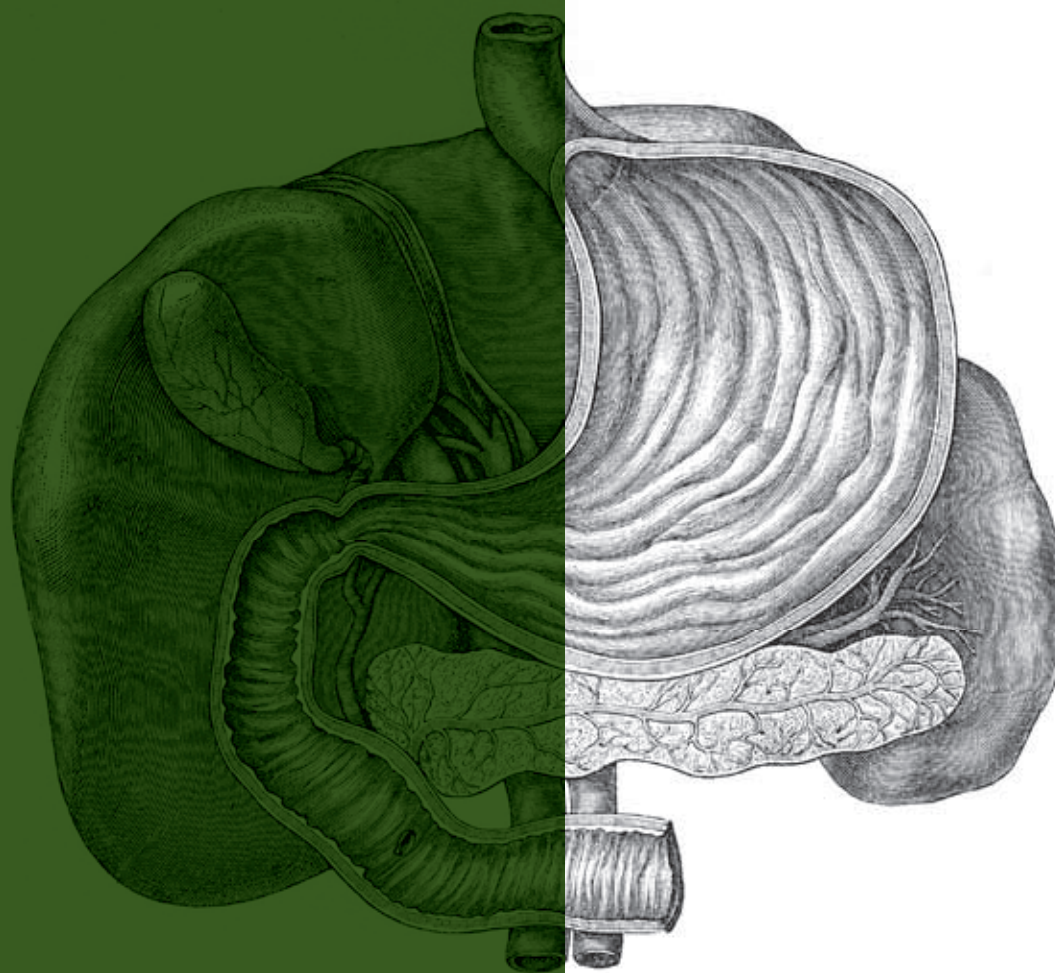


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

гастроэнтерология, 2017



№

16

Спецвыпуск
«Гепатология»



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Санкт-Петербург,
«Park Inn by Radisson Прибалтийская»
23-25 ИЮНЯ 2017

III ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



БЕЛЫЕ НОЧИ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Рак молочной железы
- Колоректальный рак
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Детская онкология
- Торакальная онкология
- Лечение меланомы
- Современные подходы к лекарственному лечению злокачественных опухолей
- Скрининг и профилактика онкологических заболеваний



AOR | Association
of Oncologists
of Russia

ASSOCIATION OF ONCOLOGISTS
OF THE NORTHWESTERN
FEDERAL DISTRICT

ФГБУ НИИ
ОНКОЛОГИИ
им. Н.П.Петрова
«Националь-Прост»

SAINT PETERSBURG
CANCER RESEARCH SOCIETY

35
years
European
School
of
Oncology
ESSO

ENDORSED BY
ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

Организаторы

Рекомендовано ESO

При участии
международной
организации

реклама

WWW.FORUM-ONCO.RU

Контакты: Ульяна Шапошникова, e-mail: onooforum2017@ctogroup.ru, телефон +7 (495) 646-01-55, доб. 143



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

9–11 октября 2017 г.

**Москва, РАНХиГС, просп. Вернадского, д. 84
(ст. м. «Юго-Западная»)**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей объединенной российской гастроэнтерологической недели.

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные эксперты.

В рамках Двадцать третьей объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих аналогичных мероприятиях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология». Лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы РГА и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет открыта выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

С 6 по 8 октября 2017 г. состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru , www.liver.ru

Научное общество гастроэнтерологов России
Российская академия наук
Министерство здравоохранения России
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова

XIX

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2017»

15 – 17 МАЯ 2017 ГОДА

Конгресс-центр «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»



📍 Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

🌐 www.gastroforum.ru

ОРГКОМИТЕТ



+7 (812) 644-53-44



gastroforum@list.ru



Гастроэнтерология
Санкт-Петербурга

Эффективная
фармакотерапия. 16/2017.
Гастроэнтерология.
Спецвыпуск «Гепатология»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,

И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Ю.В. ВАСИЛЬЕВ,

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 20 000 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedf.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedf.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

Е.А. АГЕЕВА, С.А. АЛЕКСЕЕНКО

Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии

6

Клиническая эффективность

Н.Б. ВОЛОШИНА

Опыт применения безинтерферонового режима терапии «паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир» у пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С в городе Новосибирске

10

П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, В.Г. РАДЧЕНКО

Роль митохондриальной цитопатии при стеатозе у больных неалкогольной жировой болезнью печени

16

Лекции для врачей

Л.К. ПАЛЬГОВА

Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг

26

Обзор

Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, Е.В. ПАРЦВАНИЯ-ВИНОГРАДОВА
Использование ребамипида в рамках комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: систематизация данных литературы

34

Effective Pharmacotherapy. 2017.
Issue 16. Gastroenterology.
Special Issue 'Hepatology'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- Ye.A. AGEYEVA, S.A. ALEKSEYENKO
Use of Oral L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) in the Treatment
of Hyperammonemia in Patients with Chronic Liver Disease
in the Pre-Cirrhotic Stage 6

Clinical Efficacy

- N.B. VOLOSHINA
Experience of Using Interferon-Free Therapeutic Regimen
'Paritaprevirum/Ritonavirum + Ombitasvirum + Dasabuvirum' in Patients
with Genotype 1 Chronic Hepatitis C in the City of Novosibirsk 10
- P.V. SELIVERSTOV, V.G. RADCHENKO
A Role of Mitochondrial Cytopathy during Steatosis in Patients
with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 16

Clinical Lectures

- L.K. PALGOVA
Risk Groups for the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:
to Whom and How to Conduct Screening 26

Review

- D.N. ANDREYEV, D.T. DICHEVA, Ye.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA
Rebamipide in a Combination Therapy of *Helicobacter pylori*-Associated
Gastroduodenal Ulcer: Systematized Published Data 34



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ГЕПАТОЛОГИИ РГА

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ НА 2017 г.

Мероприятие	Даты проведения	Место проведения
XXIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2017. Как сохранить жизнь больным с патологией поджелудочной железы» 350–450 участников	8 июня	Москва
102 Всероссийская летняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА 350 участников	23–24 июня	Сочи
XXIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Пищевод 2017. Нейрогастроэнтерология, моторика, канцерпревенция» 400–450 участников	14 сентября	Москва
103 выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология 300 участников	22 сентября	Ялта
104 осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА 1000 участников	6–8 октября	Москва, «Рэдиссон Славянская»
XXIII Объединенная российская гастроэнтерологическая неделя 4000–4500 участников	9–11 октября	Москва
105 выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология 300 участников	16 ноября	Новосибирск
XXV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2017. Воспаление, моторика, микробиом» 350–450 участников	Декабрь	Москва
106 выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. Общая гастроэнтерология 300 участников	14 декабря	Тула

КОНТАКТЫ:

Остроумов Александр Сергеевич

моб.: +7 910 460 0228; e-mail: fin.fin@ru.net, ostroumov.a.s@mail.ru

Курбацкий Илья Сергеевич

моб.: +7 926 066 7867; e-mail: ikurb@yandex.ru



¹ Городская
клиническая
поликлиника № 3
Минздрава
Хабаровского края

² Дальневосточный
государственный
медицинский
университет
Минздрава России

Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии

Е.А. Агеева¹, С.А. Алексеенко²

Адрес для переписки: Елена Афанасьевна Агеева, ageevae2004@yandex.ru

Цель – оценить эффективность пероральной формы LOLA при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы. Обследованы 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с гипераммониемией, 1–2-й стадией фиброза. Первый курс лечения LOLA в суточной дозе 9 г продолжался четыре недели. Концентрацию ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом до и после первого курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев. Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией проводили второй курс лечения LOLA в суточной дозе 9 г по десять дней каждого месяца в течение трех месяцев с контролем уровня аммиака в крови через три месяца от начала лечения.

Результаты. У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил $24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л, у 37 пациентов с гипераммониемией исходно был повышен до $56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л ($p_1 < 0,01$). После первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$). Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранялся в пределах нормы у 25 пациентов. У 12 (32,4%) больных выявлена гипераммониемия – $46,2 \pm 2,4$ мкмоль/л. При контрольном определении через три месяца от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л ($p_4 < 0,001$).

Выводы. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, у 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии. Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения эффективно снижает уровень аммиака в крови.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат

Введение

Центральная роль в метаболизме аммиака принадлежит печени. У пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко отмечается гипераммониемия в отсутствие клинических признаков печеночной энцефалопатии [1]. Получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на

звездчатые клетки печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [2]. Пероральная форма LOLA снижает уровень аммиака в крови [3–9].

Целью данной работы стала оценка эффективности пероральной формы LOLA при гипераммониемии у больных хроническими заболева-

ниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы исследования

Нами были обследованы 37 пациентов (11 мужчин и 26 женщин, средний возраст $42,5 \pm 6,8$ года) с хроническими заболеваниями печени (16 больных – с хроническим вирусным гепатитом С, 21 – с жи-



ровой болезнью печени) с гипераммониемией, минимальной степенью активности, I или II стадией фиброза (по данным эластометрии), находившихся на лечении в поликлинике № 3 г. Хабаровска. Длительность первого курса лечения LOLA в дозе 3 г перорально три раза в сутки составила четыре недели. Концентрацию ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом (BIOLABO REAGENTS, Франция) (норма 11–35 мкмоль/л) до и после курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев, у которых определяли уровень аммиака в крови.

Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией провели второй курс лечения LOLA в дозе 3 г перорально три раза в сутки по десять дней каждого месяца в течение трех месяцев. Контрольное определение уровня аммиака в крови проводили через три месяца от начала второго курса лечения LOLA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Biostat-2000. Достоверность разности двух средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. В случае повторных измерений использовали парный критерий. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($\bar{x} \pm m\bar{x}$).

Результаты исследования и их обсуждение

У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил $24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л (в пределах нормы). У 37 пациентов с гипераммониемией он был исходно повышен до $56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л (различия показателей аммониемии между группами статистически достоверны, $p_1 < 0,01$). После четырехнедельного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у 37 пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$) (рис. 1).

Полученные результаты подтверждают возможность развития гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, что согласуется с данными других авторов [10, 11].

Подтверждена эффективность пероральной формы LOLA 3 г три раза в день в течение четырех недель.

Через шесть месяцев после проведенного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранился в пределах нормы у 25 пациентов. У 12 (32,4%) больных выявлена гипераммониемия – $46,2 \pm 2,4$ мкмоль/л.

Гипераммониемия является ведущим фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии и, возможно, существенным фактором прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени, исходя из полученных экспериментальных данных британских ученых [6, 9]. 12 больным с вновь выявленной гипераммониемией был проведен второй курс лечения LOLA в дозе 3 г перорально три раза в сутки по десять дней каждого месяца в течение трех месяцев.

При контрольном определении через три месяца от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л ($p_4 < 0,001$) (рис. 2). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [8].

Таким образом, применение гипотаммониемических средств (LOLA) при хронических заболеваниях печени получает новое обоснование. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения раннего выявления гипераммониемии, контроля уровня аммиака в крови в динамике и коррекции гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA с целью предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени.

Выводы

1. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.
2. Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения (в течение четырех недель и по десять дней каждого месяца в течение

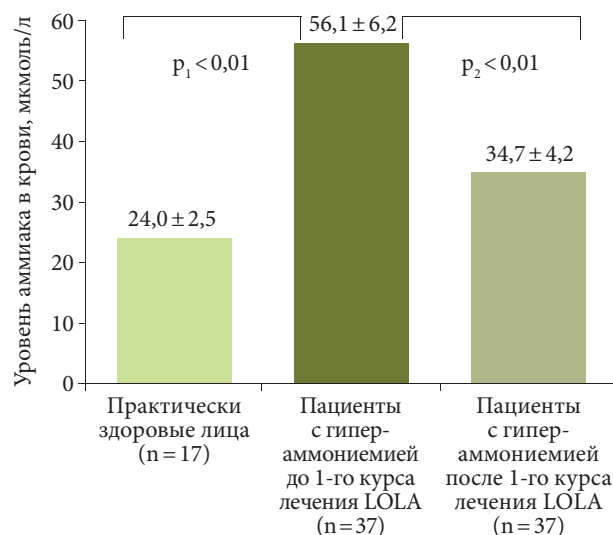


Рис. 1. Уровень аммиака в крови: первый курс лечения LOLA

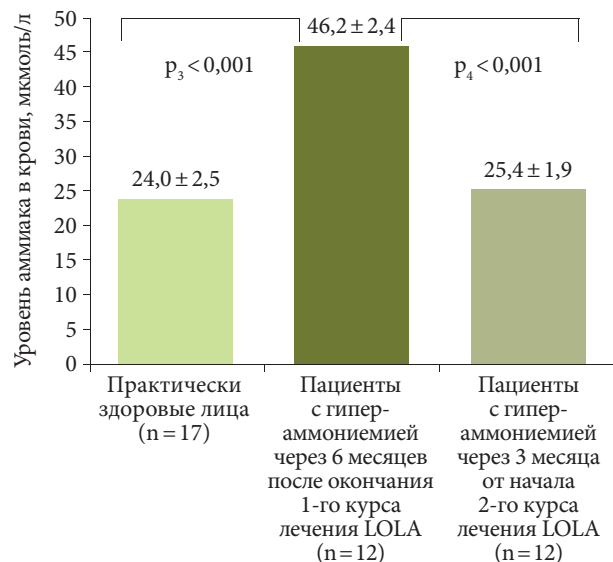


Рис. 2. Уровень аммиака в крови: контрольное определение

трех месяцев) эффективно снижает уровень аммиака в крови.

3. У 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии.

