пациента с ПСХ сопутствующего поражения кишечника предполагает еще более тщательный подход к ранней профилактике малигнизаций. ESGE/EASL (2017 г.) рекомендуют эндоскопическую резекцию с морфологическим исследованием всех полипов толстой кишки, а при выявлении дисплазии слизистой оболочки кишечника высокой степени или невозможности полного иссечения образования – выполнение проктокоlectомии. При дисплазии низкой степени, подтвержденной 2 морфологами, показано выполнение через 3 мес ФКС с виртуальной хромоэндоскопией [5].

### Хирургические методы лечения ПСХ

Трансплантация печени является наиболее эффективным методом лечения ПСХ [4, 7, 8, 11]. Пятилетняя актуальная выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет 75–86%, а 10-летняя – около 70%. Однако рецидив ПСХ в трансплантате регистрируется у 20–25%

пациентов [4, 11]. Показаниями к трансплантации согласно рекомендациям AASLD (2010 г.) являются: декомпенсация цирроза печени, рецидивирующие бактериальные холангиты, неконтролируемый кожный зуд, развитие ХЦК [11]. В рекомендациях ACG (2015 г.) показания к трансплантации печени уточняются. Ими являются перенесенные холангиты с 2 и более эпизодами бактериемии либо 1 и более эпизодом сепсиса; ХЦК с сужением протока менее 3 мм в диаметре, без доказанного метастазирования; неконтролируемый зуд [4].

Для определения времени проведения трансплантации печени больных с ПСХ ACG (2015 г.) рекомендует использование показателя MELD (Model for End-stage Liver Disease), широко использовавшегося трансплантологами всего мира вне зависимости от этиологии терминальной стадии заболевания печени для определения очередности в листе ожидания. Трансплантация печени при ПСХ показана пациентам с MELD > 14 [4]. Несмотря на то, что для ПСХ были разработаны специфические прогностические индексы, позволяющие более точно предсказать выживаемость без трансплантации [28, 29], они не получили распространения в клинической практике. Отметим, что в 2016 г. опубликован обновленный вариант классификации MELD-Na Score (2016 г.), который учитывает уровень сывороточного натрия и используется в настоящее время в трансплантологии [30].

### Долгосрочное ведение пациентов

ПСХ требует постоянного динамического наблюдения в связи с быстрым прогрессированием и высоким риском осложнений. Десятилетняя выживаемость пациентов с ПСХ составляет 65%, а средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза примерно 25 лет, при этом отмечаются значительные индивидуальные вариации [4, 5, 7, 8, 11, 16].

Согласно существующим рекомендациям, у всех пациентов с ПСХ требуется контроль лабораторных показателей каждые 2–4 мес, а инструментальных исследований – 1–2 раза в год в зависимости от течения ПСХ и наличия сочетанных заболеваний (табл. 4) [4, 5, 7, 8, 11, 16].

### Собственный опыт диагностики и эффективного лечения УДХК (Урдокса®) пациента с ПСХ

Пациент С., 35 лет, инженер. Наблюдается нами с ноября 2013 г., когда в плановом порядке пришел на амбулаторный прием с жалобами на выраженный кожный зуд (7 баллов по визуально-аналоговой шкале), общую слабость, утомляемость, послабление стула до 3–4 раз в сутки, 6-й тип по Бристольской шкале форм кала (1997 г.), без патологических примесей.

Считает себя больным с 2009 г., когда впервые появились общая слабость, утомляемость. За медицинской по-

мощью не обращался, терапию не получал. Ухудшение самочувствия с августа 2011 г., когда отметил нарастание общей слабости, утомляемости, возникновение кожного зуда, учащение и изменение консистенции стула. Самостоятельно принимал антигистаминные препараты, сорбенты, пробиотики без выраженного клинического эффекта. Впервые обратился к гастроэнтерологу в 2013 г.

При объективном обследовании отмечались множественные эскориации на коже тела, других физикальных изменений выявлено не было.

По данным проведенного обследования выявлено повышение активности аспаратаминотрансферазы до 2×ВПН (×ВПН – кратность верхней границе референтных значений, ВПН<45 ЕД/л), аланинаминотрансферазы до 3×ВПН (ВПН<41 ЕД/л), ЩФ до 12×ВПН (ВПН<150 ЕД/л), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) до 10×ВПН (ВПН<50 ЕД/л). Показатели гемограммы, С-реактивного белка, содержание в сыворотке общего и прямого билирубина, общего белка, белковых фракций, ферритина, церулоплазмينا, меди, уровень международного нормализованного отношения, процент насыщения трансферрина, а также медь суточной мочи – соответствовали референтным значениям. Фекальный кальпротектин повышен до 308 мкг/г (ВПН<50 мкг/г). Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HBc Ab-суммарные, анти-HCV Ab) не выявлены. Реакцией непрямой иммунофлюоресценции обнаружены pANCA в титре 1:160, антинуклеарные, антигладкомышечные и АМА не обнаружены.

