



УДК 616.36-002+618.3-06+616-022.61



ВЛАСОВА О.Н.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия»
Кафедра гастроэнтерологии и терапии ФПО

СЛОЖНЫЙ ВОПРОС ГЕПАТОЛОГИИ — ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Резюме. В статье представлены современные данные относительно особенностей течения хронического вирусного гепатита у беременных. Описана стратегия ведения женщин в этот период, схема обследования. Рассмотрены основные риски инфицирования ребенка, осложнения течения беременности, профилактика заражения новорожденных и их скрининг.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, беременность, риски, течение.

Среди инфекционной патологии человека особое место занимают вирусные гепатиты. За последние годы кроме ранее исследованных гепатитов А, В, С, D, E были открыты и малоизвестные гепатиты G, TTV, SEN (ни А, ни G). Этиологическая самостоятельность в развитии гепатита вирусов G, TTV, SEN в данное время не доказана.

Среди парентеральных вирусных гепатитов наиболее опасными и изученными являются вирусные гепатиты В (HBV) и С (HCV). Ежегодно на земном шаре вирусом гепатита В инфицируются около 50 млн человек. Но ситуация инфицированности гепатитом С, по данным литературы, выглядит более угрожающе — 1 млрд, что составляет около 20 % всего населения планеты. До 60 % всех форм хронических диффузных заболеваний печени являются следствием хронической HCV-инфекции в «чистом» виде или в ассоциации с другими гепатотропными вирусами. Обращает на себя внимание возраст данной группы пациентов — в половине случаев это люди активного, работоспособного, фертильного возраста от 16 до 36 лет [1–3, 6, 8]. И соответственно можно предположить, что процент распространения HCV-инфекции среди беременных женщин достаточно высок.

Учитывая тот факт, что в начале беременности происходит угнетение репликации вируса и уровень антител к HCV в сыворотке крови будет ниже чувствительности используемого метода, мы видим лишь часть айсберга. Поэтому однократное исследование уровня антител к HCV на ранних сроках беременности не отражает фак-

тического уровня инфицированности данной категории обследованных.

Высокий уровень инфицированности в последнем триместре беременности определяется, по-видимому, иммуносупрессивным влиянием развивающегося плода на организм матери, что создает оптимальные условия для репликации вируса. В этот период может быть определена истинная частота инфицированности.

Следовательно, для определения инфицированности беременных вирусом гепатита С необходимо проводить повторное исследование сыворотки крови на маркеры HCV, в том числе и непосредственно перед родами [2, 17, 25].

Клиническая симптоматика хронического HCV- и HBV-гепатита представлена скудно и зачастую не получает должной диагностической интерпретации во время беременности.

Не следует также забывать о физиологических изменениях печени во время беременности. Мобилизуются функциональные резервы печени для обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом. Объем циркулирующей крови увеличивается на 40 %, а содержание воды — на 20 %. Существенно увеличивается продукция многих гормонов, особенно эстрогенов и прогестерона. А от-

© Власова О.Н., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

клонения многих показателей от нормы рассматриваются как повышение метаболической активности и адаптации организма [2, 3, 10].

При осмотре женщин с нормальным течением беременности можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звездочки, что, по-видимому, связано с повышением уровня эстрогенов. А в биохимическом анализе сыворотки крови в третьем триместре — умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (а именно ее трансплацентарной фракции), уровня холестерина, триглицеридов, желчных кислот, α -фетопротеина. При этом уровни ГГТП, билирубина, аминотрансфераз в норме, а уровни альбумина, мочевины и мочевой кислоты снижены. Функциональные пробы печени нормализуются спустя 2–6 недель после родов. Гистологическое исследование печени при нормальной беременности не обнаруживает патологических изменений [9, 10].

К одним из наиболее частых клинических проявлений HCV- и HBV-инфекции у беременных относят:

- астенический синдром (90–93 %), который, как правило, расценивается как особенность течения беременности и не связывается с основным заболеванием;
- синдром диспепсии (40–50 %);
- синдром гепатоспленомегалии (35–40 %);
- повышение уровня АЛТ и билирубина (50–52 %);
- мезенхимально-воспалительный синдром (32–36 %);
- синдром холестаза (20–25 %).

Однако у части пациенток, несмотря на репликацию вируса, уровень АЛТ сыворотки крови может оставаться стабильно нормальным на протяжении всей беременности.

Внепеченочные проявления хронического гепатита могут быть представлены антифосфолипидным синдромом (АФС) (25 %) и смешанной криоглобулинемией II типа (10 %). Выявление антифосфолипидного синдрома среди беременных с хроническим гепатитом С встречается достоверно более часто по сравнению с беременными без данной инфекции [11, 16].

К признакам неблагоприятного прогноза, течения беременности относят: наличие геморрагического и отечно-асцитического синдромов; повышение уровня общего билирубина больше чем 200 мкмоль/л за счет непрямого; снижение активности АЛТ до нормы на фоне нарастания интоксикации и роста уровня билирубина; значительное снижение уровня общего белка, альбумино-глобулинового коэффициента < 1, альбумино-гамма-глобулинового коэффициента < 2,5; снижение протромбинового индекса \leq 50 % и фибриногена.

Наиболее частыми осложнениями течения беременности у пациенток с хроническими вирусными гепатитами являются:

- угроза прерывания беременности (до 75 %, встречается в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных);
- плацентарная недостаточность (внутриутробная задержка развития плода, маловодие, хроническая внутриутробная гипоксия плода, отслойка нормально-расположенной плаценты (до 35 %, встречается в 5 раз чаще, чем у здоровых беременных));

- самопроизвольные выкидыши (до 20 %);
- анемия (до 20 %, встречается в 2 раза чаще);
- антифосфолипидный синдром.

Обращает на себя внимание частота самопроизвольных abortов у женщин с вирусным гепатитом В (ВГВ). При легком течении гепатита данный показатель составляет 7,7 %, при среднетяжелом — 34,1 %, при тяжелом — 55,5 % беременных.

Антифосфолипидный синдром осложняет течение беременности вследствие действия антифосфолипидных антител на сосуды плаценты с развитием тромбозов и нарушением плацентарного кровотока. Такие больные представляют группу двойного риска по невынашиванию беременности. В то же время лечение АФС в таких случаях имеет свои особенности. У беременных с хроническим вирусным гепатитом в условиях развивающегося иммунодефицита назначение глюкокортикоидов для лечения АФС противопоказано, так как приводит:

- к усилению репликации вируса;
- ухудшению течения АФС, ассоциированного с гепатитом С и В;
- нарастанию патологических изменений с прогрессированием гестационного процесса (преждевременное созревание плаценты, кальциноз, маловодие). В такой клинической ситуации препаратами выбора для лечения АФС у беременных с хроническим гепатитом являются антикоагулянты, которые стабилизируют гемостаз без отрицательного влияния на иммунную систему.

Особое внимание обращает на себя вирусный гепатит Е у женщин во второй половине беременности. В Индии, странах Среднего Востока и Африки он встречается чаще и относится к самоограничивающимся инфекциям, не склонным к переходу в хроническую форму. Характеризуется фекально-оральным механизмом заражения. У беременных заболевание в 20–25 % может приобретать злокачественное течение по фульминантному типу — с развитием массивного некроза печени, острой печеночной энцефалопатии, острой почечной недостаточности. В 1980–1981 гг. в Алжире было зафиксировано 788 подобных случаев, из них 9 — беременные

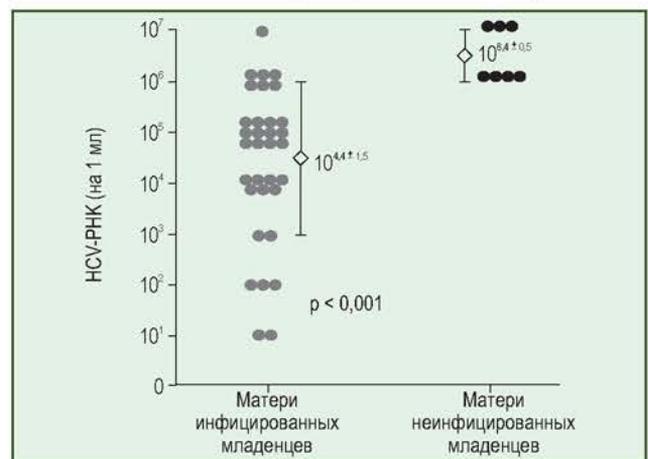


Рисунок 1 — Средние (\pm стандартное отклонение) сывороточные титры HCV-RНК у 7 матерей младенцев, инфицированных HCV, и у 33 матерей неинфицированных младенцев

женщины, смертность среди которых была 100 %. Часто течение гепатита E приводит к самопроизвольному прерыванию беременности. По данным U. Navaneethan, более половины доношенных детей, рожденных матерями с гепатитом E, умирают в течение первого месяца жизни [2, 10, 17, 22].