4. Раннее выявление гипераммониемии, контроль уровня аммиака в крови в динамике и коррекция уровня гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA представляют интерес для дальнейшего изучения возможности предупреждения портальной гипертензии и фиброза печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии. ●



Литература

1. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 114. № 3. P. 188–193.
2. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 4. P. 823–833.
3. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // *Hepatology.* 2014. Vol. 60. № 2. P. 715–735.
4. Бацков С.С., Сухонос Ю.А. Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитина L-аспартат» // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015. № 1. С. 37–41.
5. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013. № 2. С. 41–49.
6. Шульпекова Ю.О., Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Опыт применения препарата «Гепа-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005. № 6. С. 17–23.
7. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study // *Clin. Drug Investig.* 2011. Vol. 31. № 4. P. 213–220.
8. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28. № 5. P. 856–864.
9. Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
10. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мацевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР») // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013. № 5. С. 3–8.
11. Буеверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012. № 6. С. 3–10.

Use of Oral L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) in the Treatment of Hyperammonemia in Patients with Chronic Liver Disease in the Pre-Cirrhotic Stage

Ye.A. Ageyeva¹, S.A. Alekseyenko²¹ City clinical polyclinic № 3 of the Ministry of Health of Khabarovsk Region² Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Yelena Afanasyevna Ageyeva, ageevae2004@yandex.ru

Study objective – to evaluate the efficacy of oral LOLA in the treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease in the pre-cirrhotic stage.

Material and methods. 37 patients with chronic liver disease with hyperammonemia and stage 1–2 hepatic fibrosis were studied. The first course of treatment with LOLA at a daily dose of 9 g lasted for 4 weeks. The concentration of ammonium ions in the venous blood was determined by enzymatic method before and after the first course of treatment. 17 apparently healthy volunteers were included in the experimental group. In 6 months after the first course of treatment with LOLA, all 37 patients were studied for serum ammonia levels. The second course of treatment with LOLA was conducted for the patients with newly detected hyperammonemia at the daily dose of 9 g for 10 days of each month during a period of 3 months with monitoring of serum ammonia levels in 3 months from the beginning of treatment.

Results. Serum ammonia levels in 17 apparently healthy volunteers were $24.0 \pm 2.5 \mu\text{mol/l}$, while serum ammonia levels in 37 patients with hyperammonemia were elevated to $56.1 \pm 6.2 \mu\text{mol/l}$ ($p_1 < 0.01$) at the baseline. After the first course of treatment with LOLA, serum ammonia levels decreased to $34.7 \pm 4.2 \mu\text{mol/l}$ ($p_2 < 0.01$). In 6 months after the first course of treatment with LOLA, serum ammonia levels remained within normal limits in 25 patients. 12 (32.4%) patients had hyperammonemia – $46.2 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}$, according to the control test in 3 months from the beginning of the second course of treatment with LOLA, serum ammonia levels lowered to $25.4 \pm 1.9 \mu\text{mol/l}$ ($p_4 < 0.001$).

Conclusions. Hyperammonemia occurs in patients with chronic liver disease in the pre-cirrhotic stage; in 32.4% of patients, relapsing episodes of hyperammonemia were observed. Oral LOLA in different variants of the course therapy effectively lowers serum ammonia levels.

Key words: chronic liver disease, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИ НАЖБП ПОВЫШЕН УРОВЕНЬ АММИАКА*.

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ
И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**.



Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

- 1 ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)
- 2 ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
ЭНЕРГИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ
- 3 ВКЛЮЧАЕТ**
РАБОТУ ПЕЧЕНИ
- 4 УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



**ПОКАЗАН
ПРИ СТЕАТОЗАХ
И СТЕАТОГЕПАТИТАХ.
БЫСТРОЕ ДЕЙСТВИЕ.
КОРОТКИЙ КУРС.**

WWW.HEPA-MERZ.RU

РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.
Рег. удостоверение в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко
«Опыт применения пероральной формы
препарата «L-орнитин-L-аспартат» при
гипераммониемии у больных с хроничес-
кими заболеваниями печени на доцирро-
тической стадии»

**R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology
2016 vol.64 p.823-833.



Опыт применения безинтерферонового режима терапии «паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир» у пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С в городе Новосибирске

Н.Б. Волошина

Адрес для переписки: Наталья Борисовна Волошина, navo@ngs.ru

В статье проанализированы результаты 12-недельной 3D-терапии – комбинации омбитасвира, паритапревира/ритонавира и дасабувира у 21 пациента с 1-м генотипом хронического гепатита С. Продемонстрированы высокая эффективность и безопасность комбинированного препарата, не зависящие от уровня фиброза и вирусемии, а также наличия сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: хронический гепатит С, 3D-терапия, Викейра Пак

В последние годы в терапии больных хроническим гепатитом С (ХГС) произошли революционные изменения. Это обусловлено прежде всего появлением новых высокоэффективных и безопасных безинтерфероновых схем терапии, предусматривающих применение препаратов прямого противовирусного действия. Однако, учитывая высокую распространенность заболевания и отсутствие вакцинации против гепатита С, инфекция, вызванная вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus – HCV), остается одной из актуальных проблем общественного здравоохранения [1–3]. Как известно, в мире количество инфицированных гепатитом С (около 180 млн человек) в десять раз превышает количество инфицированных ВИЧ [4]. Поскольку HCV-инфекция характеризуется длительным бессимптомным течением, можно предположить, что эти цифры не

соответствуют истинным и количество инфицированных намного больше.

ХГС остается основной причиной развития цирроза печени и наиболее частой причиной трансплантации печени в терминальной стадии заболевания [5]. В 2012 г. в мире было проведено 24 000 ортотопических трансплантаций печени. В большинстве случаев декомпенсированный цирроз печени был обусловлен ХГС.

Две трети пациентов, инфицированных гепатитом С, являются жителями Восточной Европы и Центральной Азии. Об этом свидетельствуют результаты эпидемиологического исследования польских ученых, опубликованные в 2016 г. [6]. Согласно данным М. Rosinska и соавт., в 2014 г. в Польше зарегистрировано 3076 новых пациентов с HCV-инфекцией, то есть заболеваемость составила 7,99 случая на

100 000 населения. Таким образом, рост заболеваемости составил 14% по сравнению с 2008 г. и 34% по сравнению с 2012 г.

Аналогичные результаты получены молдавскими учеными в ходе эпидемиологического анализа заболеваемости гепатитом С в республике [7]. Учитывая географическую близость Польши, Молдовы и России, можно предположить наличие подобной ситуации и в Российской Федерации.

Более глубокое понимание патофизиологии ХГС в последние годы способствовало повышению эффективности терапии заболевания. Ежегодно Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Американским обществом по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD), Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению болезней печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL) в клинические рекомендации включаются новые схемы лечения ХГС, проверенные с позиций доказательной медицины [1, 8]. В рекомендациях EASL, принятых в сентябре 2016 г., предусмотрены только безинтерфероновые схемы с доказанной эффективностью и безопасностью. Рекомендации содержат и новые по сравнению с руководством EASL 2015 г. схемы, вклю-



чающие софосбувир и велпатасвир (в одной таблетке) для всех генотипов и grazoprevир и элбасвир – для 1-го и 4-го генотипов.

В настоящее время актуальной остается схема терапии пациентов с 1-м генотипом ХГС как без цирроза, так и с компенсированным циррозом печени, включающая паритапревир (ингибитор протеазы NS3–4A), бустированный ритонавиром, совместно с омбитасвиром (ингибитор NS5A) и дасабувиром (ингибитор неядерной HCV РНК-зависимой РНК-полимеразы) (фармацевтическая компания AbbVie). Эта схема, получившая название 3D-терапии, зарегистрирована под торговым названием Викеира Пак. Доказательная база 3D-терапии основана на результатах клинических исследований III фазы SAPPHIRE-1, SAPPHIRE-2, PEARL-2, PEARL-3, PEARL-4, MALACHITE-1, MALACHITE-2, TURQUOISE-1 и TURQUOISE-2.

В 2016 г. были внесены изменения в рекомендации EASL по применению терапии препаратом Викеира Пак у пациентов с ХГС. Препарат Викеира Пак рекомендован для лечения больных гепатитом С 1-го генотипа без цирроза и с компенсированным циррозом печени на протяжении 12 недель. Однако при генотипе 1b и отсутствии цирроза печени так называемым «наивным» пациентам (не получавшим ранее противовирусной терапии) рекомендована восьминедельная терапия без рибавирина. При наличии стадии фиброза F3 по шкале METAVIR восьминедельная терапия применяется с осторожностью. Данные рекомендации основаны на результатах исследования GARNET, в котором стойкий вирусологический ответ (СВО₁₂) зарегистрирован у 97% пациентов с генотипом 1b ХГС, с F0–1 по шкале METAVIR у 161 из 166 пациентов, принимавших участие в исследовании. Из 15 пациентов с F3 по шкале METAVIR двое не достигли СВО.

При генотипе 1a вирусного гепатита С нецирротической стадии рекомендована 12-недельная 3D-терапия совместно с рибавирином, дозированным исходя из веса пациента. У больных гепатитом С генотипа 1a

с компенсированным циррозом печени терапия препаратом Викеира Пак должна продолжаться 24 недели совместно с рибавирином, дозированным исходя из веса пациента [1].

В настоящее время появляются данные об использовании 3D-терапии в реальной клинической практике. Интерес представляет исследование испанских гепатологов, результаты которого были опубликованы в 2016 г. [9]. В ретроспективном многоцентровом национальном исследовании оценивали безопасность и эффективность терапии «омбитасвир/паритапревир/ритонавир+дасабувир» (OBV/PTV/r + DSV) у 291 пациента с ХГС генотипов 1 и 4, включенного в программу раннего доступа. Продемонстрированы высокая эффективность и хороший профиль безопасности данной схемы терапии. Благодаря многофакторному анализу удалось установить факторы, ассоциированные с уменьшенной вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). К этим факторам относятся базовое повышение уровня билирубина, снижение уровня альбумина сыворотки крови и декомпенсированный цирроз печени.

Кроме того, опубликованы результаты применения комбинации OBV/PTV/r + DSV у особых групп пациентов с HCV в условиях реальной клинической практики, например у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) IV–V стадий [10]. В ретроспективном исследовании в девяти испанских центрах анализировали безопасность и эффективность терапии комбинацией OBV/PTV/r + DSV у 46 больных ХГС. У десяти из них имела место стадия IV ХБП, у 36 – стадия V. У 17 из этих пациентов наблюдалась цирротическая стадия заболевания. У всех пациентов во время всего 12-недельного курса терапии почечная функция оставалась стабильной. Анализ показал, что эффективность и безопасность противовирусной терапии у больных ХБП стадий IV и V аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с ХБП противовирусная терапия комбинацией OBV/PTV/r + DSV не сопровождалась серьезными побочными эффектами.

В России схема 3D-терапии зарегистрирована в апреле 2015 г. для больных гепатитом С генотипа 1 без цирроза или с компенсированным циррозом печени.

С сентября 2015 г. нами пролечен 21 пациент (12 мужчин, девять женщин) с хроническим гепатитом С 1-го генотипа и уже получен результат 24-недельного наблюдения после терапии. Средний возраст больных составил $46,9 \pm 14,0$ года (средний возраст мужчин $44,2 \pm 11,8$ года, женщин – $50,6 \pm 16,6$ года). У 20 пациентов верифицирован субтип 1b вируса, у одного – субтип 1a. 17 больных проходили противовирусную терапию впервые (так называемые «наивные» пациенты). У троих в анамнезе была неудачная терапия пегилированным интерфероном с рибавирином, у одного – вирусологический прорыв через 12 недель после окончания терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Десять пациентов имели нормальную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) $18,5–24,99$ кг/м²), семь – избыточную массу тела (ИМТ $25–30$ кг/м²), двое – ожирение 1-й степени (ИМТ $30–35$ кг/м²), один – ожирение 2-й степени (ИМТ $35–40$ кг/м²), один – ожирение 3-й степени (ИМТ более 40 кг/м²).

Согласно данным фиброэластометрии, проведенной на аппарате SuperSonic Imagine Aixplorer, отсутствие фиброза по шкале METAVIR зафиксировано у одного пациента, F1 – у четырех, F2 – у девяти, F3 и F4 – у трех и четырех больных соответственно. У четырех пациентов с цирротической стадией заболевания (F4 по шкале METAVIR), согласно прогностическим критериям Чайлда – Пью, получено 5–6 баллов (класс A). То есть все пациенты были с компенсированным циррозом печени (табл. 1).

Исходно активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) была повышена (≥ 41 ЕД/л) у 18 пациентов. У троих наблюдались нормальные значения АЛТ (< 41 ЕД/л). Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) была повышена (≥ 37 ЕД/л) у 17 пациентов. У четверых отмечались нормальные значения

гастроэнтерология



Таблица 1. Характеристика больных, получавших 12-недельную 3D-терапию

Показатель	Общая группа	Мужчины	Женщины
Количество, абс.	21	12	9
Возраст, лет	46,9 ± 14,0	44,2 ± 11,8	50,6 ± 16,6
Возрастной диапазон, лет	21–69	29–60	21–69
F0	1	1	0
F1	4	3	1
F2	9	5	4
F3	3	2	1
F4	4	1	3
HCV-РНК, МЕ/мл	3,07 × 10 ⁸ ± 3,047 × 10 ⁸	5,34 × 10 ⁸ ± 5,33 × 10 ⁸	3 013 222 ± 2 510 219
Колебания HCV-РНК, МЕ/мл	3,7 × 10 ⁴ – 6,4 × 10 ⁹	1,2 × 10 ⁵ – 6,4 × 10 ⁹	3,7 × 10 ⁴ – 2,3 × 10 ⁷
АЛТ, ЕД/л	107,8 ± 16,7	109,6 ± 19,0	105,3 ± 30,9
АЛТ < 41 ЕД/л	3	1	2
АЛТ ≥ 41 ЕД/л	18	11	7
АСТ, ЕД/л	60,4 ± 6,0	61,7 ± 9,1	58,7 ± 30,9
АСТ < 37 ЕД/л	4	2	2
АСТ ≥ 37 ЕД/л	17	10	7

(< 37 ЕД/л). Уровни билирубина крови и ферментов холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)) были в норме у всех пациентов. Уровень виремии определялся при помощи HCV-ПЦР (РеалБест, Новосибирск). Чувствительность определения 60 МЕ/мл. Виремия колебалась от 3,7 × 10⁴ МЕ/мл до 6,4 × 10⁹ МЕ/мл. У 15 (71,4%) пациентов с хроническим гепатитом выявлены сопутствующие заболевания (табл. 2). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) верифицирована у двоих, у одного в анамнезе холецистэктомия по поводу ЖКБ. У четырех больных с избыточной массой тела, по данным ультразвукового исследования, выявлен стеатоз печени. Один пациент по поводу сахарного диабета 2-го типа получал метформин. Аутоиммунные заболевания диагностированы у четырех больных, у одного

из них – аутоиммунная тромбоцитопения, у двоих – аутоиммунный тиреоидит, у одного – аутоиммунный гепатит. Два пациента получали терапию по поводу гипертонической болезни: один принимал антагонист кальция нифедипин, другой – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента аналаприл.

Все пациенты получали комбинацию OBV/PTV/r + DSV в течение 12 недель. Одному пациенту с генотипом 1a и четверем больным с F4 терапия препаратом Викеяра Пак проводилась совместно с рибавирином, дозированным исходя из веса. Контроль виремии, уровней АЛТ, АСТ, билирубина, ЩФ, ГГТП, креатинина крови, общего анализа крови проводили через две, четыре, восемь и 12 недель от начала терапии. Кроме того, собиралась информация обо всех побочных эффектах терапии. Через две недели от начала терапии у шести (28,6%) пациентов сохранялась виремия со снижением вирусной нагрузки от двух до пяти логарифмов. У четверых по-прежнему наблюдался повышенный уровень АЛТ до двух норм. Однако уже через четыре недели от начала терапии у всех пациентов HCV-РНК не определялась и показатели АЛТ, АСТ вернулись к норме. Через восемь и 12 недель от начала терапии сохранялась авиремия при нормальных показателях АЛТ и АСТ – непосредственный вирусологический ответ. Через 12 и 24 недели от начала терапии HCV-РНК

у всех участников исследования не определялась – УВО₁₂ и УВО₂₄. При этом ни у одного из пациентов не зафиксировано каких-либо отклонений в общем и биохимическом анализе крови.