Ультразвуковых признаков патологических изменений со стороны печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и селезенки не было выявлено. Ультразвуковая доплерография системы портальной вены показала отсутствие изменений скоростных параметров кровотока.

Согласно существующим рекомендациям по диагностике холестатических заболеваний пациенту С. была выполнена МРХПГ [4, 7, 8, 11]. Выявлены специфические для ПСХ холангиографические признаки: в проекциях обеих долей печени визуализированы диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных внутрипеченочных протоков. Холедох неравномерного диаметра с участками сужения до 2 мм в проксимальном отделе. Другие внепеченочные протоки без особенностей. Холангиографические изменения по Амстердамской классификации (2010 г): внутрипеченочные протоки – I стадия, внепеченочные протоки – II стадия.

Учитывая клинические и анамнестические данные, результаты лабораторного и инструментального исследования, был установлен диагноз: ПСХ [K83.0].

В связи с наличием клинических и лабораторных (уровень кальпротектина) признаков колита у пациента с ПСХ было выдвинуто предположение о наличии сочетанной патологии – ВЗК. Пациенту выполнена ФКС, выявлены «резкая отечность, гиперемия, множественные эрозии слизистой оболочки подвздошной, толстой кишки от купола слепой до середины восходящей. Слизистая оболочка от дистальной половины восходящей ободочной до прямой кишки бледно-розовая, незначительно отечная с единичными мелкими эрозиями. Эндоскопический индекс активности ЯК (UCEIS) – 5». Данная эндоскопическая картина в целом соответствовала ВЗК, но типичных признаков, позволяющих произвести дифференциальную диагностику между ЯК и БК, выявлено не было. Морфологическое исследование выявило неспецифические признаки воспаления слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, также не позволившие произвести дифференциальную диагностику между ЯК и БК.

Таким образом, проведенное комплексное клинко-лабораторно-инструментальное обследование позволило установить диагнозы:

1. ПСХ [K83.0].

2. ВЗК. Неклассифицированный илеоколит, легкое течение, низкая системная активность [K52.9].

При назначении базисной терапии ПСХ мы столкнулись с трудностью выбора препарата УДХК. Возникшая необходимость в импортозамещении определяет потребность в применении наиболее качественных отечественных форм УДХК. Но, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект. Нами был выбран препарат Урдокса®, демонстрирующий аналогичные референтному препарату УДХК характеристики при инфракрасной спектроскопии, а также использовавшийся в достаточном числе клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при разных заболеваниях [31, 32]. В частности, имеются позитивные данные клинических исследований по применению Урдоксы при большом спектре нозологических форм: от билиарного сладжа до хронических гепатитов [33, 34]. Авторы также обладают большим положительным клиническим опытом применения Урдоксы при таких заболеваниях, как желчнокаменная болезнь и первичный билиарный цирроз (холангит).

Пациенту были назначены УДХК (Урдокса®) 1250 мг/сут (15 мг на 1 кг массы тела), препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – месалазин 3 г/сут.

На фоне проводимой в течение 3 мес терапии отмечались достижение клинической и эндоскопической ремиссии илеоколита, уменьшение выраженности кожного зуда до 2 баллов, снижение активности маркеров холестаза: ЩФ – 3×ВПН, ГГТ – 4×ВПН, нормализация уровня трансаминаз.

Учитывая отчетливую положительную динамику, было решено продолжить терапию УДХК (Урдокса®), 5-АСК (месалазин) в прежних дозировках. Лабораторные маркеры холестаза (ЩФ, ГГТ) нормализовались в течение 6 мес от начала приема УДХК. Пациент динамически наблюдается на протяжении 4 лет (по настоящее время) с проведением лабораторных и инструментальных исследований согласно приведенным рекомендациям гастроэнтерологических ассоциаций (см. табл. 4), получает указанные препараты в прежних дозах. Сохраняется клинко-эндоскопическая ремиссия ВЗК. Кожный зуд не беспокоит. Отсутствуют признаки прогрессии стриктурирующего процесса по данным МРХПГ.

## Заключение

На сегодняшний день остается больше нерешенных вопросов, чем ответов в понимании ПСХ. В то же время достигнуты определенные успехи в разработке алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ПСХ, которые должны быть известны врачам разных специальностей. Несмотря на то, что не существует доказанной эффективной медикаментозной терапии ПСХ, УДХК в дозировке 15–20 мг/кг в сутки, по-видимому, улучшает лабораторные показатели и снижает риски малигнизации у части больных.