Ведение беременной с хроническим гепатитом требует комплексного обследования, постоянного амбулаторного наблюдения оценки состояния, регулярного лабораторного контроля, консультации инфекциониста и гастроэнтеролога. При первичном выявлении маркеров вирусного гепатита беременную ставят на учет и далее определяют характер течения, активность репликации вируса, выраженность воспалительного процесса в ткани печени. Правильная тактика ведения беременной женщины, инфицированной вирусами гепатита, позволяет минимизировать риск вертикального инфицирования плода и повышает вероятность рождения здорового ребенка [1, 12, 19]. При возникновении акушерских осложнений или обострении основного заболевания необходимо стационарное лечение в отделении экстрагенитальной патологии. Повторное обследование необходимо провести в III триместре. Родоразрешение стремятся провести через естественные родовые пути. Однако преждевременные роды у данной группы беременных отмечаются в 3 раза чаще, чем в группе здоровых беременных. По данным итальянских ученых, степень передачи инфекции меньше при родах с помощью кесарева сечения по сравнению с родами через естественные родовые пути (6 % против 32 %) [13, 24, 25]. По данным другого исследования, 5,6 % детей, рожденных после кесарева сечения, были инфицированы гепатитом C по сравнению с 13,9 %, родившихся через естественные родовые пути. В муль-

тицентровом исследовании, проведенном в Великобритании и Ирландии, показано, что родоразрешение путем планового кесарева сечения до разрыва плодного пузыря ассоциировалось со значимо более низким риском передачи HCV ребенку, чем родоразрешение через естественные родовые пути или экстренное кесарево сечение [12, 19].

В группе детей, рожденных от матерей с хроническими формами гепатитов, чаще наблюдались пороки развития новорожденных: при хроническом вирусном гепатите C — в 5,6 % случаев, при хроническом вирусном гепатите B — в 2,6 % случаев. При этом преимущественно встречалась патология желудочно-кишечного тракта (атрезия кишечника).

Всегда следует оценивать риск инфицирования ребенка, которое возможно как во время родов, так и вертикальным путем. Риск заражения ребенка в целом при суммировании различных исследований составляет в среднем 5–10 %.

Наибольший риск вертикальной передачи HCV во время беременности и родов ассоциирован как минимум с двумя обстоятельствами: высокой вирусной нагрузкой (25–40 %) (рис. 1) (хотя уровень виремии, который предсказал бы инфицирование ребенка, не может быть в подобных случаях определен) и патологией плаценты (отслойкой плаценты, фетоплацентарной недостаточностью) [1, 2, 14]. При морфологическом изучении плаценты отмечаются явления плацентита вирусной этиологии. О высокой вероятности внутриутробного инфицирования плода свидетельствует показанное в ряде работ обнаружение HCV RNA в сыворотке крови новорожденных в первые часы после рождения, в том числе с высокой степенью гомологии изоляторов HCV, полученных от матери и ребенка.

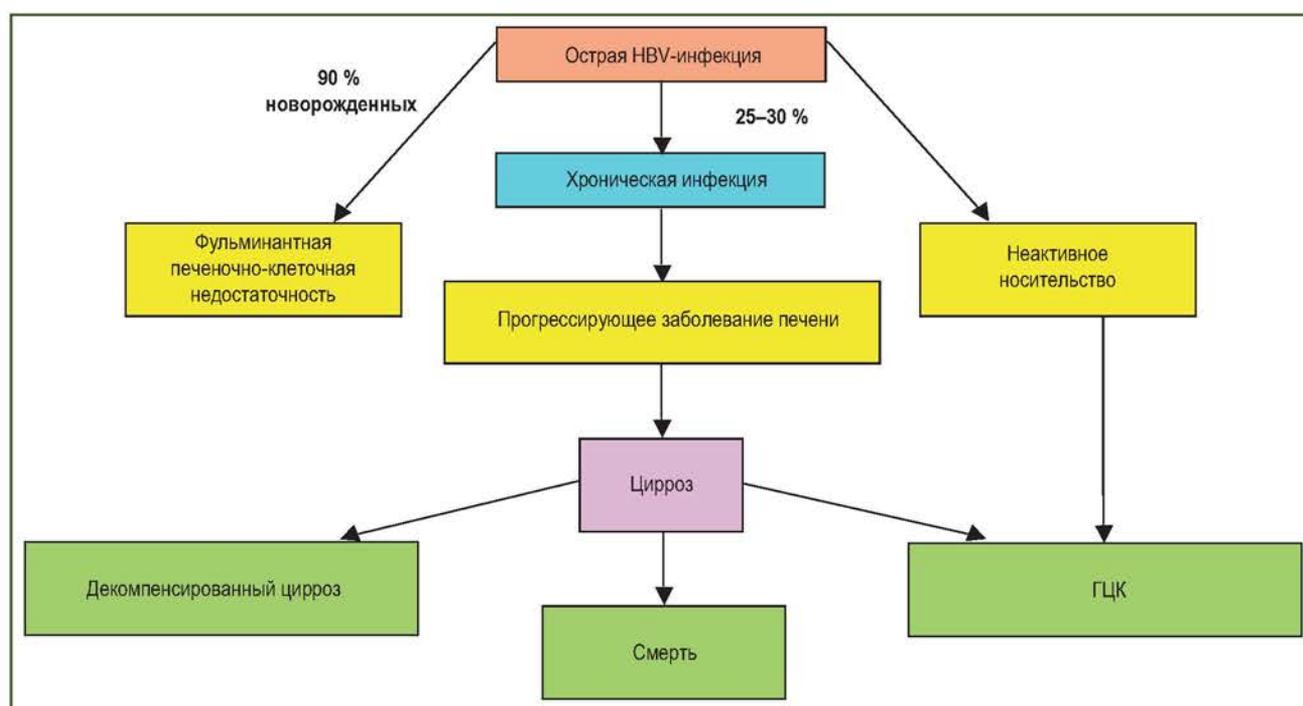


Рисунок 2 — Течение и исходы хронического гепатита B

Обнаруживаемая у детей меньшая, чем у матерей, степень гетерогенности HCV позволяет предположить, что ребенку передается лишь небольшая, обладающая большей контагиозностью, субпопуляция HCV. Выказана гипотеза, что материнские anti-HCV могут предотвращать инфицирование ребенка, снижая количество инфицирующих частиц. Преждевременный разрыв плодного пузыря и длительный безводный промежуток могут увеличить риск интранатального инфицирования, поэтому безводный промежуток должен быть сокращен. Степень риска инфицирования возрастает в 3–5 раз при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции. Нет данных о корреляции риска инфицирования ребенка HCV в зависимости от генотипа, а также от наличия или отсутствия клинико-лабораторных проявлений хронического гепатита у матери. Но в ряде исследований показана более высокая частота инфицирования ребенка от матерей, страдающих наркоманией, независимо от уровня вирусемии и наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции.