Как показали данные клинических исследований комбинации OBV/PTV/r + DSV, наиболее распространенными побочными эффектами являлись зуд, усталость, тошнота, астения и бессонница. Серьезные нежелательные явления наблюдались менее чем в 2,5% случаев. Из-за неблагоприятных событий лечение было прекращено не более чем в 1–2% случаев. Согласно нашим данным, ни у одного пациента, получавшего терапию, серьезных побочных эффектов, которые привели бы к ее отмене, не зарегистрировано.

Наиболее частыми нежелательными явлениями во время терапии были немотивированная слабость у четырех (19%) пациентов, нарушение сна у одного (4,8%) больного. Эти нежелательные явления наблюдались только в первые четыре недели терапии и не требовали коррекции. Нежелательные явления не зависели от возраста пациентов, вирусной нагрузки, степени фиброза. У пациентки 69 лет с цирротической стадией заболевания все 12 недель терапии сопровождалось выраженным зудом, причину возникновения которого можно было объяснить только проводимой терапией. Пациентка отмечала волнообразное нарастание и уменьшение зуда в течение дня. Зуд кожных покровов полностью был купирован через две недели после окончания терапии препаратом Викеяра Пак.

Особую группу составляют пациенты с аутоиммунными проявлениями HCV, клинически значимыми внепеченочными проявлениями ХГС (ассоциированной с HCV криоглобулинемией, неходжкинской лимфомой, иммунной нефропатией и т.д.) независимо от степени фиброза.

Больной гепатитом С, 30 лет, обратился за медицинской помощью в сентябре 2015 г. Пациента беспокоили немотивированная слабость, учащенное сердцебиение.

Из анамнеза: впервые гепатит С верифицирован 26 марта 2008 г. с неутонченным сроком и путем зараже-

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов, получавших терапию OBV/PTV/r + DSV

Нозологическая форма	Количество пациентов, абс.
Желчнокаменная болезнь	2
Постхолецистэктомический синдром	1
Стеатоз печени	4
Гипертоническая болезнь	2
Сахарный диабет 2-го типа	1
Аутоиммунная тромбоцитопения	1
Аутоиммунный гепатит	1
Аутоиммунный тиреоидит	2
Спаечная болезнь	1



ния. Известно, что в 2004 г. пациент был донором крови, anti-HCV в этот период не определялись. С 2004 по 2008 г. неоднократно посещал гастроэнтеролога. В 2008 г. был определен генотип 1b ХГС (вирусная нагрузка неизвестна), F1 (FibroScan, METAVIR 6,1 кПа). С 20 марта 2009 г. была начата противовирусная терапия препаратами ПегИнtron и Ребетол. Лечение сопровождалось побочными эффектами – гриппоподобным синдромом, лейкопенией, нейтропенией, анемией. Эти побочные эффекты потребовали коррекции, снижения дозы ПегИнтрона и Ребетола через четыре недели от начала терапии. Быстрый вирусологический ответ (БВО₄) достигнут не был, HCV-РНК через четыре недели от начала терапии 39 200 МЕ/мл, АЛТ и АСТ – в норме. Пациенту была продолжена терапия до 48 недель, однако непосредственного вирусологического ответа не получено – HCV-РНК 3 300 000 МЕ/мл. Через шесть месяцев стал чувствовать выраженную слабость. Пациент обследовался у эндокринолога, был верифицирован аутоиммунный тиреоидит с умеренным гипертиреозом – терапия не была назначена. В 2014 г. пациент проходил скрининг для участия в клиническом исследовании PIONEER (эффективности и безопасности препарата нарлапревир, применяемого в сочетании с ритонавиром, при ХГС генотипа 1). Однако скрининг не прошел из-за выявленного повышения аутоантител (ANA).

В сентябре 2015 г. состояние пациента удовлетворительное, вес 90,1 кг, рост 180 см (ИМТ 27,8 кг/м²). В легких дыхательное везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны ритмичные, шумов нет. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс 86 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены, не пальпируются. Периферических отеков нет. По всем другим органам и системам патологии не выявлено.

Общий анализ крови и мочи без особенностей (лейкоциты 7,01 тыс/мкл, эритроциты 5,79 млн/мкл, гемоглобин 17,7 г/дл). Биохимический анализ крови: АЛТ 196 ЕД/л (4,8 нор-

мы), АСТ 96 ЕД/л (2,6 нормы). Другие биохимические показатели (билирубин, ГГТП, ЩФ, альфа-амилаза, креатинин, альбумин, холестерин, триглицериды и проч.) не изменены. Гормоны щитовидной железы (Т3 и ТТГ) в норме, уровень Т4 повышен (154,1 нмоль/л). Спектр аутоантител – AMA-M2, LKM-1, LC-1, SLA/LP – результат отрицательный. Антинуклеарные антитела (ANA) – 1:640. HCV-РНК – 5 248 665 МЕ/мл, 1b генотип. HBsAg – не найден, ВИЧ ½ (антиген + антитело) – отрицательный. Фиброэластометрия печени 6,8 кПа, что соответствует F1 по шкале METAVIR.

Таким образом, у больного ХГС генотипа 1b определены HCV-РНК 5 248 665 МЕ/мл, F1 (FibroScan, METAVIR 6,8 кПа), внепеченочные проявления в виде аутоиммунного тиреоидита и повышение антинуклеарных антител. При принятии решения о проведении противовирусной терапии учитывалось несколько факторов. В рекомендациях EASL 2016 г. говорится прежде всего о том, что все пациенты с гепатитом С, как «наивные», так и с неудачей предыдущей терапии, должны проходить противовирусную терапию. Незамедлительно принимается решение о проведении терапии при наличии у пациента продвинутой стадии фиброза, начиная с F2. Кроме того, в рекомендациях EASL 2016 г. подчеркивается, что терапия независимо от степени фиброза должна проводиться у пациентов с внепеченочными проявлениями, например васкулитом, ассоциированным с HCV-инфекцией, смешанной криоглобулинемией, неходжкинской В-клеточной лимфомой. Некоторые исследователи подчеркивают взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ХГС [11, 12]. По мнению авторов, около 50% пациентов с HCV-инфекцией имеют симптомы по крайней мере одного из аутоиммунных заболеваний, которые могут быть первым и единственным клиническим признаком гепатита С. Эффективная противовирусная терапия является фактором, способствующим улучшению течения сопутствующего аутоиммунного заболевания, в том числе заболеваний щитовидной железы.

Таким образом, несмотря на наличие у пациента только минимального фиброза (F1, FibroScan, METAVIR 6,8 кПа), ему показана противовирусная терапия ввиду аутоиммунного тиреоидита и повышения антинуклеарных антител (ANA) в крови. Пациенту назначена 12-недельная терапия OBV/PTV/r + DSV. Через четыре недели от начала терапии HCV-РНК уже не определялась. Уровни АЛТ, АСТ и других биохимических показателей крови в норме. Через восемь недель и по окончании терапии (УВО₁₂) сохранились авиремия и нормальные значения АЛТ и АСТ. У пациента определялись УВО₁₂ и УВО₂₄. Никаких побочных эффектов во время терапии не зарегистрировано. Через 12 недель от начала терапии и через 12 и 24 недели после окончания терапии у больного не обнаруживались аутоантитела – AMA-M2, LKM-1, LC-1, SLA/LP, ANA. Гормоны щитовидной железы ТТГ, Т3 и Т4 – в норме. Таким образом, у пациента после элиминации вируса гепатита С признаки аутоиммунного заболевания купировались (отсутствие ANA, нормализация уровня гормона щитовидной железы Т4 в крови).

Интересен случай достижения УВО₂₄ у пациента с нарушением комплаентности при терапии препаратом Викайра Пак. Больной К. 32 лет обратился за медицинской помощью для решения вопроса о назначении терапии по поводу гепатита С генотипа 1b. Терапия препаратом Викайра Пак начата 28 сентября 2015 г. При сборе анамнеза установлено, что в раннем детстве пациент многократно оперирован по поводу аппендицита, осложненного гнойным перитонитом. Затем в зрелые годы был многократно оперирован по поводу тонкокишечной непроходимости, обусловленной спаечной болезнью. При осмотре состояние больного удовлетворительное, в легких дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, живот мягкий, безболезненный, несколько послеоперационных рубцов. По другим органам и системам патологии не выявлено. Показатели гемодинамики стабильные. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) отрицает. Рост 179 см, вес

гастроэнтерология



71 кг, ИМТ 22,2 кг/м² (нормальная масса тела). Виремия $6,4 \times 10^9$ МЕ/мл, генотип 1b. По данным фиброэластомерии, F1 по шкале METAVIR. АЛТ 240 ЕД/л (5,8 нормы), АСТ 104 ЕД/л (2,8 нормы). Другие биохимические показатели не изменены. 28 сентября 2015 г. пациент начал терапию OBV/PTV/r + DSV. Через четыре и восемь недель от начала терапии HCV-РНК не определялась, уровни АЛТ и АСТ нормализовались, никаких побочных эффектов во время терапии не отмечалось. Однако спустя девять недель от начала терапии пациент был госпитализирован в хирургическое отделение с явлениями тонкокишечной непроходимости, которая, безусловно, не была связана с приемом препарата Викеира Пак. В течение пяти дней,

пока решался вопрос о проведении хирургического лечения, пациент не принимал препарат. Только после разрешения кишечной непроходимости больной вновь продолжил терапию до 12 недель. Несмотря на пропуски приема препарата, был достигнут непосредственный вирусологический ответ. Через 12 и 24 недели после окончания терапии HCV-РНК не определялась (УВО₁₂ и УВО₂₄). Таким образом, несмотря на перерыв в терапии, были достигнуты УВО₁₂ и УВО₂₄ у больного гепатитом С генотипа 1b, с F1 (FibroScan, METAVIR).

Следует отметить, что в рекомендациях EASL 2016 г. пациентам с генотипом 1b гепатита С без цирроза печени при отсутствии в анамнезе противовирусной терапии рекомен-

дована восьминедельная 3D-терапия без рибавирина. Приведенный пример косвенно подтверждает эффективность сокращенного курса. Между тем в рекомендациях EASL 2015 г. для данной группы больных предусматривалась 12-недельная терапия. Поэтому в аннотациях к препарату Викеира Пак для России фигурирует та же продолжительность лечения. Таким образом, наш опыт терапии пациентов с ХГС генотипа 1 без цирроза или с компенсированным циррозом печени продемонстрировал высокую эффективность и безопасность комбинации OBV/PTV/r + DSV. Эффективность терапии не зависела от уровня фиброза и виремии, а также от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний. ☉

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. № 1. P. 153–194.
2. Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study // J. Infect. Dis. 2012. Vol. 206. № 4. P. 469–477.
3. Никитин И.Г., Попович Л.Д., Потанчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 6. С. 9–13.
4. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. 2015. Vol. 61. № 1. P. 77–87.
5. Stroffolini T., Sagnelli E., Gaeta G.B. et al. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: Evidence for a decreasing role of HCV aetiology // Eur. J. Intern. Med. 2017. Vol. 38. P. 68–72.
6. Rosińska M., Parda N., Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2014 // Przegl. Epidemiol. 2016. Vol. 70. № 3. P. 386–394.
7. Guriev V., Spinu C., Sajen O. et al. Epidemiology of hepatitis C in the Republic of Moldova: achievements and remaining challenges in prevention and control // J. Infect. Dev. Ctries. 2016. Vol. 10. № 11. P. 1162–1167.
8. Бакулин И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронического гепатита С // Терапевтический архив. 2015. № 11. С. 113–117.
9. Perelló C., Carrión J.A., Ruiz-Antorán B. et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: an early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection // J. Viral Hepat. 2017. Vol. 24. № 3. P. 226–237.
10. Muñoz-Gómez R., Rincón D., Ahumada A. et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: a multicentre experience // J. Viral Hepat. 2016 [Epub ahead of print].
11. Pastore F., Martocchia A., Stefanelli M. et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: A model of interactions between the host and the environment // World J. Hepatol. 2016. Vol. 8. № 2. P. 83–91.
12. Nocente R., Ceccanti M., Bertazzoni G. et al. HCV infection and extrahepatic manifestations // Hepatogastroenterology. 2003. Vol. 50. № 52. P. 1149–1154.

Experience of Using Interferon-Free Therapeutic Regimen ‘Paritaprevirum/Ritonavirum + Ombitasvirum + Dasabuvirum’ in Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C in the City of Novosibirsk

N.B. Voloshina
Novosibirsk State Medical University

Contact person: Natalya Borisovna Voloshina, navo@ngs.ru

Results of 3D-regimen of 12-week therapy consisting of ombitasvirum, paritaprevirum/ritonavirum and dasabuvirum in 21 patients with genotype 1 chronic hepatitis C were analyzed in the paper. High efficacy and safety of a combination drug were demonstrated regardless of degree of liver fibrosis and viremia as well as comorbidities.

Key words: chronic hepatitis C, 3D-regimen, Viekira Pak

ВИКЕЙРА ПАК – НЕПОДДЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 99,7% УВО у больных с генотипом 1b^{1,2,3}
- Высокая эффективность, подтвержденная в реальной практике^{4,5,6}
- Более 1500 пациентов, получивших лечение в РФ⁷
- Простой режим терапии⁸
- Все компоненты в одной упаковке⁹



Краткая инструкция по применению Викайра Пак, декабрь 2016

МНН: Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, код АТХ J05A. **Лекарственная форма:** набор таблеток, содержащий: Дасабувир — овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викайра Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (классы В и С по шкале Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викайра Пак и рибавирина); одновременное применение с субстратами, индукторами, ингибиторами и препаратами, метаболизирующимися изoferментом CYP3A4, ингибиторами изофермента CYP2C8, препаратами, содержащими этинилацетат, ингибиторами протеазы ВИЧ дараунавир/ритонавир и атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации, детский возраст до 18 лет, дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Вся информация по противопоказаниям приведена в полной инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** совместное применение препарата Викайра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, антиаритмическими препаратами, бепридиллом, дизопирамидом, флекаинидом, лидокаином (системное введение), мексилетином, пропafenоном, эритромицином, дабигатраном, дилтиаземом, флувастатином, репалгинидом, сульфасалазином, тразодолом, фексофенадином, деферазироксом, терифлуноидом. **Беременность и лактация:** одновременный прием препарата Викайра Пак с рибавирином противопоказан беременным, а также мужчинам, чьи партнерши беременны. Не следует применять схему лечения с использованием рибавирина до тех пор, пока непосредственно перед началом терапии не будет получен отрицательный результат теста на беременность. **Способ применения и дозы:** Викайра Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Перед началом терапии препаратом Викайра Пак необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков. Рекомендуемая доза препарата Викайра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a, без цирроза	Викайра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викайра Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Викайра Пак	12 недель
Генотип 1b, с компенсированным циррозом, класс А по классификации Чайлд-Пью	Викайра Пак	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.
 * Схема применения препарата Викайра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии. У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викайра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале Metavir – 2 и менее. При применении препарата Викайра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. Дозы рибавирина, подбирались индивидуально и составляли от 600 мг до 800 мг в день.
 У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять стандартные рекомендации по режиму терапии. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». **Пропуск приема препарата:** в случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир, назначенная доза может быть принята в течение 12 часов после запланированного времени. В случае, если прошло более 12 часов с запланированного времени приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или более 6 часов после запланированного времени приема таблетки, содержащей дасабувир, пропущенные дозы не принимаются, и пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема препарата.