## Литература/References

- Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG. Impact of inflammatory bowel disease on post-cholecystectomy complications and hospitalization costs: a Nationwide Inpatient Sample study. *J Crohns Colitis* 2013; 7 (5): 164–70.
- Ngu JH, Geary RB, Wright AJ et al. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (12): 1092–7.
- Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56 (5): 1181–8.
- Keith D, Lindor MD, Kris V et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2015; 110 (5): 646–59.
- European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gas-

- trointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol* 2017; 66 (6): 1265–81.
6. Lunder AK, Hov JR, Borthne A et al. Prevalence of sclerosing cholangitis, detected by magnetic resonance cholangiography, in patients with longterm inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016; 151: 660–9, e4.
  7. Ивашкин В.Т., Широкова В.Т., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 2: 41–57. / Ivashkin V.T., Shirokova V.T., Maevskaia M.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni po diagnostike i lecheniiu kholestaza. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 2: 41–57. [in Russian]
  8. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51 (2): 237–67.
  9. Ang TL, Tischendorf J, Hecker H et al. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (8): 908–13.
  10. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1061–6.
  11. Chapman R, Fevery J, Kallo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2010; 51 (2): 660–8.
  12. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2011; 54 (2): 374–85.
  13. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587–99.
  14. Karlsen TH, Franke A, Melum E et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1102–11.
  15. Melum E, Franke A, Schramm C et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet*. 2011; 43: 17–9.
  16. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10 (3): 239–54.
  17. Meagher S, Yusoff I, Kennedy W et al. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (MRCP and ERCP) in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 222–8.
  18. Райхельсон К.Л., Карев В.Е., Марченко Н.В. и др. Морфологическая дифференциальная диагностика аутоиммунных заболеваний печени в клинической практике. Профилактика и клин. медицина. 2013; 2 (47): 43–9. / Raikhel'son K.L., Karev V.E., Marchenko N.V. i dr. Morfologicheskaya differentsial'naya diagnostika autoimmunnykh zabolevanii pecheni v klinicheskoi praktike. *Profilakt. i klin. meditsina*. 2013; 2 (47): 43–9. [in Russian]
  19. Van Hoogstraten HJ, Wolfhagen FH, van de Meeberg PC et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses. *J Hepatol* 1998; 29 (3): 417–23.
  20. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis–Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691–5.
  21. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464–72.
  22. Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900–7.
  23. Poropat G, Giljaca V, Stimac D et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19 (1): CD003626. DOI: 10.1002/14651858. CD003626.pub2.
  24. Hansen JD, Kumar S, Lo WK et al. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 (11): 3079–87.
  25. Cullen SN, Rust C, Fleming K et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008; 48 (5): 792–800.
  26. Lindor KD, Enders FB, Schmol JA et al. Randomized, double-blind controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008; 48: 378A.
  27. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84. / Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaia Zh.E. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (4): 60–84. [in Russian]
  28. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology*. 1992; 103 (6): 1893–901.
  29. Farrant JM. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100 (6): 1710–7.
  30. OPTN/UNOS Liver and Intestinal Organ Transplantation Committee. Redesigning liver distribution to reduce variation in access to liver transplantation. [February 8, 2016].
  31. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. Доктор.ру. 2015; 12 (113): 50–6. / Raikhel'son K.L., Prashnova M.K. Ursodesoxiholevaia kislota: sushchestvuiushchie rekomendatsii i perspektivy primeneniia. *Doktor.ru*. 2015; 12 (113): 50–6. [in Russian]
  32. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. Терапевт. 2012; 7: 23–32. / Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Ursodesoxiholevaia kislota vchera i segodnia. *Terapevt*. 2012; 7: 23–32. [in Russian]
  33. Багисшева Н.В., Трухан Д.И., Гришечкина И.А. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при билиарном сладже у женщин. Современные наукоемкие технологии. 2014; 12 (1): 98–9. / Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Effektivnost' ursodesoxiholevoi kisloty pri biliarnom sladzhe u zhenshchin. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2014; 12 (1): 98–9. [in Russian]
  34. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты («Урдокса») в комплексной терапии хронического вирусного гепатита. Журн. инфектологии. 2011; 3 (3): 42–5. / Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Dunayeva N.V. Opyt primeneniia ursodesoxiholevoi kisloty ("Urdoksa") v kompleksnoi terapii khronicheskogo virusnogo gepatita. *Zhurn. infekologii*. 2011; 3 (3): 42–5. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Райхельсон Карина Леонидовна** – д-р мед. наук, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: kraikhelson@mail.ru

**Пазенко Екатерина Владимировна** – мл. науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: kabo@rambler.ru

**Марченко Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dr.marchenko@gmail.com.