При оценке угрозы инфицирования ребенка HBV следует учитывать, что перинатальный путь — один из основных путей передачи HBV, но риск заражения зависит от спектра маркеров [1, 2, 6, 15, 25]. При +HBsAg и +HBeAg риск возрастает до 80–90 %; а риск хронической инфекции у инфицированных при рождении детей составляет около 90 % (рис. 2) [3, 5, 6]. При +HBsAg и –HBeAg риск инфицирования составляет 2–15 %, хроническая инфекция у таких детей развивается редко, но может наблюдаться острый и фульминантный гепатит [1, 3]. Роль перинатального распространения вируса и уровень носительства существенно варьируют в различных географических зонах. Так, в странах Юго-Восточной Азии перинатальный путь инфицирования является основным и более 50 % носителей инфицированы уже при рождении [5, 7]. Основным механизмом инфицирования во время родов считают попадание крови матери на поверхностные садины, на конъюнктивы плода во

время прохождения через родовые пути, заглатывание плодом околоплодных вод, материнско-плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты. Доказана инфекционность вагинального секрета, амниотической жидкости, аспиратов желудочного содержимого новорожденных, пуповинной крови [10, 18].

От матерей, инфицированных HBV и HDV, инфицирование в перинатальном периоде возможно, однако роль передачи для HDV крайне мала. Но в случае заражения заболевание протекает более тяжело. Поэтому ребенок, вакцинированный против гепатита В, будет защищен и от дельта-инфекции [2, 5, 11, 25].

Для решения вопроса о возможном инфицировании вирусным гепатитом ребенка, рожденного от матери с вирусным гепатитом, необходимо лабораторное исследование крови на наличие вирусных антител и РНК/ДНК в возрасте 1, 3, 6, 12 и 15 месяцев. Этот тест должен быть положительным при повторных измерениях не менее двух раз. Однако следует помнить, что до 15–18-месячного возраста у ребенка могут обнаруживаться материнские антитела, которые проникают через плаценту. У неинфицированных детей антитела исчезают в течение первого года жизни, хотя в редких случаях они могут обнаруживаться и до 1,5 года. При обследовании у ребенка должны быть повышены сывороточные трансаминасы. Генотип вируса будет одинаковым у матери и ребенка. Описаны наблюдения транзиторной вирусемии у новорожденных. В частности, в проведенном в Израиле исследовании у 5 из 23 (22 %) новорожденных от инфицированных HCV матерей РНК была обнаружена в сыворотке крови на вторые сутки после рождения, но во всех случаях вирусемия перестала определяться в 6-месячном возрасте с последующим исчезновением и антител [1, 7]. Возможность влияния материнских антител на транзиторность инфицирования и элиминацию HCV у новорожденных требует дальнейшего изучения.

Таблица 1 — Определение категорий риска лекарств для беременных по классификации FDA

Категория	Описание	Препараты (гепатология)
A	Отсутствие риска — адекватные, хорошо контролируемые исследования беременных женщин не показали повышенный риск аномалий плода	–
B	Нет доказательств риска — исследования на животных не обнаружили свидетельств повреждающего действия на плод, однако не было проведено адекватных, хорошо контролируемых исследований беременных, или исследования на животных обнаружили свидетельство повреждающего действия на плод, но адекватные, хорошо контролируемые исследования на беременных женщинах не показали риск аномалий плода	УДХК Телбивудин Тенофовир
C	Риск не исключен — исследования на животных обнаружили повреждающее действие, но не были проведены исследования беременных или не было как исследований на животных, так и достаточного количества наблюдений среди беременных	Преднизолон Интерферон альфа Энтекавир Ламивудин
D	Риск доказан — исследования или наблюдения среди беременных продемонстрировали повышенный риск развития аномалий плода. Однако польза от терапии может превышать потенциальный риск	Азатиоприн D-пеницилламин
X	Противопоказаны при беременности — исследования или наблюдения среди беременных, исследования на животных продемонстрировали свидетельства развития аномалий плода	Рибавирин

В настоящее время многие страны активно внедряют иммунопрофилактику вирусного гепатита В. Все дети от матерей-носительниц НВsAg подлежат иммунопрофилактике, показано введение иммуноглобулина против вируса В (НВIG) и вакцины от гепатита В. Вакцину обычно вводят внутримышечно в область плеча. Внутривенное введение эффективно, хотя титры образующихся при этом антител ниже, чем при внутримышечном введении. Первое введение вакцины должно проводиться в первые 12 часов после рождения, последующие введения — через 1 и 6 месяцев. Бисли (Beasley) и соавторы показали, что одновременное введение НВIG и вакцины от гепатита В обеспечивает профилактику передачи НВV с эффективностью до 95 %, однако следует обратить внимание, что у детей, рожденных от матерей с очень высоким уровнем ДНК в сыворотке (выше $8 \log_{10}$ МЕ/мл), эффективность данного профилактического мероприятия ниже [13, 25]. Опубликованные данные результатов вакцинации младенцев в Гамбии показали, что вакцинация позволила предотвратить гепатит В в 84 % случаев и предупредить хроническое носительство у 94 %. 12-летнее наблюдение вакцинированных в Сенегале детей продемонстрировало, что у 81 % из тех, которым в школьном возрасте была введена дополнительная доза вакцины, имелись анти-НВs. Эффективность вакцинации составила 88 %. Не следует также забывать о продолжительности защитного эффекта вакцинации (рис. 3). Длительность достигнутого иммунитета не установлена; протективный эффект сохраняется и после того, как концентрация анти-НВs-антител снижается до подпорогового уровня [3, 6, 10, 11, 18]. Таким образом, иммунная память обеспечивает длительную защиту. Однако при сохранении угрозы заражения следует проводить ревакцинацию через 5–7 лет после первого курса. Контроль уровня антител при повторной вакцинации даст нам хорошее представление о продолжительности сохранения адекватного титра антител.

Некоторыми странами с высоким носительством НВsAg разработана схема пассивной иммунопрофилактики внутриутробной инфекции с помощью имму-

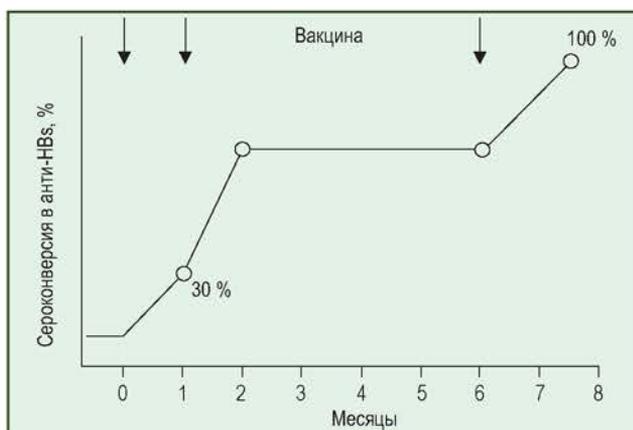


Рисунок 3 — Использование вакцины против гепатита В. Три инъекции приводят к сероконверсии приблизительно у 93 % вакцинированных через 8 мес. после вакцинации

ноглобулина, вводимого матери-носителнице НВeAg и НВsAg в III триместре трехкратно — за 3, 2 и 1 месяц до родов. Такая иммунопрофилактика является безопасной для плода и приводит к значительному снижению риска развития у него хронической НВV-инфекции. Также представляют интерес сообщения о применении ламивудина в последнем триместре беременности у НВeAg-положительных больных хроническим гепатитом В с целью профилактики внутриутробного инфицирования плода [1, 25, 26].

Учитывая данные о том, что НСV обнаруживается в очень низких титрах в грудном молоке, до сих пор обсуждается вопрос о безопасности грудного вскармливания [4, 5, 7, 19]. Однако концентрация вируса в грудном молоке мала, и он способен разрушаться в пищеварительном тракте плода, поэтому грудное вскармливание не должно быть противопоказано при наличии НСV-инфекции. Риск инфицирования ребенка при кормлении грудью в настоящее время еще изучается. Однако травматизация сосков матери, контакт с ее кровью или афтозные изменения в полости рта новорожденного этот риск увеличивают.