Побочные действия: оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викайра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получающих препарат Викайра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее часто наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20 % пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2 % (25/2044), 1,3 % (27/2044) пациентов прекратили (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7,7 % (158/2044) пациентов потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викайра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викайра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3 % (2/588), 0,5 % (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Во время пострегистрационного использования препарата Викайра Пак были выявлены реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек), декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Викайра Пак, указан в разделе «Противопоказания». **Особые указания:** в ходе клинических исследований препарата Викайра Пак с рибавирином или без рибавирина примерно в 1 % случаев наблюдалось временное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, то необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викайра Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. Для пациентов с циррозом печени необходимо отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени, например, асцит, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен; лабораторные показатели функции печени, в том числе, концентрация прямого билирубина, следует оценивать перед началом терапии и в течение первых 4 недель после начала лечения, а также при наличии клинических признаков отменить препарат Викайра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени. Не требуется коррекции дозы препарата Викайра Пак у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: пациенты должны быть проинформированы, что при применении препарата Викайра Пак в сочетании с рибавирином наблюдалось нежелательное явление усталости. **Хранить** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «ЭббВи», Россия, 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1. **Производитель:** Дасабувир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг; ЭббВи Айрленд ЛП Б.В., Ирландия; Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг; Фурнье Лабораториз Айрленд Лимитед, Ирландия, Энигривуэ, Карригвохилл, Ко. Корк, Ирландия. **Фасовщик:** ЭббВи Инк., США 32 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. **Упаковщик и выпускающий контроль качества:** ЭббВи Инк., США 32 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США или ЗАО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоновое, тел./факс (4942) 650-806.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002965 от 21.04.2015
 Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викайра Пак или обратившись по адресу: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

- Andreone P, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterol 2014; 147:359–365
- Ferenci P, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370:1983–1992.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370:1973–1982.
- Londoño MC, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, España. P#114.
- Perello C, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, España. P#95.
- Christensen S, et al. German Hepatitis C Cohort (GECCO) CROI 2016; (poster presentation)
- По данным аудита фармацевтического рынка IMS Health и мониторинга тендеров Курсор за 2015-1 кв. 2016. Из расчёта 3 упаковки препарата Викайра Пак на 1 пациента
- 12 недель при Гт 1b, 12 недель + P6B при Гт 1a без цирроза. 24 недели + P6B при Гт 1 после трансплантации печени и Гт1a* с циррозом печени.
- Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир

abbvie

RUHCY170012



Викайра Пак
 паритапревир/ритонавир,
 омбитасвир, дасабувир

реклама



Роль митохондриальной цитопатии при стеатозе у больных неалкогольной жировой болезнью печени

П.В. Селиверстов, В.Г. Радченко

Адрес для переписки: Павел Васильевич Селиверстов, seliverstov-pv@yandex.ru

В исследовании изучали клиническую эффективность и безопасность БАД к пище Гепатгард Актив у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. На фоне курсового применения БАД Гепатгард Актив отмечалась положительная динамика симптомов стеатоза: улучшение состояния печени за счет восстановления структуры и функции гепатоцитов, нормализация митохондриальной дисфункции, предотвращение развития фиброза печени, усиление детоксицирующей функции печени, нормализация липидного спектра, снижение избыточной массы тела, повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: митохондриальная цитопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, Гепатгард Актив

Стеатоз у больных НАЖБП: классификация, распространенность, причины возникновения

Одной из сложнейших проблем современной клинической медицины являются хронические диффузные заболевания печени в силу их значительного распространения и высокого риска развития тяжелых осложнений. К наиболее часто диагностируемым хроническим заболеваниям печени относится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

НАЖБП (жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая трансформация) – это первичное заболевание или синдром, формирующийся вследствие избыточного накопления жиров, пре-

имущественно триглицеридов, в печени.

Выделяют несколько клинкоморфологических стадий течения НАЖБП, основными из которых являются стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз. В свою очередь стеатоз встречается на любом этапе НАЖБП, а его морфологические проявления могут видоизменяться в зависимости от стадии заболевания. Если эту нозологию рассматривать с количественной точки зрения, жир должен составлять не менее 5–10% веса печени, или более 5% гепатоцитов в своем составе должны содержать депозиты липидов при гистологическом исследовании [1–4].

В руководстве по гепатологии E. Kuntz и H.D. Kuntz приведены

следующие определения стеатоза печени:

- стеатоз печени – состояние, при котором в отдельных клетках печени встречаются малые или средних размеров жировые капли и жир, что составляет 3–10% веса печени;
- жировая печень (*fatty liver*, жировая гепатоз, стеатоз печени) – состояние печени, при котором содержание жира превышает 10% веса органа, а более 50% гепатоцитов в своем составе содержат капельки жира разных размеров и жировые скопления распределены диффузно по всей паренхиме печени [5, 6].

Жировая дистрофия печени как гистологический феномен известна с 1940-х гг. Так, жировую дегенерацию исследователи описывали как морфологический синдром печени при различных заболеваниях внутренних органов. Однако активно изучать данное состояние начали в конце XX в., когда в клинических исследованиях была подтверждена его высокая распространенность, а также установлена связь с метаболическими нарушениями в организме и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений.

По мнению большинства экспертов, избыточное накопление жира в печени является толчком для развития ряда патологических состояний. Предполагается, что даже незначительное увеличение массы



тела может способствовать перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма. Стеатоз печени развивается при увеличении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, в ряде исследований у 22% пациентов с НАЖБП не было избыточного веса, они не страдали сахарным диабетом (СД), в 64% случаев отсутствовали минимальные критерии метаболического синдрома, а в 12% не зарегистрировано ни одного критерия. Однако у всех участников исследования отмечались изменения в ткани печени, характерные для стеатоза [7–9].

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире варьируется от 6,3 до 33%. НАЖБП выявляются в любой возрастной категории. У лиц с ожирением показатель распространенности значительно выше, чем в общей популяции, – 62–93%, по данным различных исследований. При этом на этапе стеатоза заболевание выявляется у 20–35%, на стадии стеатогепатита – у 18,5–26% больных, фиброз диагностируется в 20–37% случаев, цирроз – в 9–10%. Чаще страдают женщины в возрасте 40–50 лет, 60–75% из них имеют различные метаболические нарушения [1, 10–16]. В России НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов. За последние семь лет распространенность НАЖБП увеличилась на 10,3% и составила 37,3%. Среди трудоспособного населения избыточную массу тела имеют 30%. 25% страдают ожирением [1, 17].

На сегодняшний день выделяют два морфологических типа неалкогольного стеатоза. Чаще встречается так называемое крупнокапельное (макровезикулярное) ожирение, для которого характерно наличие в гепатоците одной большой вакуоли жира, оттесняющей его ядро к периферии клетки. Реже наблюдается мелкокапельное (микровезикулярное) ожирение, которому присуще наличие множества мелких вакуолей жира вокруг ядра гепатоцита, сохраняющего центральное положение в клетке. Как

правило, в печеночных клетках одновременно наблюдаются признаки обоих типов ожирения [18–20]. Крупнокапельное ожирение встречается при различных хронических заболеваниях печени, что свидетельствует о доброкачественном течении процесса с незначительной тенденцией к обострениям. В свою очередь мелкокапельный тип ожирения, в частности его самостоятельная форма, отражает распространенное, глубокое поражение митохондрий гепатоцитов, в ряде случаев приводящее к развитию печеночной недостаточности, энцефалопатии, комы и смерти больных [21].

Выделяют первичный и вторичный, очаговый и диффузный стеатоз печени. При НАЖБП чаще встречается диффузный стеатоз, который носит зональный характер с локализацией во второй и третьей зонах печеночной доли. Первичный жировой гепатоз рассматривается как одно из проявлений метаболического синдрома. Обычно он ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена, такими как ожирение, СД 2-го типа, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Развитию вторичного жирового гепатоза способствуют, в частности:

- ✓ прием лекарственных препаратов с гепатотоксическим потенциалом (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, Бруфен, антибиотики);
- ✓ нарушение питания (голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное потребление углеводов, парентеральное питание, недостаток белков, витаминов и микроэлементов);
- ✓ проявления синдрома мальабсорбции, развивающегося при наложении илеоюнонального анастомоза, билиарнопанкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки;
- ✓ нарушение процессов пищеварения и всасывания (хронические заболевания органов желудочно-

кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов);

- ✓ нарушение микробиоценоза кишечника;
- ✓ абетапопротеинемия;
- ✓ липодистрофия конечностей;
- ✓ болезнь Вебера – Крисчена;
- ✓ болезнь Коновалова – Вильсона [4, 12, 17, 22, 23].

В настоящее время выделяют четыре гистологические формы стеатоза:

- 1) очаговую диссеминированную, не проявляющуюся клинически;
- 2) выраженную диссеминированную;
- 3) зональную (в различных отделах доли);
- 4) диффузную.

Диагноз стеатоза правомерен в том случае, если более 5–10% массы печени составляет жир, причем преимущественно в виде триглицеридов. Стеатоз печени обычно указывает на нарушение регуляции синтеза и секреции триглицеридов, конкретные механизмы которого изучены недостаточно. Не определены также и факторы, выступающие в роли триггеров данных нарушений. Среди потенциальных рассматривают следующие патологические механизмы:

- избыточное поступление жирных кислот (ЖК) в печень из жировой ткани и/или с пищей;
- усиление эндогенного синтеза ЖК;
- уменьшение митохондриального бета-окисления жира;
- нарушение включений и экскреции триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности [24].

Развитие стеатоза у больных НАЖБП представляет неспецифическую реакцию гепатоцитов на различное токсическое воздействие. Наиболее распространенными причинами его возникновения являются СД, ожирение, гиперлипидемия [10, 11, 24].

В начале XXI в. высказывалось предположение, что жировая инфильтрация печени служит предиктором инсулинорезистентности и основной полиорганной патологии при метаболическом синдроме [10, 22, 23]. В послед-

гастроэнтерология



нее время эта точка зрения находит все большее подтверждение. Выдвигается новая концепция инсулинорезистентности самих гепатоцитов в развитии стеатоза при НАЖБП и метаболическом синдроме [25–28]. Таким образом, с развитием стеатоза круг замыкается. Так, гиперинсулинемия, обусловленная инсулинорезистентностью, способствует повышенному синтезу, концентрации в крови и накоплению в печени свободных жирных кислот (СЖК). В результате угнетается цикл бета-окисления ЖК, что способствует повышенному образованию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и активных форм кислорода (АФК), вызывающих развитие окислительного стресса и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Поскольку источником свободных радикалов, участвующих в ПОЛ, является система цитохромов P450, у пациентов с неалкогольным стеатозом цитохром P450 2E1 способен генерировать свободные радикалы в ответ на стимуляцию кетонами – продуктами окисления СЖК [29, 30].

Абдоминальное ожирение, гипергликемия, малоподвижный образ жизни, высококалорийная пища – дополнительные факторы, способствующие формированию НАЖБП. Важную роль в этом процессе играют наследственная предрасположенность – мутация генов, ответственных за процессы окисления СЖК и синтез провоспалительных цитокинов. В частности, известна роль в патогенезе заболевания рибонуклеотида микроРНК-10b (miRNA-10b). Он регулирует дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозоопосредованную секрецию инсулина, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg, которые тесно ассоциируются с повышенным риском развития ожирения [31, 32].

Кроме того, установлено значение митохондриальной дисфункции в патогенезе стеатоза при НАЖБП. Нарушения структурно-функциональной организации митохондрий при НАЖБП включают как

ультраструктурные нарушения их мембранного аппарата, так и нарушение структуры митохондриальной ДНК, снижение активности комплекса дыхательной цепи и бета-окисления ЖК [33].

Митохондрии – наиболее лабильные внутриклеточные структуры, которые в первую очередь подвергаются изменениям при гиперфункции клетки и ее различных повреждениях. Изменения в митохондриях, возникающие при патологических состояниях, достаточно стереотипны, но при некоторых заболеваниях имеют специфические признаки. Митохондриальные включения, как правило, встречаются при патологических состояниях и отражают их неспецифическую реакцию на повреждение клетки.

Митохондриальные нарушения – обширная группа патологических состояний, связанных с дефектами митохондриального или ядерного генома. Митохондриальные расстройства могут возникать из-за нарушений либо в ядре, либо в митохондриальном геноме. В результате может получиться любой вариант наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный, материнское наследование, спорадические случаи. Митохондриальные цитопатии включают в себя функциональные и биохимические изменения обмена белков, жиров, углеводов, снижение активности ферментов дыхательной цепи.

Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что независимо от их этиологии на первый план выходят митохондриальные цитопатии: повышенная усталость, астенический синдром, нарушения сна, психоэмоциональная лабильность, мышечная слабость, непереносимость физических нагрузок, склонность к тахикардии и проч.

Последнее время появляется все больше данных о том, что повреждение и дисфункция митохондрий играют существенную роль не только в развитии ПОЛ, которое приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов, но и в развитии и прогрессировании стеатоза.

Указанные изменения способствуют повышению продукции АФК, активации провоспалительных цитокинов и индукции Fas-лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида (МДА) и m-гидроксиноненала, индуцирует образование ряда цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, тканевого фактора роста бета. В свою очередь экспрессия Fas-лиганда в гепатоцитах вызывает каскадный эффект и, как следствие, апоптоз клетки. Так, среди причин развития неалкогольного стеатоза выделяют дефицит ферментов пероксисомального бета-окисления ЖК и накопление дикарбоновых кислот. Их недостаток приводит к гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPAR-гамма, МДА и гидроксиноненала [34, 35]. Митохондрии способствуют окислению ЖК и развитию окислительного фосфорилирования. Учитывая, что гепатоциты богаты митохондриями, можно предположить, что они являются главным регулятором липидов печени [29]. Поскольку каждый гепатоцит содержит 800 митохондрий, которые занимают около 18% печеночной клетки, митохондриальная функция считается одной из основных составляющих регуляции жира в печени [36].

Каждая митохондрия содержит от двух до десяти молекул митохондриальной ДНК. Среди причин, способных приводить к мутациям митохондриальной ДНК, могут быть эндогенные, связанные с «ошибками» функционирования ДНК-полимераз и репараз – ферментов синтеза митохондриального генома, а также с повреждением не защищенного гистонами и нитронами митохондриального генома от продуктов ПОЛ (перекисью водорода, гидроксильными радикалами и др.). Мутации митохондриальной ДНК представляют собой делеции разного размера. Репликация митохондриальной ДНК происходит очень интенсивно, в десять раз быстрее ядерной ДНК, что ведет к быстрому накоплению мутаций. В патогенезе митохондриальных мутаций имеют значение и такие факторы, как



физические нагрузки, гипоксия, лекарственные препараты [33, 37]. При инсулинорезистентности, ожирении и СД 2-го типа наблюдается уменьшение потребления кислорода тканями, синтез АТФ, концентрации митохондриальной ДНК-транскрибирующего фактора, содержания дыхательных протеинов. Тем самым создаются условия развития неалкогольного стеатоза. На модели НАЖБП в эксперименте на животных установлено снижение экспрессии митохондриальной ДНК-кодированных пептидов и активности комплексов дыхательной цепи I, III, IV и V [30, 36].

В митохондриях гепатоцитов происходят основные биохимические процессы: цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), окисление ЖК, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование, имеющие отношение к энергообмену. ЖК, поступая в гепатоциты, запускают процесс их активации за счет образования ацетилкофермента А (ацетил-КоА). Активированные ЖК попадают в митохондриальный матрикс в виде ацилкарнитина, который является трансмембранным переносчиком. Деградация ЖК также происходит в матриксе митохондрий гепатоцитов за счет реакций окислительного цикла, при которых последовательно отщепляются С2-звенья в виде ацетил-КоА (активированной уксусной кислоты). Последовательное отщепление ацетильных групп начинается с карбоксильного конца активированной ЖК в положении между атомами С2 (альфа-атомом) и С3 (бета-атомом). Поэтому цикл реакций деградации называется бета-окислением ЖК [37–39].

Установлена прямая и опосредованная токсичность ЖК. Как следствие – ингибирование К⁺/Na⁺-АТФазы, угнетение гликолиза, разобщение окислительного фосфорилирования, активизация пути утилизации избытка ЖК путем вовлечения в процесс рецепторов PPAR-альфа. Таким образом, к механизмам, способствующим накоплению жира в гепатоцитах, относятся:

- увеличение поступления ЖК в печень;
- снижение скорости бета-окисления ЖК и повышение их синтеза в митохондриях печени;
- уменьшение синтеза или секреции ЛПОНП [35].

Изучение катализирующих систем показало, что недостаточность мультифункциональных ферментов, вовлеченных в митохондриальное бета-окисление ЖК, также может приводить к развитию жировой болезни печени. Разорванные средние и длинные цепи генов ацетил-КоА-дегидрогеназы, дефекты в бета-окислении ЖК могут стать одной из причин развития микро- и макровезикулярного стеатоза печени [32, 33].

Как известно, катализатором бета-окисления длинноцепочечных ЖК является митохондриальный трехфункциональный протеин, гетеротрехмерный протеин, состоящий из четырех альфа- и четырех бета-субъединиц [40].

Серьезные нарушения митохондриального бета-окисления ЖК способствуют развитию микровезикулярного стеатоза. Первичная или вторичная митохондриальная дисфункция служит важным механизмом развития микровезикулярного стеатоза, при котором нарушения митохондриального бета-окисления неэтерифицированных ЖК приводят к аккумуляции их в печени и этерификации в триглицериды, накапливающиеся в гепатоцитах в виде вкраплений [41].

Формированию крупнокапельного стеатоза печени способствует нарушение структуры митохондриальной ДНК, которое может быть связано как с наследственным дефектом и случайной делецией, так и со встраиванием аналогов нуклеозидов [29].

Некоторые авторы среди причин митохондриальной дисфункции при НАЖБП называют повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий для ионов кальция. Дополнительная причина развития окислительного стресса при стеатозе – кишечный эндотоксикоз, при котором нарушается синтез аполипопро-

теидов классов А и С, являющихся транспортной формой триглицеридов в процессе образования ЛПОНП.

Важная роль в патогенезе стеатоза, а также в развитии и/или прогрессировании стеатогепатита принадлежит ФНО-альфа, высокий уровень которого определяется у пациентов с данными заболеваниями. Основным источником ФНО-альфа служат гепатоциты и клетки Купфера. ФНО-альфа индуцирует набухание митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Проведение анти-ФНО-альфа-лечения позволяет восстановить активность комплексов I, II, III, V, активность бета-окисления ЖК и архитектуру печени [29, 36].

Таким образом, результаты исследований последних лет помогают понять сущность происходящих изменений в печени при неалкогольном стеатозе, демонстрируют возможные механизмы его развития и прогрессирования. Среди механизмов развития стеатоза первостепенную роль играет митохондриальная дисфункция, которая не только обуславливает нарушение бета-окисления ЖК, но и приводит к увеличению продукции свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [40, 42].

Исследование эффективности БАД Гепагард Актив

В исследовании, проведенном на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, изучали клиническую эффективность и безопасность БАД к пище Гепагард Актив у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза [4, 43]. Гепагард Актив назначали по одной капсуле три раза в день во время еды в течение трех месяцев. В состав средства входят эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), витамин Е (токоферол) и L-карнитин (Евразийский патент на состав препарата и его применение № ЕА19268 от 28.02.2014). Главным действующим ингредиентом БАД Гепагард Актив являются ЭФЛ. Эти биологически активные

часть данных

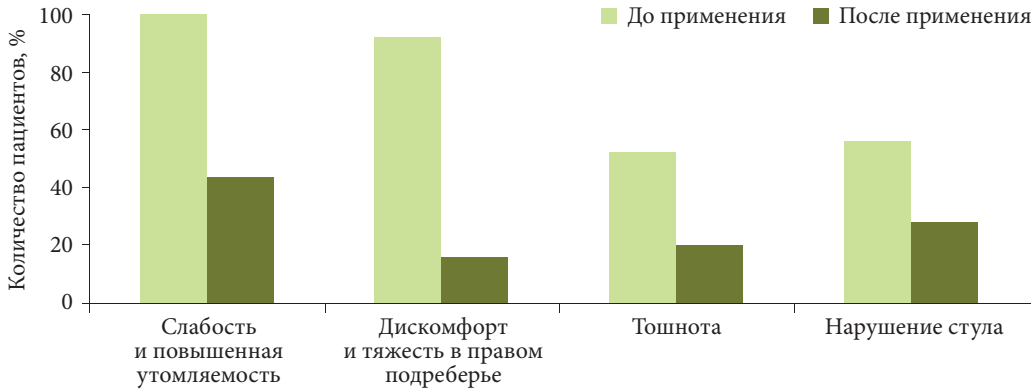
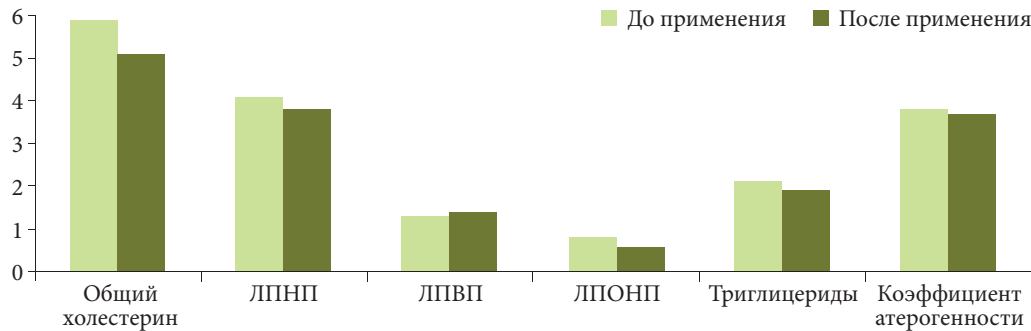


Рис. 1. Динамика жалоб пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне терапии БАД Гепагард Актив



ЛПНП – липопротеины низкой плотности.
ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Рис. 2. Динамика показателей липидограммы у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза на фоне терапии БАД Гепагард Актив

соединения нормализуют метаболизм клеточных липидов и белков, восстанавливают клеточные ферментные системы и стабилизируют мембраны гепатоцитов. Кроме того, они оказывают антиоксидантный эффект за счет участия в реакциях перекисного окисления, тормозят процесс жирового перерождения печеночной паренхимы, предотвращают окисление жира в печени, предупреждают развитие фиброза и стабилизируют физико-химические свойства желчи.

Вторым компонентом БАД Гепагард Актив является витамин Е (токоферол), обладающий антиоксидантным и антигипоксантным эффектом, что способствует стабилизации митохондриальной мембраны и экономии потребления кислорода клетками. Третьим составляющим является L-карнитин. Его основная функция заключается в доставке ЖК в гепатоцит. L-карнитин, активи-

руя распад жиров, защищает печень от жировой инфильтрации и обеспечивает липотропный эффект. Карнитин является основным питательным веществом, увеличивающим способность организма к сжиганию жира. Кроме того, он участвует в дезинтоксикационных процессах в печени, что позволяет митохондриям продолжать выработку энергии с максимальной эффективностью.

В ходе исследования показано положительное влияние БАД Гепагард Актив на клинические симптомы заболевания печени. Так, одним из наиболее важных результатов стало благоприятное влияние БАД Гепагард Актив на субъективные клинические симптомы. Основными жалобами, которые предъявляли пациенты до исследования, были слабость и повышенная утомляемость – астеновегетативный синдром – клиническое проявление митохон-

дриальной дисфункции, а также дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, тошнота, нарушение стула с преобладанием запоров. После курсового применения (три месяца) БАД Гепагард Актив отмечалась отчетливая положительная динамика по частоте выявления перечисленных жалоб (рис. 1). Показатели клинического (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов) и биохимического (уровни общего белка, амилазы, общего билирубина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы) анализов крови, за исключением липидного спектра, как до, так и после исследования были в пределах нормы. На фоне терапии наблюдалась отчетливая тенденция к нормализации показателей липидограммы. Так, статистически значимо снижались уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности (рис. 2).

Кроме того, на фоне проводимой терапии все пациенты отмечали снижение изначально повышенной массы тела. Так, на основании результатов биоимпедансного анализа компонентного состава организма выявлено значимое снижение ИМТ в среднем на 10,7% и количества жировой ткани в организме пациентов на 20,6%. Одновременно менялась картина кишечного микробиоценоза, связанная с избыточной массой тела и риском развития системных нарушений метаболизма. Так, при количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом полимеразной цепной реакции у подавляющего большинства пациентов изначально определялся дисбиоз кишечника, что выражалось в существенном снижении доли бактериоидов. После курса терапии зафиксировано достоверное увеличение доли бактериоидов – с $11,3 \pm 10,6$ (среднее \pm стандартное отклонение) до $47,6 \pm 28,8\%$



общего количества микроорганизмов ($p < 0,0001$). Причем увеличение количества бактероидов не нарушало баланса анаэробных представителей кишечной микрофлоры. Например, доля одного из важнейших представителей фирмикутов (*Firmicutes*) *Faecalibacterium prausnitzii* имела тенденцию к повышению (пребиотическое действие препарата – патент РФ № 2571495 от 20.12.2015). Изначально при ультразвуковом исследовании (УЗИ) гепатобилиарной системы у большинства пациентов выявлялись гипомоторная дискинезия желчного пузыря и билиарный сладж в виде взвеси микролитов и мелких гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела и не дающих акустической тени. При повторном УЗИ, после терапии, плотность содержимого желчного пузыря уменьшилась и характеризовалась отсутствием гиперэхогенных частиц и эхо неоднородной желчи. Зафиксировано также снижение выраженности признаков стеатоза за счет нормализации размеров печени, эхогенности, структуры и визуализации печеночных вен. Подобные изменения указывают на снижение степени выраженности неалкогольного стеатоза (рис. 3).

На фоне терапии БАД Гепегард Актив, по данным ФиброМакстеста, предусматривающего оценку активности процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, зарегистрирована положительная динамика по всем показателям, включая степень выраженности стеатоза.

У всех пациентов исходно до терапии наблюдались изменения, характерные для окислительного стресса, – снижение активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы (АОС), нарушения в окислительно-восстановительном гомеостазе тиол-дисульфидной системы (рис. 4). Об этом свидетельствуют низкие величины общего, низкомолекулярного, белкового, тиол-дисульфидного коэффициента (ТДК). Анализ состояния ферментного звена АОС сыворотки кро-

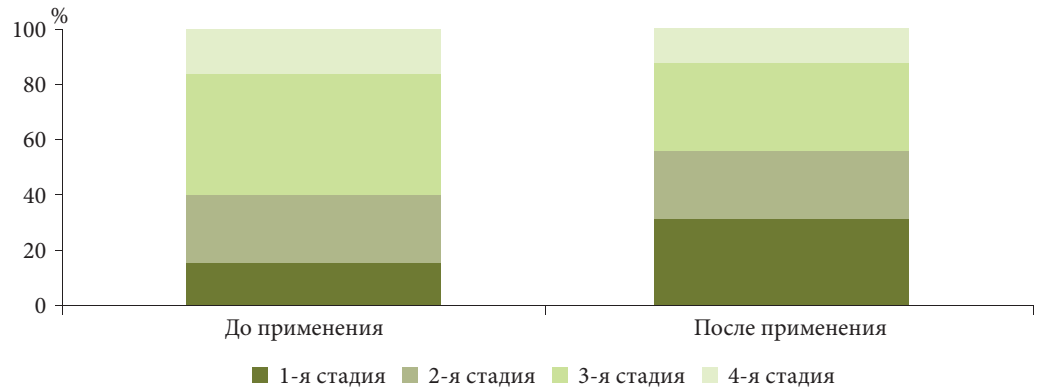


Рис. 3. Динамика течения жирового гепатоза, по данным УЗИ, на фоне терапии

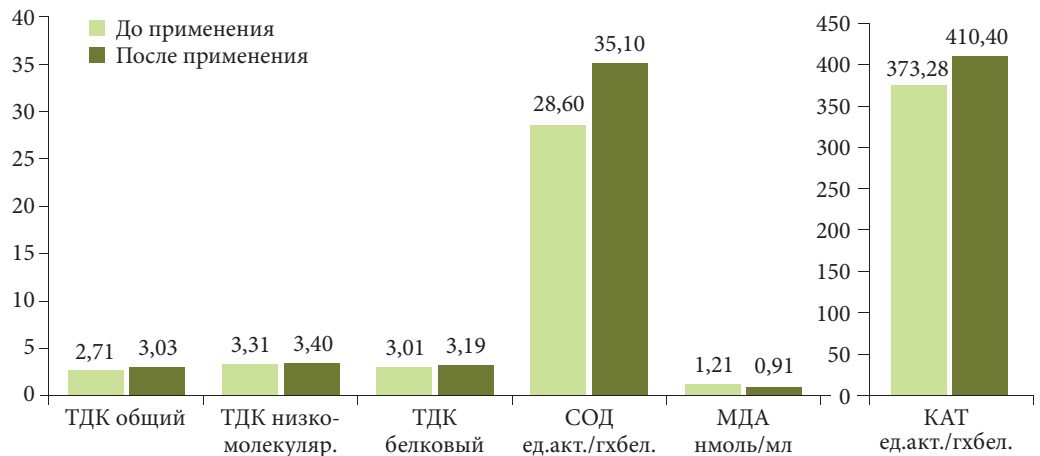
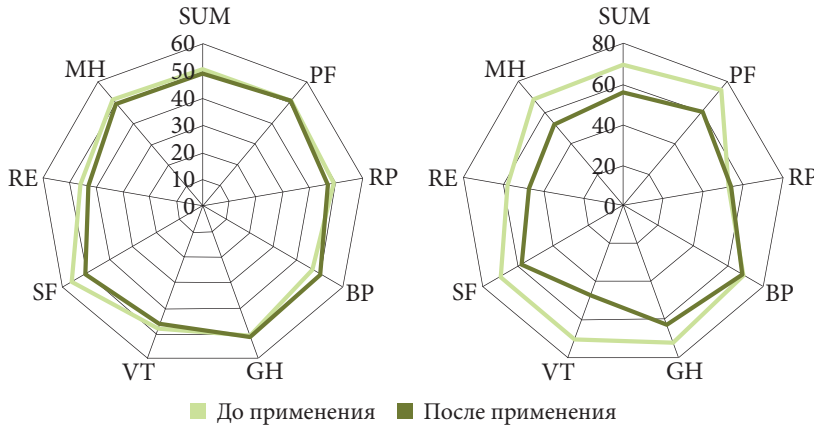


Рис. 4. Динамика показателей активности ферментного и субстратного звена антиоксидантной системы у больных с НАЖБП на стадии стеатоза

ви выявил угнетение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ). Нарушения протекали на фоне увеличения уровня МДА. Коррекция состояния пациентов с использованием БАД Гепегард Актив способствовала снижению мощности ферментативного звена АОС, сдвигу окислительно-восстановительного потенциала в тиол-дисульфидной системе в сторону окисления, повышению пероксидации белков, снижению ПОЛ. Об этом свидетельствовали повышение общего, низкомолекулярного, белкового ТДК, СОД, КАТ и снижение уровня МДА. Следовательно, одним из положительных механизмов патогенетического действия БАД Гепегард Актив у пациентов со стеатозом является стимуляция ферментов тиол-дисульфидной системы, СОД, каталазы и уменьшение продукции МДА.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до курсового применения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного курса применения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: уровень физического функционирования, интенсивность болевого синдрома, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье. На фоне изменения этих показателей возрос уровень ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также уровень общего состояния здоровья (рис. 5).