Учитывая отсутствие специфической иммунопрофилактики перинатального инфицирования НСV, а также успехи, достигнутые в лечении НСV-инфекции, молодые женщины, имеющие гепатит С и желающие исключить риск инфицирования ребенка, должны рассматриваться как кандидаты на проведение противовирусной терапии до предполагаемой беременности. Такие мероприятия необходимы и оправданы, так как во время беременности и в период лактации противовирусная терапия не проводится, а если беременность наступила во время противовирусной терапии — то лечение необходимо прервать. Также допустимо применение некоторых гепатопротекторов и активно обсуждается вопрос использования аналогов нуклеозидов, в частности ламивудина (табл. 1), для профилактики перинатального инфицирования у беременных с НВV при высокой виремии [1, 6, 9]. Препараты интерферона альфа относятся к категории «С» по классификации FDA. В данное время оценить их безопасность мы не можем, но в некоторых публикациях отмечена высокая частота встречаемости гипотрофии плода. Опубликованные наблюдения применения ламивудина и тенофовира у ВИЧ-инфицированных женщин свидетельствуют о том, что частота врожденных аномалий в рамках популяционной [1, 6, 8, 10, 22].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Всемирной организации здравоохранения, беременность не противопоказана женщинам, инфицированным вирусами гепатита, не достигшим стадии цирроза, а также при отсутствии признаков активности печеночного процесса и/или холестаза [1, 2, 6, 9]. Все беременные женщины подлежат обязательному обследованию на наличие НВsAg в сыворотке крови. Учитывая отсутствие в настоящее время способов специфической профилактики перинатального инфицирования и возможности лечения НСV-инфекции у беременных, считается нецелесообразным введение

обязательного скрининга на anti-HCV среди этого контингента лиц — обследованию подлежат также беременные в группах риска. Рекомендации в отношении скрининга на anti-HCV у беременных остаются предметом дальнейших дискуссий.

Список литературы

1. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2012. — 302 с.
2. Вирусные хронические заболевания печени и беременность / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, М.М. Шехтман, Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. — 1993. — № 2. — С. 20-24.
3. Игнатова Т.М. Заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатова // *Медицинский вестник*. — 2007. — № 15. — С. 13-18.
4. Игнатова Т.М. Особенности течения HBV- и HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде / Т.М. Игнатова // *Гепатологический форум*. — 2007. — № 1. — С. 14-18.
5. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность / Т.М. Игнатова // *Клиническая гепатология*. — 2009. — № 1. — С. 32-38.
6. Клинические рекомендации AASLD. Хронический гепатит В: обновление данных на 2009 год: Пер. В. Деньгина / Американская ассоциация по изучению болезней печени. — 2010. — 52 с.
7. Кузьмин В.Н. Вирусный гепатит С у беременных: современная проблема акушерства / Кузьмин В.Н. — 2011. — № 6. — С. 82-87.
8. Лопаткина Т.Н. Латентная инфекция, вызванная вирусом гепатита В и С / Т.Н. Лопаткина // *Клиническая гепатология*. — 2009. — № 2. — С. 3-8.
9. Ребров Б.А. Заболевания печени и беременность / Б.А. Ребров, Е.Б. Комарова // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — С. 18-23.
10. Талли Н.Д. Гастроэнтерология и гепатология / Н.Д. Талли, В.А. Исаков, А. Сигал, М.Д. Уэлтман // *Практическая медицина*. — 2012. — 565 с.
11. Benjaminov F.S. Liver disease in pregnancy // *Am. J. Gastroenterology*. — 2004. — 99. — 2479-88.
12. Brewer G.J. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy / G.J. Brewer, V.D. Johnson, R.D. Dick [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — V. 31. — P. 364-370.
13. EASL International Consensus Conference on hepatitis C // *J. Hepatol*. — 1999. — V. 30. — P. 956-961.

14. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: part 2— managing pre-existing and pregnancy-induced liver disease / G.T. Everson // *Medscape Womens Helph*. — 1998. — V. 3. — P. 2.

15. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. / D.M. Gibb, R.L. Goodall, D.T. Dunn et al. // *Lancet*. — 2000. — V. 356. — P. 904-907.

16. Guntupalli S.R. Hepatic disease and pregnancy : an overview of diagnosis and management / S.R. Guntupalli, J. Steingrub // *Crit. Care Med*. — 2005. — 33. — S. 332-9.

17. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis / M.A. Heneghan, S.M. Norris, J.G. O'Grady et al. // *Gut*. — 2001. — V. 48. — P. 97-102.

18. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus / M. Hiratsuka, H. Minakami, S. Koshizuka, I. Sato // *J. Perinat. Med*. — 2000. — V. 28. — P. 372-376.

19. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns / M. Ketzinil-Gilad, S.L. Colonder, R. Hadary et al. // *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis*. — 2000. — V. 19. — P. 267-274.

20. Kowdley K.V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease / K.V. Kowdley // *Am. J. Med*. — 2000. — V. 108. — P. 481-486.

21. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effect on primary bile acids in babies and mothers / G. Mazella, R. Nicola, A. Francesco et al. // *Hepatology*. — 2001. — V. 33. — P. 504-508.

22. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies / A.B. Morris, S. Cu-Uvin, J.I. Harwell et al. // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr*. — 2000. — V. 25. — P. 306-311.

23. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies / L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak et al. // *Teratology*. — 2000. — V. 62. — P. 385-392.

24. Molecular evolution of HCV genotype 2c persistent infection following mother-to-infant transmission / M. Rapicetta, C. Argentini, E. Spada et al. // *Arch. Virol*. — 2000. — V. 145. — P. 965-977.

25. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention / K. Shiraki // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2000. — V. 15, Suppl. — E11-15.

26. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients / A.D. Van Nuen, de Man R.A., R.A. Heijtkink et al. // *J. Hepatol*. — 2000. — V. 32. — P. 1040-1041.

Получено 28.10.13 □

Власова О.М.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія»
Кафедра гастроентерології та терапії ФПО

Vlasova O.N.

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy»
Chair of Gastroenterology and Therapy, Ukraine

СКЛАДНЕ ПИТАННЯ ГЕПАТОЛОГІЇ — ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ І ВАГІТНІСТЬ

Резюме. У статті наведено сучасні дані щодо особливостей перебігу хронічного вірусного гепатиту у вагітних. Описано стратегію ведення жінок у цей період, схему обстеження. Розглянуто основні ризики інфікування дитини, ускладнення вагітності, профілактику зараження немовлят та їх скринінг.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит, вагітність, ризики, перебіг.

DIFFICULT QUESTION OF HEPATOLOGY — VIRAL HEPATITIS AND PREGNANCY

Summary. The article presents current data concerning the course of chronic viral hepatitis in pregnant women. There was described the strategy of management of women at this period. There were considered the main risks of infecting child, development of complications during pregnancy, prevention of contamination of children and their screening.

Key words: chronic viral hepatitis, pregnancy, risk, course.

УДК 616-08-039.71+616-08+616.33

ТКАЧ С.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Резюме. Приведены современные данные о разных стратегиях лечения и профилактики НПВП-гастропатий. На основании проведенного анализа сделан вывод, что наилучшими стратегиями являются применение ингибиторов протонной помпы и эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*. Применение двойных доз ингибиторов протонной помпы дает возможность повысить эффективность профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатии, ингибиторы протонной помпы, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины. Ежедневно во всем мире НПВП употребляют около 30 млн людей, причем более 40 % из них — в возрасте старше 60 лет [27, 46]. Широкое использование данных препаратов объясняется их значительным противовоспалительным эффектом, благодаря которому возможно облегчить боль при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Однако прием НПВП сопровождается повышенным риском гастроудоденальных побочных эффектов, начиная с диспепсии и образования пептических язв и кончая более серьезными и потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как кровотечения, непроходимость или перфорация [12, 39, 42]. Гастроудоденальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротективных простаноидов, опосредованных циклооксигеназой 1-го типа (ЦОГ-1), таких как простагландин E₂ и простаглицлин. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 вызывают менее выраженные гастроудоденальные повреждения, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, однако полностью проблему гастротоксичности не решают [1, 30].

Эрозивно-язвенные поражения гастроудоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину, получили международное название «НПВП-гастропатии». Основными критериями НПВП-гастропатий являются: хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность или стертая клиническая картина, высокий риск манифестации язвенным кровотечением, наличие острых, часто — множественных повреждений, локализованных в основном

в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы, фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, достаточно быстрое заживление при отмене НПВП (НИИ ревматологии РАМН, 1994).

Данная проблема весьма актуальна, поскольку число госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-гастропатий с каждым годом неуклонно возрастают. Состояния, связанные с применением НПВП, вносят существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности во многих странах мира. Установлено, что у пациентов, принимающих НПВП, риск возникновения пептических язв повышается в 3–4 раза [11, 18]. Риск развития таких язвенных осложнений, как перфорация и кровотечения, у данных пациентов составляет 25–35 %. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3,6 и 7,6 [18]. Риск может быть наиболее высоким сразу после начала приема НПВП, но продолжает постоянно возрастать в течение НПВП-терапии [13, 14, 16]. Угрожающие жизни осложнения, такие как кровотечение, перфорация или обструкция, возникают с частотой примерно 1,5 % в год, и им обычно не предшествуют какие-либо гастроинтестинальные симптомы [21, 22, 26]. Не у всех лиц, использующих НПВП, эндоскопически выявляются гастроинтестинальные повреждения, и далеко не всегда их легко определить по наличию симптомов. За исключением диспепсии, обычные проявления у лиц, употребля-

© Ткач С.М., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ющих НПВП, недостаточно коррелируют с язвенным образованием [14, 16, 21, 26]. Асимптомные, выявляемые только при эндоскопии язвы определяются у 40 % пациентов, длительно употребляющих НПВП [13, 18, 21].

Существует целый ряд факторов, которые могут влиять на уровень риска возникновения НПВП-гастропатий. В настоящее время доказано, что пожилой возраст, язвенная болезнь в анамнезе, сопутствующие заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность), высокие дозы НПВП, прием 2 и более НПВП, одновременное применение антикоагулянтов или кортикостероидов, инфицирование *Helicobacter pylori* повышают риск развития язв и их осложнений [11, 25, 36].

Имеет значение как вид НПВП, так и его доза. Известно, что у больных с ревматоидным артритом НПВП-гастропатии фиксируют чаще, чем у больных с остеоартрозом. Вероятно, это можно объяснить применением разных препаратов и доз. В литературе существует много данных, свидетельствующих о наличии линейной связи между дозой НПВП, применяемым препаратом и частотой развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хотя некоторые НПВП (ибупрофен) имеют определенное преимущество по сравнению с другими (пироксикам, индометацин, азапропазон), эта закономерность с увеличением дозы не сохраняется [25]. Возможно, на риск возникновения осложнений влияют также фармакокинетические особенности применяемых препаратов, прием НПВП с длительным периодом полувыведения (ретардных форм).

Установлено, что пожилой возраст создает предпосылки для развития *H. pylori*-негативных пептических язв — риск у пациентов, принимающих НПВП, в возрасте свыше 60 лет в 3,5 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе. Считается, что влияние НПВП на этот риск является скорее аддитивным, а не синергичным, поскольку специфичных механизмов не существует. Подсчитано, что сочетанный относительный риск развития язвенной болезни у лиц пожилого возраста, которым назначают НПВП, составляет 13 [29]. Наличие язвенной болезни в анамнезе при употреблении НПВП повышает общий относительный риск развития пептических язв до 17. Этот эффект является специфичным, поскольку не зависит от *H. pylori*-статуса [18, 29].

Суммарный относительный риск развития пептических язв возрастает также при одновременном применении НПВП и антикоагулянтов [36]. Хотя степень участия в этом процессе разных НПВП различна, можно предположить, что наиболее опасным препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК), поскольку она влияет на агрегацию тромбоцитов. Роль кортикостероидов на сегодняшний день до конца не установлена — продолжаются споры о том, являются ли гормоны язвагогенами или они только усиливают влияние других неблагоприятных факторов. Имеются доказательства того, что регу-

лярное применение не менее 10 мг кортикостероида ежедневно вместе с НПВП повышает риск развития язвенного кровотечения в 3 раза по сравнению с лицами, которые принимают только НПВП [32].

К возможным факторам риска относят также ревматоидный артрит, женский пол, табакокурение и употребление алкоголя, предшествующий НПВП-терапии прием антацидов или блокаторов H_2 -рецепторов [11, 18].

В настоящее время пересматриваются взгляды относительно безопасности низких доз АСК (НДА) (≤ 325 мг), которые все чаще используют с целью профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Так, по данным исследований, проведенных в США, применение НДА повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений в 2–6 раз в зависимости от дозы (75–1200 мг/сут). Даже в низких, так называемых кардиопротективных дозах АСК повышает риск развития пептических язв (в дозе 75 мг — в 2,3 раза, 150 мг — в 3,2 раза, 300 мг — в 3,9 раза). Важно, что при одновременном применении НДА и других НПВП наблюдается эффект суммации, который вдвое повышает риск развития перфорации и кровотечения [38, 44]. Риск язвенного кровотечения у пациентов, принимающих одновременно неселективный НПВП и НДА, всегда вдвое больше, чем у лиц, принимающих один препарат. Так, по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, риск образования гастродуоденальных язв был достоверно выше у пациентов, принимающих напроксен и АСК (27 %), чем у тех, которые получали ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб) и АСК (19 %, $p = 0,016$) или плацебо и АСК (8 %, $p < 0,001$) [15]. Исследование с участием пациентов, принимавших АСК с кишечнорастворимой оболочкой (81 мг/сут), показало, что через 12 нед. у 7,3 % из них при эндоскопии обнаруживались язвы и эрозии [45]. Данные другого исследования показали, что у 48 % асимптомных пациентов, принимавших АСК (100 или 325 мг/сут) более 3 мес., развивались эндоскопически выявляемые язвы и эрозии [31]. Таким образом, покрытый кишечнорастворимой оболочкой или буферизованный АСК не показал никаких преимуществ относительно снижения частоты возникновения гастроинтестинальных осложнений [9].

Понимание механизмов повреждения ЖКТ при применении НПВП в последние годы улучшилось, что привело к разработке различных схем профилактики и лечения НПВП-гастропатий. Наиболее рациональным подходом считается целенаправленная эндоскопическая диагностика и первичная профилактика НПВП-гастропатий с учетом рассмотренных выше риск-факторов. Результат такого подхода — снижение частоты тяжелых гастроинтестинальных эффектов на 40 % [37]. Рутинная профилактика НПВП-гастропатий включает парентеральное введение НПВП, применение наименее токсичных НПВП (ибупрофена, диклофенака, ингибиторов ЦОГ-2, ЦОГ-3), кишечнорастворимых форм, проведение локальной НПВП-терапии в сочетании с физиотера-

пией, комбинирование НПВП с антисекреторными, антацидными, гастропротекторными средствами, эрадикацию *H.pylori* [18, 30, 47].

Согласно рекомендациям American Rheumatology Association (2002) при высоком риске возникновения НПВП (два риск-фактора и более, наличие осложнений в анамнезе) следует вместо классических НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП), при умеренном риске (1 риск-фактор) можно ограничиться только назначением селективного ингибитора ЦОГ-2, а при низком риске (риск-факторов нет) — применять классические НПВП.

Поскольку пептические язвы, кровотечения, перфорация могут возникнуть в любой период НПВП-терапии и часто без предвестников, то при возникновении любой НПВП-ассоциированной диспепсии обязательно проводят эндоскопию, хотя возможно и эмпирическое применение ИПП или проведение эрадикации *H.pylori* у инфицированных больных [29].