Таким образом, проявления митохондриальной дисфункции у па-



Показатели качества жизни: PF – физическое функционирование, RF – ролевое физическое функционирование, BP – боль, GH – общее здоровье, VT – жизнеспособность (витальность), SF – социальное функционирование, SUM – суммарные показатели, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье.

Рис. 5. Динамика показателей качества жизни (SF-36)

циентов с НАЖБП на стадии стеатоза характеризовались наличием астеновегетативного и диспепсического синдромов, дискомфорта и тяжести в правом подреберье, гепатомегалии и билиарной дисфункции. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положи-

тельном опыте применения БАД к пище Гепагард Актив, назначаемой пациентам с НАЖБП на стадии стеатоза. Курсовое применение (три месяца) БАД Гепагард Актив способствует положительной динамике симптомов стеатоза, улучшая состояние печени за счет восстановления структуры

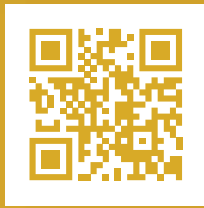
и функции гепатоцитов, нормализации митохондриальной дисфункции, предотвращения развития фиброза печени, усиления детоксицирующей функции печени, нормализации липидного спектра, снижению избыточной массы тела, повышению качества жизни пациентов, тем самым способствуя профилактике прогрессирования НАЖБП.

Заключение

Вопросы этиопатогенеза, диагностики, лечения и профилактики стеатоза у больных НАЖБП остаются актуальными и сегодня. Отсутствие единого представления о сути процесса, скудность клинической симптоматики, ограниченные возможности своевременной диагностики обуславливают интерес врачей различных специальностей к поиску решения данной проблемы. Появление современных инновационных фармацевтических препаратов открывает новые возможности в лечении и профилактике хронических заболеваний печени различной этиологии. ●

Литература

- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 7 (119). С. 85–96.
- Angulo P., Lindor K.D. Non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. Vol. 17. Suppl. P. S186–S190.
- Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2003. Vol. 37. № 5. P. 1202–1219.
- Seliverstov P.V. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Internationaler Kongress Fachmesse 'Euromedica Hannover', 2014.
- Пиманов С.И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012. № 2. С. 92–96.
- Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
- Елисеева Л.Н., Будаишова Т.М., Долганова Т.Ю., Бочарникова М.И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике // Российские медицинские вести. 2009. Т. 14. № 1. С. 31–36.
- Степанов Ю.М. Стеатоз печени и стеатогепатит – неизбежность смешанного генеза // Гастроэнтерология. 2014. № 4 (54). С. 136–142.
- Степанов Ю.М., Филипцова О.Ю. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу // Гастроентерологія. 2013. № 2 (48). С. 97–106.
- Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 1. С. 26–37.
- Гаврилова Н.П., Селиверстов П.В., Татарова Н.А., Радченко В.Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами, осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 8 (108). С. 34–40.
- Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике // Архивъ внутренней медицины. 2015. № 1. С. 19–26.
- Festi D., Colecchia A., Sacco T. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev. 2004. Vol. 5. № 1. P. 27–42.
- Lazo M., Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // Semin. Liver Dis. 2008. Vol. 28. № 4. P. 339–350.
- Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obes. Rev. 2010. Vol. 11. № 6. P. 430–445.
- Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. Vol. 40. № 6. P. 1387–1395.



АКТИВНАЯ ПЕЧЕНЬ БЕЗ ЛИШНЕГО ЖИРА!

Гепагард **АКТИВ**[®] с L-карнитином

- способствует защите печени от лишнего жира
- способствует снижению уровня холестерина
- улучшает функции печени



hepaguard.ru

115201, г. Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр.7, Тел: (495) 231-15-12
Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.32.003.Е.003127.02.15 от 11.02.2015

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
18. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 1. С. 20–29.
19. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 4. С. 65–78.
20. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // Semin. Liver Dis. 2004. Vol. 24. № 1. P. 3–20.
21. Méndez-Sánchez N., Arrese M., Zamora-Valdés D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. 2007. Vol. 27. № 4. С. 423–433.
22. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706–1720.
23. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 4. С. 21–24.
24. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. № 5. P. 1343–1351.
25. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B. et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences // J. Hepatol. 2007. Vol. 47. № 1. P. 142–156.
26. Ogawa W., Takashima M. Hepatic insulin resistance and energy homeostasis // Nihon Rinsho. 2006. Vol. 64. Suppl. 9. P. 145–148.
27. Lonardo A., Lombardini S., Ricchi M. et al. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. Suppl. 2. P. 64–70.
28. Yki-Järvinen H. Fat in the liver and insulin resistance // Ann. Med. 2005. Vol. 37. № 5. P. 347–356.
29. Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. № 2. P. 193–199.
30. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. № 1. P. 44–84.
31. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 1. P. 44–52.
32. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. № 1. P. 113–121.
33. Morino K., Petersen K.F., Shulman G. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction // Diabetes. 2006. Vol. 55. Suppl. 2. P. S9–S15.
34. Mehta K., van Thiel D.H., Shah N., Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants // Nutr. Rev. 2002. Vol. 60. № 9. P. 289–293.
35. Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents // J. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 40. Suppl. 1. P. S51–S60.
36. Younossi Z.M. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 28. № 1. P. 2–12.
37. Park S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: pathogenesis and treatment // Korean J. Hepatol. 2008. Vol. 14. № 1. P. 12–27.
38. Mark N., de Alwis W., Day C.P. Current and future therapeutic strategies in NAFLD // Curr. Pharm. Des. 2010. Vol. 16. № 17. P. 1958–1962.
39. Medina J., Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease // Drugs. 2005. Vol. 65. № 17. P. 2445–2461.
40. Ibdah J.A., Paul H., Zhao Y. et al. Lack of mitochondrial trifunctional protein in mice causes neonatal hypoglycemia and sudden death // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 107. № 11. P. 1403–1409.
41. Green D.R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death // Science. 2004. Vol. 305. № 5684. P. 626–629.
42. Powell E.E., Jonsson J.R., Clouston A.D. Steatosis: co-factor in other liver diseases // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 1. P. 5–13.
43. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. 2014. № 1. С. 38–40.

A Role of Mitochondrial Cytopathy during Steatosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

P.V. Seliverstov, V.G. Radchenko

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Pavel Vasilyevich Seliverstov, seliverstov-pv@yandex.ru

A clinical efficacy and safety of dietary supplement Hepaguard Active was examined during steatosis in patients with fatty liver disease. A course therapy with Hepaguard Active was noted to be associated with a positive dynamics of steatosis symptoms: improved liver state due to restored hepatocyte structure and functioning, normalized mitochondrial dysfunction, prevented development of liver fibrosis, enhanced liver detoxifying function, normalized lipid profile, lowered overweight, and elevated patients' quality of life.

Key words: mitochondrial cytopathy, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, Hepaguard Active



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11 -13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –
междисциплинарная площадка для общения
медицинского сообщества

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ
российских и иностранных

БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –
ведущих российских и зарубежных производителей и
поставщиков лабораторного оборудования и расходных
материалов

50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ

КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»;
- «Клиническая и санитарная микробиология»;
- «Бактериофаги для дезинфекции»;
- «Клиническая цитология»;
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»;
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»;
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

ДЕНЬ КИТАЯ:

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом
организации лабораторного обследования» и культурная
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха».

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки).

ФОТОВЫСТАВКА по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи.

МУЗЫКА И ИСКУССТВО – «Джаз в городе»

КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53.

congress@fedlab.ru

www.congress.fedlab.ru



Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг

Л.К. Пальгова

Адрес для переписки: Людмила Константиновна Пальгова, L_Palgova@mail.ru

В статье проанализированы факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени с позиции оценки групп для скрининга данной патологии, а также клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (2015 г.) и объединенные клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения (2016 г.).

Ключевые слова: группы риска, факторы риска, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, скрининг, ассоциированные состояния

Данные о распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достаточно противоречивы. Вместе с тем прослеживается общая тенденция к росту числа пациентов с данной патологией. Эта ситуация прежде всего связана с различными методами, используемыми в исследованиях, неоднородными группами пациентов или когорт населения, включенных в скрининговые программы. По мнению экспертов, участвующих в составлении клинических рекомендаций от трех профессиональных ассоциаций Европы (Европейская ассоциация по изучению печени – European Association for the Study of the Liver (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета – European Association for the Study of Diabetes (EASD) и Евро-

пейская ассоциация по изучению ожирения – European Association for the Study of Obesity – EASO)) (2016 г.) [1], НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в странах Запада – 17–46% взрослого населения (различия обусловлены методом диагностики, половозрастными характеристиками, этнической принадлежностью).

По данным метаанализа, опубликованного в 2016 г. [2], распространенность НАЖБП в мире достигает 25%. Бессимптомное течение заболевания имеет место у 20–46% населения США [3, 4], прогрессирование – у 7% лиц без ожирения, чаще женщин, в отсутствие повышенной активности аминотрансфераз [5, 6].

Самое крупное исследование распространенности НАЖБП в России DIREG 2 было про-

ведено под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) в партнерстве с представительством фармацевтической компании «Санофи» в России [7, 8]. Установлено, что частота выявления НАЖБП за семь лет увеличилась более чем на 10% и достигла 37,3% (для сравнения: в 2007 г. этот показатель составлял 27%). При этом отмечается увеличение доли неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в структуре НАЖБП с 16,8 до 24,4%. Оценка факторов риска развития НАЖБП в России, согласно результатам исследования DIREG 2, представлена на рис. 1 [8].

Данные о структуре факторов риска развития НАЖБП в России согласуются с международными, что позволяет адекватно оценить группы риска, подлежащие скринингу на наличие этой патологии.

В соответствии с клиническими рекомендациями РГА и Российского общества по изучению печени (РОПИП) по диагностике и лечению НАЖБП [9], скрининг выявления НАЖБП показан среди пациентов с наличием доказанных ассоциированных состояний:

- ожирения;
- сахарного диабета 2-го типа;
- дислипидемии;
- метаболического синдрома.

Кроме того, риск НАЖБП увеличивается на фоне ассоциированных заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, синдром обструк-



тивного апноэ сна, гипогонадизм, гипопитуитаризм, панкреатодуоденальная резекция, дефицит витамина D, а также на фоне применения тамоксифена [10].

В европейских рекомендациях определены ассоциированные состояния и клиническое течение НАЖБП с учетом фенотипов (подклассов) и приведены критерии метаболического синдрома (табл. 1) [1].

Опираясь на указанные данные, можно констатировать, что не только стеатогепатит представляет угрозу развития прогрессирующего заболевания печени. В поле зрения врача должны находиться собственно дистрофические изменения как фактор трансформации в гепатоцеллюлярную карциному. Не следует забывать о возможном сосуществовании НАЖБП и алкогольной жировой болезни печени. Наличие артериальной гипертензии рассматривается как фактор, определяющий проведение скрининга на наличие НАЖБП.

В целом информация соответствует положениям клинических рекомендаций РГА и РОПИП по

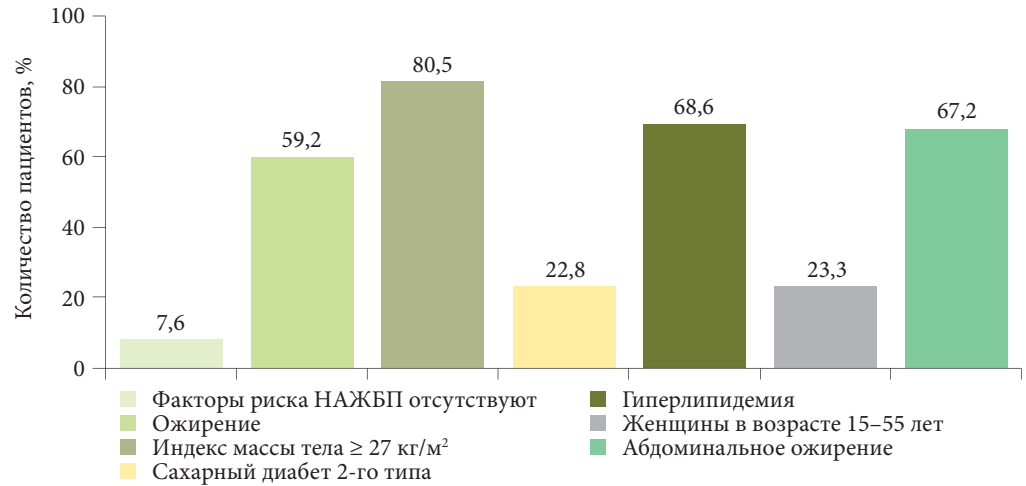


Рис. 1. Распространенность факторов риска НАЖБП в общей популяции

диагностике и лечению НАЖБП [9] и клинических рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом Минздрава России (2013 г.) [11]. Единственное исключение: в рекомендациях отсутствует оценка уровня липопротеинов низкой плотности. Кроме того, в европейских рекомендациях [1] детализированы некоторые группы пациентов, нуждающихся в перекрестном скрининге для выявления

НАЖБП и нарушения углеводного обмена. Как видно из табл. 2 [1], группы первичного скрининга включают широкие слои населения с любыми метаболическими отклонениями и изменениями при ультрасонографическом исследовании печени, отвечающими критериям НАЖБП.

Тем не менее, исходя из данных о распространенности НАЖБП и подтвержденных фактов влияния образа жизни, характера пи-

Таблица 1. Спектр НАЖБП и сопутствующие заболевания

Заболевание	Классификация с разбивкой на подклассы	Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
Неалкогольная жировая болезнь печени	Неалкогольная жировая болезнь печени <ul style="list-style-type: none"> ■ Чистый стеатоз ■ Стеатоз и слабовыраженное лобулярное воспаление ■ Неалкогольный стеатогепатит ■ Ранний неалкогольный стеатогепатит: отсутствие или слабовыраженный фиброз (F0–1) ■ Фиброзный неалкогольный стеатогепатит (\geq F2) или прогрессирующий (\geq F3, мостовидный) фиброз ■ Неалкогольный стеатогепатит – цирроз (F4) ■ Гепатоцеллюлярная карцинома 	Алкогольная жировая болезнь печени Медикаментозная жировая болезнь печени Жировая болезнь печени, обусловленная вирусом гепатита С (генотип 3) Прочее <ul style="list-style-type: none"> ■ Гемохроматоз ■ Аутоиммунный гепатит ■ Глютенная болезнь ■ Болезнь Вильсона ■ А/гипо-бета-липопротеинемия/липоатрофия ■ Гипофункция гипофиза, щитовидной железы ■ Истощение/парентеральное питание Врожденное нарушение обмена веществ (болезнь Вольмана (дефицит лизосомной кислой липазы))
Называемая также первичной неалкогольной жировой болезнью печени и обусловленная метаболическими факторами риска/компонентами метаболического синдрома: <ul style="list-style-type: none"> ✓ окружность талии ≥ 94 / ≥ 80 см для мужчин/женщин европеоидной расы; ✓ артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение гипертензии; ✓ содержание глюкозы в крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или лечение сахарного диабета 2-го типа; ✓ уровень триглицеридов сыворотки > 150 мг/дл ($> 1,7$ ммоль/л); ✓ холестерин липопротеинов высокой плотности $< 40/50$ мг/дл для мужчин/женщин ($< 1,0$ / $< 1,3$ ммоль/л) 		
Называемая также вторичной неалкогольной жировой болезнью печени. Следует отметить, что у отдельных пациентов могут сосуществовать первичная и вторичная неалкогольная жировая болезнь печени. Кроме того, у субъектов с метаболическими факторами риска и алкогольными пристрастиями, превышающими безопасные пределы, могут сосуществовать неалкогольная жировая болезнь печени и алкогольная жировая болезнь печени		
Может возникнуть при отсутствии цирроза и гистологического подтверждения неалкогольного стеатогепатита, но при метаболических факторах риска, указывающих на дистрофически измененный неалкогольный стеатогепатит		



Таблица 2. Рекомендации по формированию групп первичного скрининга населения (с изменениями)

Группы пациентов	Уровень рекомендаций
Пациенты с резистентностью к инсулину и/или метаболическими факторами риска (например, с ожирением или метаболическим синдромом) должны проходить диагностические процедуры, основанные на обнаружении чрезмерного жира в печени (ультрасонография), для диагностики неалкогольной жировой болезни печени	A1
Индивиды со стеатозом должны проходить скрининг на вторичные причины неалкогольной жировой болезни печени, включая тщательную оценку потребления алкоголя. Следует всегда учитывать взаимодействие между умеренным потреблением алкоголя и метаболическими факторами при жировой инфильтрации печени	A1
Должны быть идентифицированы другие хронические болезни печени, которые могут сосуществовать с неалкогольной жировой болезнью печени, поскольку они способны привести к более тяжелому поражению печени	B1

Таблица 3. Рекомендации по формированию групп скрининга на НАЖБП в клинической практике врача по факторам риска, наличию клинико-лабораторных и метаболических проявлений, сердечно-сосудистой патологии и генетических aberrаций (с изменениями)

Группы пациентов	Уровень рекомендаций
У субъектов с ожирением/лишним весом (индекс массы тела > 25 кг/м ²) или метаболическим синдромом проведение скрининга на НАЖБП по ферментам печени и/или результатам ультразвукового исследования должно быть частью рутинного обследования. В случае индивидов высокого риска (возраст старше 50 лет, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром) рекомендуется проведение исследования на наличие прогрессирующего заболевания (НАСГ с фиброзом)	A2
Все индивиды со стеатозом печени должны проходить скрининг на признаки метаболического синдрома независимо от уровней ферментов печени. Все индивиды со стойко аномальными показателями ферментов печени должны проходить скрининг на НАЖБП (ультрасонография), поскольку НАЖБП является основной причиной неожиданного повышения уровней ферментов печени	A1
Сердечно-сосудистые осложнения часто обуславливают исход НАЖБП, и скрининг сердечно-сосудистой системы является обязательным для всех лиц, по крайней мере посредством детальной оценки факторов риска. И наоборот: пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо проверять на наличие НАЖБП, которая сама по себе отягощает течение сердечно-сосудистой патологии	A1
Пациентов с сахарным диабетом 2-го типа надо обследовать на наличие НАЖБП независимо от уровней ферментов печени, поскольку пациенты с сахарным диабетом 2-го типа подвержены высокому риску прогрессирования заболевания	A2
Нездоровый образ жизни играет большую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Оценка пищевых привычек и физической активности является частью всестороннего скрининга на неалкогольную жировую дистрофию печени	A1
У лиц с НАЖБП обязательным является скрининг на диабет по уровню глюкозы в крови натощак или случайному уровню глюкозы в крови либо по HbA1c и при возможности по стандартизированному 75 г ОГТТ в группах высокого риска	A1/ B1
Последующее наблюдение обязательно при ожирении, которое является основным фенотипом и фактором риска НАЖБП, обусловленной резистентностью к инсулину, а также повышает риск прогрессирования заболевания	A1
У большинства худых людей с НАЖБП отмечаются резистентность к инсулину и изменение распределения жира в организме, хотя у них менее тяжелые метаболические нарушения, чем при неалкогольной жировой дистрофии печени с избыточным весом. Тем не менее необходимо проведение последующего наблюдения ввиду возможного прогрессирования заболевания	B2
Носители аллеля P148M гена PNPLA3 и аллеля E167K гена TM6SF2 имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития НАСГ. Генетические aberrации при НАЖБП не всегда ассоциируются с инсулинорезистентностью. У некоторых пациентов, а также в рамках клинических исследований возможно проведение генотипирования, но его регулярное проведение не рекомендовано	B2

тания, коморбидных состояний на развитие указанной патологии [12–14], группы для включения в скрининг расширяются в зависимости от разных факторов риска. Европейские эксперты [1] каждый фактор рассматривают очень подробно и выносят в отдельную рекомендацию. В таблицу 3 сведены подтвержденные доказательствами исследованиями рекомендации для скрининга НАЖБП с учетом образа жизни, антропометрических данных, наличия фоновых или предположительно ассоциированных состояний.

Несмотря на то что генетический скрининг относится к факультативным программам, именно с этого раздела как перспективного направления начинается обсуждение. Роль генетических факторов развития и прогрессирования НАЖБП изучается. В ходе полногеномных исследований подтверждена ассоциация гена PNPLA3 с тяжестью заболевания [15, 16]. Аллель rs738409 гена PNPLA3 обуславливает восприимчивость к НАЖБП, влияет на гистологическую картину и развитие фиброза у детей и подростков с ожирением [17, 18], что нашло отражение в европейских рекомендациях (табл. 3) [1].

Обсуждается вопрос модифицирующего влияния гена TM6SF2 на течение НАЖБП с точки зрения ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вполне вероятно, что скоро появится инструмент для стратификации риска заболеваемости печени [19, 20]. Особое внимание специалисты уделяют скринингу НАЖБП при ожирении (табл. 3), акцентируя внимание на том, что у пациентов с индексом массы тела > 30 кг/м² (или > 25 кг/м²), но с накоплением висцерального жира или дисфункциональной жировой тканью может проявляться НАЖБП с отклонением от нормы ферментов печени или без такового [21–23]. В настоящее время механизмы взаимного отягощающего влияния НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются как компоненты метаболического синдрома [24]. Доказано, что



Таблица 4. Протокол всесторонней оценки пациентов с подозрением на НАЖБП

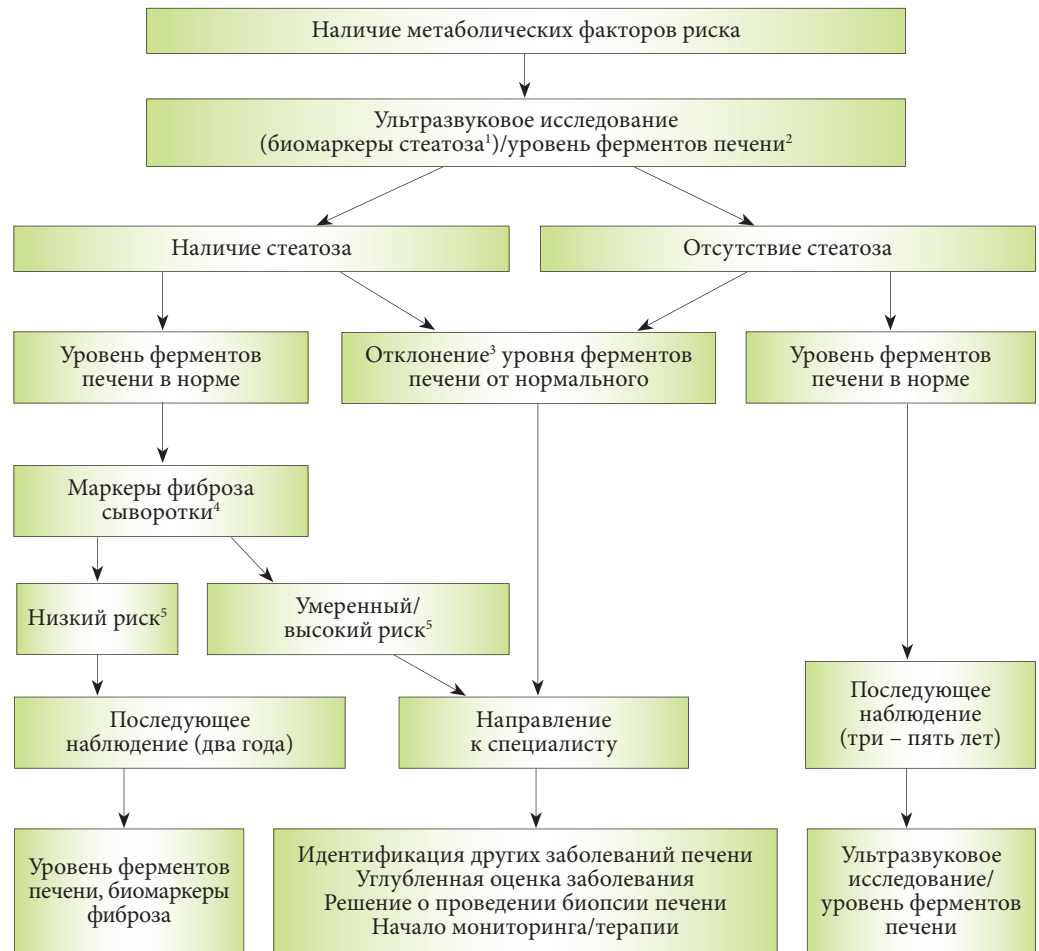
Уровень	Методы исследования
Первоначальный	Потребление алкоголя (менее 30 г в день – мужчины) Личный или семейный анамнез диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний Индекс массы тела, окружность талии, изменение веса тела Инфекция вируса гепатита В и С Наличие в анамнезе лекарственных препаратов, обуславливающих стеатоз Ферменты печени (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза (гамма-глутамилтранспептидаза)) Уровень глюкозы в крови натощак, HbA1c, OGTT (уровень инсулина натощак (НОМА-IR)) Общий анализ крови Уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты в сыворотке Ультразвуковое исследование печени
Расширенный*	Насыщение ферритина и трансферрина Тесты на глютенную болезнь и заболевания щитовидной железы, синдром поликистоза яичников Тесты на редкие болезни печени (болезнь Вильсона, аутоиммунное заболевание, дефицит альфа-1-антитрипсина)

* Согласно априорной вероятности или клинической оценке.

биохимические маркеры атеросклероза и преатерогенные поражения (увеличение толщины комплекса «интима – медиа», обызвествление коронарных артерий брюшной аорты и аортальных клапанов, эндотелиальная дисфункция) у пациентов с НАЖБП встречаются чаще, чем у лиц без стеатоза [25], в том числе у подростков [26, 27], и связаны с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе [28]. Эксперты сходятся во мнении, что при НАЖБП необходимо выявлять сердечно-сосудистые заболевания независимо от традиционных факторов риска. И наоборот: у лиц, подверженных высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, должен проводиться скрининг на НАЖБП (табл. 3).

Таким образом, можно отметить высокий уровень доказательности рекомендаций по формированию групп перекрестного всестороннего скрининга с учетом метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, изменений печени при ультразвукографическом исследовании, а также антропометрических характеристик, образа жизни и генетических рисков.

При рассмотрении особых групп в европейских рекомендациях [1] отмечается, что НАЖБП может быть связана с раком ободочной и прямой кишки, хронической болезнью почек при сахарном



¹ SteatoTest.

² Функциональные пробы: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза.

³ Любое повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

⁴ Оценка фиброза НАЖБП, FIB-4, коммерческие тесты (FibroTest, FibroMeter, ELF).

⁵ Низкий риск свидетельствует об отсутствии фиброза/слабовыраженном фиброзе, умеренный/высокий – о значительном фиброзе или циррозе.

Рис. 2. Диагностическая схема для оценки и мониторинга тяжести заболевания при наличии предполагаемой неалкогольной жировой болезни печени и метаболических факторов риска



диабете 1-го типа [29], нарушением метаболизма костной ткани (дефицит витамина D, остеопороз) [30] и редкими болезнями обмена веществ (липодистрофия, болезнь накопления гликогена). Применение скрининга НАЖБП в качестве канцеропревенции вполне закономерно, если исходить из того, что НАЖБП считается вторым по важности показателем для пересадки печени вследствие гепатоцеллюлярной карциномы в США [31]. Однако четких указаний в этом отношении европейские эксперты не дают, ссылаясь на неопределенность экономической целесообразности.

Перечень методов, предлагаемых для диагностики НАЖБП при скрининге, в рекомендациях РГА и европейских рекомендациях сопоставим и включает ультразвукографическое исследование, определение активности аминотрансфераз, показателей липидного спектра и углеводного обмена с оценкой инсулинорезистентности и ряд тестов исключения (табл. 4) [1]. Кроме того, предложен удобный алгоритм

действий врача при диагностике НАЖБП (рис. 2) [1].

Следует отметить, что в рекомендациях РГА и РОПИП более подробно представлен спектр расширенных исследований, включающий те, которые позволяют исключить аутоиммунные заболевания печени, вирусные гепатиты, что облегчает работу врача при составлении программы обследования.

И еще один важный момент – требования к проведению пункционной биопсии, предлагаемой всем пациентам с НАЖБП для верификации стеатогепатита европейскими экспертами [1, 32, 33]. В рекомендациях РГА и РОПИП [9] показания к пункционной биопсии наиболее приближены к клинической практике и предусматривают:

- ✓ наличие неинвазивных критериев выраженного фиброза печени по данным эластометрии (плотность ткани печени > 9,3 кПа с использованием XL-датчика или > 9,6 кПа для обычного датчика или расчетных индексов (FIB-4, APRI, Hepascore и др.);

- ✓ отсутствие положительной динамики уровня активности аламинотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением;

- ✓ болезненность печени при пальпации;

- ✓ немотивированную слабость у пациентов с признаками стеатоза печени [33–36] (1В).

Таким образом, в клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП, подготовленных РГА и РОПИП и группой профессиональных европейских ассоциаций, на высоком доказательном уровне показана важность проведения своевременного и всестороннего скрининга данной патологии печени.

На основании проспективных когортных рандомизированных исследований, а также метаанализов сформированы группы риска развития и прогрессирования НАЖБП и ассоциированных состояний, включая нозологии, требующие перекрестного скрининга с оценкой прогноза и мониторинга. ☉

Литература

1. *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. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402.*
2. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.*
3. *Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 34. № 3. P. 274–285.*
4. *Lazo M., Hernaes R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Am. J. Epidemiol. 2013. Vol. 178. № 1. P. 38–45.*
5. *Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States // Medicine (Baltimore). 2012. Vol. 91. № 6. P. 319–327.*
6. *Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // Hepatology. 2008. Vol. 48. № 3. P. 792–798.*
7. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.*
8. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologists patients flow // Unit. Eur. Gastroenterol. J. 2015. Vol. 3. № S1–5. P. A344.*
9. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. РОПИП. М., 2015.*
10. *Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review // J. Hepatol. 2012. Vol. 56. № 1. P. 255–266.*
11. *Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2013 // docplayer.ru/28505097-Rekomendacii-po-vedeniyu-bolnyh-s-metabolicheskim-sindromom.html.*
12. *Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD // Clin. Liver Dis. 2014. Vol. 18. № 1. P. 91–112.*
13. *Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza R.J. et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a sys-*

**НАЖБП УВЕЛИЧИВАЕТ
РИСК СМЕРТИ
ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ В 2 РАЗА.^{1,2}**



SARU.PCH.17.04.0493

**ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ НАЖБП.^{3,4}**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: П N 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-н-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) – 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мигалый стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

¹ Bhatta L. S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? European Heart Journal. 2012; 33: 1190–1200.