В тех случаях, когда НПВП-гастропатия все же возникла и подтверждена эндоскопически, используют 4 основные стратегии лечения и профилактики. Первая стратегия, наиболее простая и понятная, — это полное прекращение приема НПВП или ингибитора ЦОГ-2, отказ от курения, алкоголя, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастроотоксических средств, а также лечение язв или эрозий ИПП, которое оказывается эффективным в 90 % случаев и более. Вторая стратегия — это продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором ЦОГ-2 и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП или синтетическим аналогом простагландинов (мизопростол). Третья стратегия — это проведение профилактического лечения для предупреждения язвобразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2, что рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий. В этих случаях препаратами выбора также являются ИПП или мизопростол. К сожалению, мизопростол имеет высокий уровень побочных эффектов, таких как поносы, запоры и тошнота. В Украине препарат не зарегистрирован, а его антисекреторная и противоязвенная активность достоверно ниже, чем ИПП [20]. Четвертая стратегия, рекомендуемая тремя последними Маастрихтскими консенсусами по диагностике и лечению *H.pylori*-инфекции, включая Маастрихт IV (2010), — проведение эрадикации *H.pylori* у всех инфицированных больных, у которых планируется длительная терапия НПВП, АСК или коксибами [8, 28].

Наиболее распространенной превентивной и лечебной стратегией в настоящее время является дополнительное применение ИПП, которые способны устранить или резко уменьшить вторичный повреждающий компонент воздействия НПВП — следу-

ющую за ингибированием синтеза простагландинов кислотную атаку, которая является непосредственной причиной образования и углубления эрозий и язв слизистой оболочки. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что для того, чтобы устранить повреждающее действие кислотно-пептического фактора и ulcerogenesis, интрагастральный pH необходимо повысить более 4. Этого можно добиться, только используя такие мощные кислотоснижающие препараты, как ИПП. Для того чтобы стойко и длительно удерживать pH в желудке выше 4, зачастую требуется прием двойных доз ИПП. В последние годы проведено много рандомизированных клинических испытаний (РКИ), касающихся изучения эффективности ИПП и различных стратегий их применения в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Большая часть этих исследований проведена с применением стандартных доз омепразола. В Украине наиболее применяемым ИПП в течение последних 15 лет является Омез 20 мг (компания Dr. Reddy's Laboratories).

Роль ИПП в первичном предотвращении НПВП/АСК-индуцированных гастродуоденальных изъязвлений

Различные ИПП (омепразол, пантопризол, лансопризол, эзомепразол, рабепразол) признаны эффективными и хорошо переносимыми агентами, защищающими желудок и двенадцатиперстную кишку во время приема НПВП. Эти препараты угнетают H^+/K^+ -АТФазу желудка путем ковалентного связывания с цистеиновыми остатками протонной помпы и таким образом резко снижают желудочную секрецию. ИПП как фармакологическая группа у пациентов с кислотозависимыми расстройствами имеет безупречную историю безопасности [24].

Результаты метаанализа, который объединил 5 РКИ, показали, что использование ИПП у больных с НПВП-гастропатиями ассоциировалось с более низким риском эндоскопического выявления язв желудка (ОР — 0,40; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,32–0,51) и двенадцатиперстной кишки (ОР — 0,19; 95% ДИ — 0,09–0,37) по сравнению с плацебо. Общая частота эндоскопически выявляемых язв составляла 14,5 % при применении ИПП против 35,6 % в группе плацебо [34].

В одном из ранних РКИ по профилактике НПВП-индуцированных язв Ekstrom и соавт. сравнили 20 мг омепразола и плацебо у пациентов с диспепсией или неосложненной пептической язвой в анамнезе, которые нуждались в длительном применении НПВП [10]. Через 3 мес. развитие язв было зафиксировано только у 4,7 % пациентов, принимавших омепразол, по сравнению с 16,7 % в группе плацебо. Уровень диспепсии составил 15,3 % в группе омепразола по сравнению с 35,6 % в группе плацебо. Уровень ремиссии по окончании 3-месячного периода исследо-

вания составил 74 и 48 % соответственно. В подобном исследовании OPPULENT изучали только пациентов с легкой диспепсией, которые продолжали прием НПВП. Через 6 мес. вероятность отсутствия эндоскопически выявляемых пептических язв или эрозий, а также умеренных и тяжелых диспептических симптомов составляла 0,78 для омепразола по сравнению с 0,53 для плацебо (уменьшение относительного риска — 32 %; $p = 0,004$). У пациентов, получавших плацебо, язвы развивались в 4 раза чаще, чем у пациентов, получавших омепразол (у 16,5 % по сравнению с 3,6 %) [7]. Еще в одном коротком исследовании сравнивали применение омепразола и плацебо для первичной профилактики возникновения язв у пациентов с артритом, которые нуждались в приеме индометацина, диклофенака или кетопрофена. В конце исследования ни у одного из пациентов, принимавших омепразол, не было выявлено язв желудка, в то время как в группе плацебо их выявили у 12 % пациентов ($p < 0,01$) [33].

Эффективность ИПП для вторичной профилактики НПВП/АСК-индуцированного язвобразования

Вторичная профилактика — это профилактика повторного развития гастроинтестинальных повреждений у лиц, уже имевших подобное повреждение. Она является крайне важной для пациентов с зажившими НПВП-индуцированными язвами, поскольку эта группа имеет наибольший риск дальнейших гастродуоденальных повреждений, включая перфорацию и кровотечение, при продолжении приема НПВП.

Более 10 лет назад исследование OMNIUM продемонстрировало, что поддерживающая терапия омепразолом в дозе 20 мг/сут (ремиссия у 61 %) уменьшала вероятность рецидива язвы по сравнению с мизопростолом в дозе 400 мг/сут (ремиссия у 48 %, $p = 0,001$) и плацебо (ремиссия у 27 %; $p < 0,001$). У пациентов, получавших омепразол, возникало меньшее количество побочных эффектов, чем у тех, которые получали мизопростол [19]. В то же время исследование ASTRONAUT выявило преимущество омепразола в дозе 20 мг/сут перед ранитидином в дозе 300 мг/сут в поддержании ремиссии (у 72 против 59 %; $p = 0,004$) [47].

Еще в одном исследовании у пациентов с предшествующим тяжелым гастроинтестинальным кровотечением на фоне приема НПВП, продолжающих терапию НПВП, отмечено значительно меньшее количество неблагоприятных последствий лечения (кровотечение из верхних отделов ЖКТ, рецидив язвенной симптоматики и гастроинтестинальные симптомы, не поддающиеся коррекции) при приеме омепразола в дозе 20 мг/сут по сравнению с мизопростолом в дозе 800 мг/сут (4,4 и 30,4 % соответственно; $p = 0,02$) [23].

Одновременное применение ИПП с НПВП или прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 как стратегии по снижению риска НПВП-гастропатий

По сравнению с неселективными НПВП ЦОГ-2-селективные агенты ассоциируются со снижением частоты возникновения серьезных событий со стороны верхних отделов ЖКТ. Поэтому еще одна стратегия по уменьшению риска рецидива НПВП-ассоциированных язв основывается на замещении неселективных НПВП ингибиторами ЦОГ-2.

Несколько исследований оценивали, насколько упомянутые стратегии сопоставимы, особенно в популяции высокого риска. F.K. Chan и соавт. рандомизировали 287 пациентов, использующих НПВП, у которых недавно возникло язвенное кровотечение, для терапии только целекоксибом (400 мг/сут) или диклофенаком (75 мг/сут) в сочетании с омепразолом (20 мг/сут) в течение 6 мес. [4]. Авторы не выявили различий в частоте повторных эпизодов возникновения гастродуоденальных язв между двумя группами (18,7 и 25,6 % соответственно; $p = 0,21$). Небольшая часть пациентов обеих групп дополнительно получали АСК, фитотерапию или были курильщиками. Независимыми предикторами рецидива язвы были признаны спровоцированная лечением выраженная диспепсия, возраст более 75 лет и сопутствующие заболевания. Сделан вывод, что развитие выраженной диспепсии на фоне лечения может оправдывать назначение эндоскопического исследования пациентам с высоким риском.