² Calori G. Fatty Liver Index and Mortality: The Cremona Study in the 15th Year of Follow-Up. Hepatology, July 2011; 145–152.

³ Gundersmann K.-J. et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clinical and Experimental Gastroenterology. 2016; 9: 105–117.

⁴ Sas et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology. 2013; 58: S549.

Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальных исследованиях)*

*Gundersmann K. J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep. 2011; 63(3): 643–659.

АО «Санofi Россия»

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22

Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. реклама

SANOFI 



- tematic review and meta-analysis of controlled feeding trials // Eur. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 68. № 4. P. 416–423.
14. Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36. № 8. P. 772–781.
 15. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 4. P. 1209–1217.
 16. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 1. P. 75–81.
 17. Valenti L., Alisi A., Galmozzi E. et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2010. Vol. 52. № 4. P. 1274–1280.
 18. Nobili V., Donati B., Panera N. et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 58. № 5. P. 632–636.
 19. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Nat. Commun. 2014. Vol. 5. ID4309.
 20. Dongiovanni P., Petta S., Maglio C. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease // Hepatology. 2015. Vol. 61. № 2. P. 506–514.
 21. Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease // Nutrients. 2013. Vol. 5. № 5. P. 1544–1560.
 22. Alberti A., Vario A., Ferrari A., Pistis R. Review article: chronic hepatitis C – natural history and cofactors // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. Suppl. 2. P. 74–78.
 23. Koliaki C., Szendroedi J., Kaul K. et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis // Cell. Metab. 2015. Vol. 21. № 5. P. 739–746.
 24. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 14. P. 1341–1350.
 25. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 10. P. 1190–1200.
 26. Pacifico L., Chiesa C., Anania C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 9055–9071.
 27. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. № 6. С. 73–81.
 28. Calori G., Lattuada G., Ragona F. et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up // Hepatology. 2011. Vol. 54. № 1. P. 145–152.
 29. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2014. Vol. 11. № 7. P. e1001680.
 30. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2014. Vol. 59. № 3. P. 1174–1197.
 31. Wong R.J., Cheung R., Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. // Hepatology. 2014. Vol. 59. № 6. P. 2188–2195.
 32. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. № 5. P. 1007–1019.
 33. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 1. P. 237–264.
 34. Masuoka H.C., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals // Ann. NY Acad. Sci. 2013. Vol. 1281. P. 106–122.
 35. 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 // Клиническая медицина. 2009. Т. 87. № 11. С. 40–44.
 36. Saini S.P., Mu Y., Gong H. et al. Dual role of orphan nuclear receptor pregnane X receptor in bilirubin detoxification in mice // Hepatology. 2005. Vol. 41. № 3. P. 497–505.

Risk Groups for the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: to Whom and How to Conduct Screening

L.K. Palgova

Scientific and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology of the Institute of High Medical Technologies of Saint-Petersburg State University

Contact person: Lyudmila Konstantinovna Palgova, L_Palgova@mail.ru

The article is devoted to the analysis of risk factors for the development of non-alcoholic fatty liver disease from the position of evaluation of groups for screening this pathology. The clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (2015) and the combined clinical recommendations of 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 (2016).

Key words: risk groups, risk factors, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis of the liver, screening, associated diseases



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

Всероссийская конференция молодых терапевтов

16-17 мая 2017 года

Москва, Центр международной торговли
(Краснопресненская наб., д. 12, подъезд № 4)


- I Всероссийская конференция молодых терапевтов пройдет в рамках **терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»**.
- **Формат** конференции специально адаптирован под молодежную аудиторию – в программе запланировано большое количество мастер-классов, практических занятий, школ и конкурсов. Молодые ученые получают возможность доложить результаты собственных исследований и обсудить их со своими коллегами. Участники форума также смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины.
- **Тезисы.** Приглашаем специалистов публиковать тезисы своих работ в сборнике материалов. Работы принимаются до 31 марта 2017 года. Публикация тезисов платная.
- В рамках конференции состоятся:
Конкурс на лучший клинический случай
Конкурс на лучшую научную работу
- **Гранты на участие.** Оргкомитет I Всероссийской конференции молодых терапевтов объявляет о начале приема заявок на получение грантов на проживание и участие в мероприятии.

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

 ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Использование ребамипида в рамках комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: систематизация данных литературы

Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.В. Парцвания-Виноградова

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Вопросы профилактики и лечения Helicobacter pylori-ассоциированной формы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки до сих пор актуальны для клиницистов. В статье систематизированы данные литературы о результатах экспериментальных и клинических исследований применения нового гастропротектора ребамипида у пациентов с H. pylori-ассоциированной патологией. Показана целесообразность использования ребамипида в рамках комплексного лечения H. pylori-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленная повышением эффективности схем эрадикации микроорганизма, а также потенцированием репаративных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, эрадикация, цитопротекция, ребамипид

Инфекция *Helicobacter pylori* относится к одной из наиболее распространенных патогенных инфекций человека, ассоциированных с развитием ряда заболеваний гастродуоденальной зоны: хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка [1–3]. У всех инфицированных пациентов развивается хронический гастрит, в то время как риск развития у них язвенной болезни в течение жизни составляет 10–20%, аденокарциномы желудка – около 1% [4, 5].

Широкое внедрение стратегии test-and-treat в странах Западной Европы, Северной Америки, а также в Австралии и Японии способствовало снижению в популяции распространенности язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori* [2, 6]. Тем не менее в большинстве регионов мира такая форма язвенной болезни остается одной из наиболее распространенных. В свою очередь в мире отмечается увеличение частоты осложнений язвенной болезни, таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации. В случае развития названных осложне-

ний частота летальных исходов достигает 1–7,5% [6–8].

Приоритетной тактикой снижения риска неблагоприятного течения язвенной болезни считается проведение эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* [1, 2, 9]. Традиционно схемы ЭТ включают комбинацию нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы. Однако из-за снижения эффективности классических схем ЭТ, а также отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем ЭТ [1, 9, 10]. Исходя из этого, а также с учетом многофакторности развития и системного характера язвенной болезни важным компонентом комплексного лечения *H. pylori*-ассоциированной формы данного заболевания является использование средств, оказывающих цитопротективное действие по отношению к слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [11].

С 2016 г. в России зарегистрирован новый препарат – ребамипид (РЕБАГИТ), который активно использовался в предыдущие годы в ряде стран в качестве гастро- и энтеропротектора. Механизмы его действия заключаются в стимулировании синтеза простагландинов PGE2 и PGI2 и гликопротеинов слизистой оболочки желудка, а также

ингибировании продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов [12–14]. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, а также ощелачивающую функцию желудка, усиливает пролиферацию и замещение эпителиальных клеток желудка [14]. Ребамипид – единственный гастропротектор с доказанной эффективностью в отношении регресса гастритических изменений, ассоциированных с инфекцией *H. pylori* [15]. Персистирование инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка приводит к индукции выработки интерлейкина (ИЛ) 8 эпителиальными клетками и последующей инициации хемотаксиса нейтрофилов [1, 4]. Это особенно выражено у штаммов *H. pylori*, экспрессирующих цитотоксин CagA [1]. После адгезии *H. pylori* с помощью системы секреции типа IV транслоцирует цитотоксин CagA в интрацитозольное пространство эпителиоцита [1, 4, 16]. Активация ядерного фактора каппа В (nuclear factor каппа В – NF- κ B) и последующая транскрипция провоспалительных генов индуцируют выработку ИЛ-8. Ребамипид продемонстрировал способность к блокированию путей сигнальной трансдукции, задействованных в активации синтеза ИЛ-8 [17, 18]. В исследованиях *in vitro* показано, что ребамипид снижает экспрессию ИЛ-8 и активизирует NF- κ B в злокачественно измененных клетках слизистой оболочки желудка (в рамках экспериментальных моделей), в том числе в ответ на транслокацию цитотоксина CagA [18–20]. Подобные результаты были получены в исследовании *in vivo*: при продолжении приема ребамипида после окончания ЭТ существенно снижалась

экспрессия ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа [21]. В клиническом плане данные изменения отражают результаты исследований, показавшие, что длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [22, 23]. Помимо этого пролонгированная терапия ребамипидом (один год) после ЭТ может предотвратить развитие рака желудка, иницируя регресс воспалительных изменений слизистой оболочки желудка [23]. Приведенные данные о потенциальном антихеликобактерном эффекте ребамипида подтверждены и в клинических исследованиях эффективности препарата в рамках схем ЭТ. Недавний метаанализ шести рандомизированных клинических исследований (РКИ) (611 пациентов) продемонстрировал хорошую эффективность ребамипида при его включении в схему ЭТ: 73,3 против 61,4% в группе сравнения. Отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при использовании ребамипида в схемах ЭТ составило 1,74 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,53). Следует отметить, что в рассматриваемой работе не выявлено достоверных различий в частоте побочных явлений в обеих группах (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; $p=0,329$) [24]. Ряд исследователей проанализировали эффективность лечения ребамипидом по окончании ЭТ. В РКИ у 309 пациентов, завершивших ЭТ и продолжавших получать ребамипид, процент рубцевания язвенного дефекта желудка был выше, чем у пациентов, применявших плацебо, – 80 против 66,1% (95% ДИ 3,1–24,7; $p=0,013$) [25]. В РКИ с аналогичным дизайном, посвященном сравнительной оцен-

ке эффективности ребамипида или омепразола, применяемых по окончании ЭТ, продемонстрирована сопоставимая эффективность рубцевания язвенного дефекта желудка к 12-й неделе лечения (81,2 против 82,5%) [26]. Важный момент: на фоне применения ребамипида зафиксирована минимальная частота развития побочных явлений, которая суммарно составила 0,54% [14].

Итак, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, ребамипид помимо гастропротективной активности реализует собственный антихеликобактерный потенциал, что отражается в значительном повышении эффективности ЭТ. Кроме того, препарат может использоваться для продолжения терапии и после окончания ЭТ в целях потенцирования репарации слизистой оболочки желудка.

Обратите внимание: препарат наиболее эффективен в дозе 100 мг три раза в сутки (запивать небольшим количеством воды). Курс лечения – от двух до четырех недель. Однако, как показывают результаты исследования, максимальная эффективность достигается при продлении курса до восьми недель [11]. Впоследствии по показаниям могут использоваться повторные курсы терапии в той же дозе.

Таким образом, результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ребамипид – действенный гастропротектор, повышающий эффективность схем ЭТ, а следовательно, лечения *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и профилактики ее рецидивов. Целесообразно использование ребамипида в постэрадикационный период для потенцирования репарации слизистой оболочки желудка. ☉

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Morgan D.R., Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
3. Руководство по внутренней медицине / под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
4. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19. № 3. P. 449–490.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного



- с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015) // Фарматека. 2016. № 6 (319). С. 24–33.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
 7. Ступин В.А., Силуянов С.В., Афанасьев В.В. и др. Особенности консервативной терапии пациентов с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки // Фарматека. 2011. № 2. С. 58–63.
 8. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Желудочно-кишечные кровотечения: клиника, диагностика и лечение // Фарматека. 2014. № 2 (275). С. 47–53.
 9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 3. С. 94–99.
 10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 73–79.
 11. Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве гастропротективного и противовоспалительного препарата при лечении язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* // Лечебное дело. 2016. № 2. С. 51–57.
 12. Iinuma S., Naito Y., Yoshikawa T. et al. In vitro studies indicating antioxidative properties of rebamipide // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. № 9. Suppl. P. 35S–39S.
 13. Yoshida N., Yoshikawa T., Iinuma S. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori* // Dig. Dis. Sci. 1996. Vol. 41. № 6. P. 1139–1144.
 14. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 4. № 3. P. 261–270.
 15. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 18. Suppl. 1. P. 153–159.
 16. Asahi M., Azuma T., Ito S. et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells // J. Exp. Med. 2000. Vol. 191. № 4. P. 593–602.
 17. Kim C.D., Kim Y.K., Lee S.H., Hong K.W. Rebamipide inhibits neutrophil adhesion to hypoxia/reoxygenation-stimulated endothelial cells via nuclear factor-kappaB-dependent pathway // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. Vol. 294. № 3. P. 864–869.
 18. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells // Dig. Dis. Sci. 2011. Vol. 56. № 2. P. 441–448.
 19. Masamune A., Yoshida M., Sakai Y., Shimosegawa T. Rebamipide inhibits ceramide-induced interleukin-8 production in Kato III human gastric cancer cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. Vol. 298. № 2. P. 485–492.
 20. Aihara M., Azuma A., Takizawa H. et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric cancer cell lines // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. Suppl. 9. P. 174S–180S.
 21. Choi K.W., Lee Y.C., Chung I.S. et al. Effect of rebamipide in treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer: attenuation of chemokine expression and nitrosative damage // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 2. P. 283–291.
 22. Haruma K., Ito M., Kido S. et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 4. P. 862–867.
 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.
 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. Vol. 29. Suppl. 4. P. 20–24.
 25. 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. Vol. 42. № 8. P. 690–693.
 26. Song K.H., Lee Y.C., Fan D.M. et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study // Digestion. 2011. Vol. 84. № 3. P. 221–229.

Rebamipide in a Combination Therapy of *Helicobacter pylori*-Associated Gastroduodenal Ulcer: Systematized Published Data

D.N. Andreyev, D.T. Dicheva, Ye.V. Partsvania-Vinogradova
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Dmitry Nikolayevich Andreyev, dna-mit8@mail.ru

Issues related to prevention and treatment of Helicobacter pylori-associated gastroduodenal ulcer still remain of high priority for clinicians. Here, systematized published data regarding results of experimental and clinical studies about usage of new gastroprotector drug rebamipide in patients with H. pylori-associated pathology are presented. Practicability of using rebamipide in a combination therapy of H. pylori-associated gastroduodenal ulcer is outlined, which is accounted for by increased efficacy of H. pylori eradication protocols as well as potentiation of mucosal repair processes in gastroduodenal area.

Key words: *Helicobacter pylori, peptic ulcer disease, eradication, cytoprotection, rebamipide*



XIX МАКМАХ
IASMAC

Москва
17•19 мая•2017

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ**

ГК «Космос», проспект Мира, 150 (ст. м. «ВДНХ»)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
Международное общество по химиотерапии (ISC)
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Секретариат
214019, Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (123)
Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru

РЕБАГИТ Ребамипид



ИННОВАЦИОННЫЙ ГАСТРО- и ЭНТЕРОПРОТЕКТОР



ЭФФЕКТИВЕН ТАМ, ГДЕ ДРУГИЕ БЕСПОЛЕЗНЫ!

- Препарат, эффективный для предотвращения и лечения эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и кишечника
- Единственный индуктор синтеза эндогенных простагландинов, стимулирующих физиологическую защиту слизистой оболочки ЖКТ
- Предотвращает развитие НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий, включая вызванные ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- Улучшает заживление язв после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия бактерий, этанола, щелочей и кислот



Рег. уд.: ЛП-001831. Реклама.

www.promed.cz/ru

PRO.MED.CS
Praha a. s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