В другом испытании F.K. Chan и соавт. исследовали пациентов с артритами, принимающих неселективные НПВП, которые находились в госпитале по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ ($n = 272$). Было установлено, что стратегия комбинирования целекоксиба с ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) давала лучшие результаты по сравнению с применением только целекоксиба (рецидив кровотечения через 12 мес.: 0 и 8,9 % соответственно; $p < 0,001$) [5].

Большое продолжающееся РКИ CONDOR, в котором сравнивают побочные эффекты при приеме целекоксиба или диклофенака в комбинации с омепразолом у пациентов с артритами и высоким риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, возможно, даст новые данные [6].

Эффективность ИПП для уменьшения симптомов диспепсии, вызванных применением НПВП

Хорошо известно, что НПВП-ассоциированные, выявляемые эндоскопически гастродуоденальные повреждения вызывают незначительные симптомы или не вызывают их вообще. Наоборот, многие НПВП, аспирин и даже ацетаминофен могут приводить к развитию диспептических симптомов (дискомфорт

и чувство переполнения в эпигастрии, боль в верхних отделах живота, тошнота, вздутие), не вызывая при этом выраженных эндоскопических изменений. Диспепсия является обычным побочным эффектом терапии НПВП и наиболее частой причиной прекращения приема препарата. Однако корреляция между диспептическими симптомами, которые проявляются периодически при приеме данных препаратов, и лежащими в их основе гастродуоденальными эрозиями или язвами или риском осложнений незначительна.

С. Hawkey и соавт. провели два мультицентровых РКИ для оценки эффективности ИПП, назначаемых для облегчения связанных с приемом НПВП симптомов (NASA 1 и SPACE 1) [17]. Изучаемые пациенты имели хронические состояния, требующие приема неселективных НПВП, ингибиторов ЦОГ-2, высоких доз АСК (> 325 мг/сут) или комбинации этих препаратов в течение более чем 7 мес., не имели в прошлом язв или эрозивных эзофагитов, а также были *H.pylori*-отрицательными. Эзомепразол в дозе 20 или 40 мг/сут, назначенный на 4 нед., сравнивали с плацебо, оценивали динамику имеющихся у пациентов гастроинтестинальных симптомов. Оба этих исследования продемонстрировали значительное улучшение при применении обеих доз эзомепразола по сравнению с плацебо. Это преимущество выявлялось и тогда, когда были суммированы данные пациентов, принимавших только ингибиторы ЦОГ-2. Другое исследование, проведенное в Нидерландах (n = 615), выявило резкое снижение у пожилых пациентов частоты диспепсии, вызванной приемом неселективных НПВП, при их комбинации с омепразолом в дозе 20 мг/сут по сравнению с теми, кто омепразол не принимал [43]. Таким образом, комбинация неселективного НПВП и ИПП демонстрирует более выраженное снижение риска развития диспепсии, чем изолированный прием ингибитора ЦОГ-2 [41].

Экономическая эффективность ИПП по сравнению с другими гастропротекторными агентами

В недавно опубликованном анализе экономической эффективности терапии ИПП у пациентов, длительно принимающих НДА, выявлено, что сопутствующая терапия безрецептурными ИПП у пациентов со средним уровнем риска и рецептурными ИПП у пациентов высокого риска является экономически выгодной [35]. Данные экономического моделирующего анализа, проведенного в Великобритании и опубликованного в 2006 г., свидетельствуют, что неселективные НПВП в сочетании с ИПП являются наиболее экономически выгодной стратегией по предотвращению эндоскопически выявляемых язв у пациентов, которым необходима длительная терапия НПВП [2]. В.М. Spiegel и соавт. показали, что терапия неселективными НПВП в комбинации с ИПП является более экономически выгодной и эффективной, чем изолированное использование ингибитора ЦОГ-2 у пациентов средней степени риска [40].

Эрадикация инфекции *H.pylori* как стратегия по снижению риска НПВП-гастропатий

Вопрос о влиянии сопутствующей *H.pylori*-инфекции на риск развития язв, индуцированных НПВП, некоторое время трактовался неоднозначно, поскольку имелись доказательства как аддитивного эффекта *H.pylori* и НПВП, так и защитной роли *H.pylori*-инфекции при НПВП-гастропатиях. Как подчеркивалось в Маастрихтских консенсусах II (2000) и III (2005), *H.pylori*-инфекция и АСК/НПВП являются самостоятельными факторами риска развития пептических язв, а длительный прием НПВП, включая коксибы, рассматривался как одно из показаний для эрадикации *H.pylori*-инфекции. В комментариях к этим консенсусам указывалось, что хотя сама по себе эрадикация *H.pylori*-инфекции недостаточна для профилактики язвенных кровотечений у больных с высоким риском НПВП-гастропатий и не ускоряет заживления пептических язв у больных, которые получают антисекреторную терапию и продолжают принимать НПВП, она снижает частоту НПВП-ассоциированных язв при ее проведении до начала НПВП-терапии и потому ее проведение желательно [3, 8, 28]. В последнем Маастрихтском консенсусе IV (2010), который еще не опубликован, но был доложен на отдельном симпозиуме в рамках XIX Европейской объединенной гастроэнтерологической недели, в отношении НПВП-гастропатий сделан вывод, что *H.pylori* является практически единственным модифицируемым фактором риска, который снижает вероятность их возникновения. Поэтому всем больным, у которых планируется длительный прием обычных НПВП, коксибов или аспирина, обязательно рекомендуется стратегия test&treat (диагностировать *H.pylori* и проводить эрадикацию) (степень доказательности А, уровень доказанности Ib). Поскольку эффективность эрадикации *H.pylori*-инфекции во всем мире снижается, кроме разработки новых схем эрадикации рассматривают и новые методы повышения ее эффективности, в частности удлинение сроков лечения с 7 до 10–14 дней (повышает эффективность эрадикации на 5 %) и применение повышенных доз ИПП. Так, установлено, что назначение в составе эрадикационных схем двойных доз ИПП дважды в сутки может повысить частоту эрадикации *H.pylori*-инфекции на 8 %.

В этом плане перспективно применение лекарственных препаратов, содержащих двойные дозы ИПП в одной таблетке. К таким препаратам относится недавно появившийся на украинском фармацевтическом рынке препарат Омез 40, содержащий двойную дозу омепразола. Такая лекарственная форма позволяет существенно улучшить приверженность больных к назначенному лечению, стойко поддерживать интрагастральный pH выше 4, необходимый для эффективного лечения и профилактики НПВП-гастропатий, особенно при развитии язв желудка, а также повысить эффективность эрадикации *H.pylori*-инфекции (при применении 2 раза в сутки в составе эрадикационных схем).

Выводы

Гастроудоденальные повреждения, связанные с приемом НПВП или АСК, являются актуальной проблемой, особенно принимая во внимание объемы использования этих препаратов. Поскольку популяция старшего возраста находится в группе высокого риска и именно эта популяция преимущественно использует НПВП и АСК, клиницисты все чаще будут сталкиваться с такими пациентами и повышенным сопутствующим риском язвенных кровотечений и других осложнений. Факторами риска серьезных гастроудоденальных осложнений у лиц, принимающих НПВП, являются наличие в анамнезе гастроудоденальных язв или кровотечений, возраст 65 лет и старше, длительное использование высоких доз НПВП, применение более чем одного НПВП, сопутствующее использование кортикостероидов или низких доз АСК, антикоагулянтов, наличие серьезных сопутствующих заболеваний и инфицирование *H.pylori*.

Из фармакологических стратегий, использующихся для первичной и вторичной профилактики НПВП-индуцированных гастроудоденальных повреждений у пациентов, которым показана постоянная терапия НПВП, сопутствующая терапия ИПП является наиболее клинически эффективной и хорошо переносимой. Многочисленные доказательные исследования показали, что ИПП являются эффективными для заживления и предотвращения рецидивов язв у пациентов, которым назначена длительная терапия НПВП, и должны быть препаратами выбора в таких случаях, особенно у пациентов с высоким риском. Сопутствующая терапия ИПП у пациентов с высоким риском, принимающих неселективные НПВП, эквивалентна использованию ингибиторов ЦОГ-2 в отношении предотвращения НПВП-индуцированных повреждений, но экономически более выгодна и более предпочтительна в плане минимизации частоты возникновения диспепсии у пациентов, длительно принимающих НПВП.

Наиболее изученным ИПП, эффективность которого при НПВП-гастропатиях доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, является омепразол. В нашей стране наиболее применяемым омепразолом является Омез 20 (компания Dr. Reddy's Laboratories), который был первым ИПП, зарегистрированным в Украине. За все 15 лет его применения препарат зарекомендовал себя как надежный, эффективный и безопасный для профилактики и лечения классических кислотозависимых заболеваний и НПВП-гастропатий. Согласно рекомендациям последних Маастрихтских консенсусов, больным, инфицированным *H.pylori*, перед длительным применением НПВП, АСК или коксибов в настоящее время обязательно показана эрадикация этой инфекции, что позволяет снизить риск развития НПВП-гастропатий и их осложнений. Применение лекарственных форм, содержащих двойные дозы ИПП (например, Омез 40), позволяет улучшить результаты профилактики и лечения НПВП-гастропатий, включая ускорение заживления язв желудка и повышение эффективности эрадикации инфекции *H.pylori*.

Список литературы

1. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group / C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1520-1528.
2. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling / T.J. Brown, L. Hooper, R.A. Elliott [et al.] // *Health Technol. Assess.* — 2006. — Vol. 10. — P. 1-183.
3. Chan F.K. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management / F.K. Chan // *Drug Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 287-300.
4. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial / F.K. Chan, L.C. Hung, B.Y. Suen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1038-1043.
5. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial / F.K. Chan, V.W. Wong, B.Y. Suen [et al.] // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 1621-1626.
6. CONDOR: Celecoxib vs. Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients Clinical Trials. Gov. Identifier: NCT00141102; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141102> Accessed January 7, 2008.
7. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users / D. Cullen, K.D. Bardhan, M. Eisner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 135-140.
8. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.
9. Derry S. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis / S. Derry, Y.K. Loke // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 1183-1187.
10. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study / P. Ekstrom, L. Carling, S. Wetterhus [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 753-758.
11. Fries J. NSAID-associated gastropathy: incidence and risk factor model / J. Fries, C. Williams, D. Bloch // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 91. — P. 213-222.
12. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use / J.F. Fries, S.R. Miller, P.W. Spitz [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 12-19.
13. Gabriel S.E. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis / S.E. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 787-796.
14. Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / L.A. Garcia Rodriguez, H. Jick // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 769-772.
15. Goldstein J.L., Fort J.G. Incidence of endoscopic gastroduodenal ulcers in subjects on 325 mg qd of aspirin for cardiovascular prophylaxis with placebo, a COX-2 specific inhibitor,

or a nonspecific NSAID: Results from a randomized, double-blind, controlled trial GA, American College of Rheumatology Annual Meeting [Poster LB14/523]. — 23–28 October, 2003, Orlando, FL.

16. Griffin M.R., Piper J.M., Daugherty J.R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 257-263.

17. Hawkey C., Talley N.J., Yeomans N.D. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1028-1036.

18. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 521-535.

19. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management, OMNIUM Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727-734.

20. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with NSAID // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727-734.

21. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / D. Henry, L.L. Lim, Garcia L.A. Rodriguez [et al.] // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1563-1566.

22. Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s / S. Hernandez-Diaz, L.A. Rodriguez // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2093-2099.

23. Jensen D., Ho S., Hamamah S. et al. A randomized study of omeprazole compared to misoprostol for prevention of recurrent ulcers and ulcer hemorrhage in high risk patients ingesting aspirin or NSAIDS // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. A892.

24. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole / J. Labenz, K.U. Petersen, W. Rosch [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1015-1019.

25. Laine L. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis / L. Laine, C. Bombardier, C.J. Hawkey // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1006-1012.

26. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / L.M. Jangman, J. Weil, P. Wainwright [et al.] // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 1075-1078.

27. Lee M., Feldman M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy / M. Lee, M. Feldman // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 425-426.

28. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Moran [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 772-781.

29. McNamara D. Gastroesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. — P. NSAID-related gastroduodenal pathology / D. McNamara // *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe.* — 2004. — P. 31-36.

30. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclooxygenase-II-selective inhibitors / R. Micklewright, S. Lane, W. Linley [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 321-332.

31. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers / Y. Niv, A. Battler, G. Abuksis [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 50. — P. 78-80.

32. Piper J. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of NSAID / J. Piper, W. Ray, J. Daugherty // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 735-740.

33. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment: a double blind placebo controlled study / B.G. Porro, M. Lazzaroni, M. Petrillo [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 30. — P. 43-47.

34. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers / A. Rostom, C. Dube, G. Wells [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — CD002296.

35. Saini S.D., Schoenfeld P., Fendrick A.M. et al. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — P. 1684-1690.

36. Shorr R. Concurrent use of NSAID and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease / R. Shorr, W. Ray, J. Daugherty // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 153. — P. 1665-1670.

37. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F.E. Silverstein, D.Y. Graham, J.R. Senior [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 241-249.

38. Slattery J. Risk of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin: UK-TIA Trial / J. Slattery, C. Warlow, C. Shooeock // *Gut.* — 1995. — Vol. 37. — P. 509-511.

39. Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / W.E. Smalley, M.R. Griffin, R.L. Fought [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 11. — P. 461-469.

40. Spiegel B.M. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups / B.M. Spiegel, C.F. Chiou, J.J. Ofman // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 53. — P. 185-197.

41. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis / B.M. Spiegel, M. Farid, G.S. Dulai [et al.] // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — P. 427-436.

42. Stalnikowicz R., Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and meta-analysis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 238-243.

43. Van Leen M.W. Prevention of NSAID gastropathy in elderly patients: an observational study in general practice and nursing homes / van M.W. Leen, van der I. Eijk, J.M. Schols // *Age Ageing*. — 2007. — Vol. 36. — P. 414-418.

44. Weil J. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding / J. Weil, D. Colin-Jones, N. Langman // *Br. Med. J.* — 1995. — Vol. 310. — P. 827-830.

45. Wilcox C.M. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage / C.M. Wilcox, K.A. Shalek, G. Cotsonis // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 42-46.

46. Wolfe M.M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M.M. Wolfe, D.R. Lichtenstein, G. Singh // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1888-1899.

47. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment, ASTRONAUT Study Group / N.D. Yeomans, Z. Tulassay, L. Juhasz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 719-726.

Получено 25.10.13 □

Вперше опубліковано в журналі
«Сучасна гастроентерологія», 2011, № 6 (62)

Ткач С.М.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

Резюме. Наведено сучасні дані щодо різних стратегій лікування та профілактики НПЗП-гастропатій. На підставі проведеного аналізу зроблено висновок, що найкращими стратегіями є застосування інгібіторів протонної помпи та ерадикація інфекції *Helicobacter pylori*. Застосування подвійних доз інгібіторів протонної помпи дає змогу поліпшити ефективність профілактики і лікування НПЗП-гастропатій.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП-гастропатії, інгібітори протонної помпи, ерадикація *Helicobacter pylori*.

Tkach S.M.

National Medical University
named after A.A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

THE MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT OF NSAID-INDUCED GASTROPATHY

Summary. The article presents recent data on the different tactics for treatment and prevention of NSAID-induced gastropathy. On the basis of the carried out analysis it has been concluded that the most effective strategies are the use of proton pump inhibitors and eradication of *Helicobacter pylori* infection. The use of double doses of proton pump inhibitors allows improving the efficacy of prevention and treatment of NSAID-induced gastropathy.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-induced gastropathy, proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori* eradication.