

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Хронический гастрит**

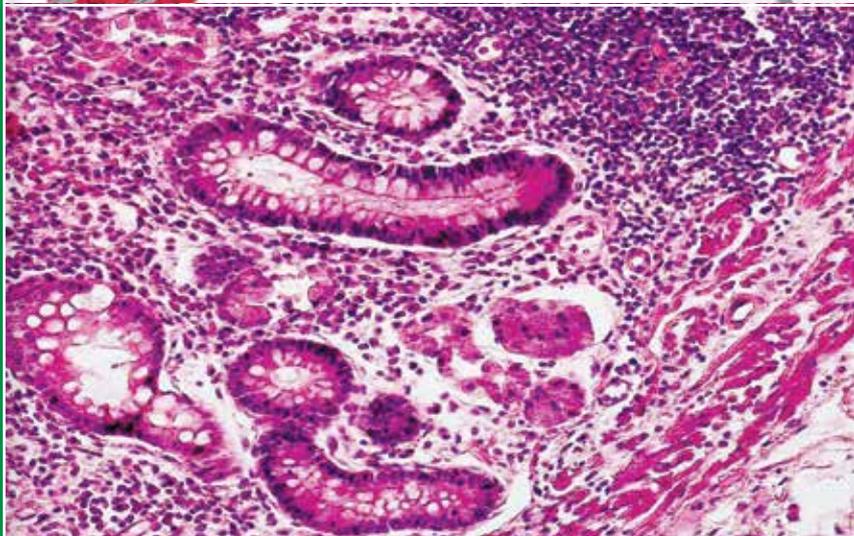
**XI Международный
конгресс – 2018 «Человек
и Лекарство – Казахстан»**

**Неалкогольная
жировая болезнь печени –
эпидемия 21 века:
как ее распознать?**

**Хроническая диарея
у взрослых: общие
рекомендации по
диагностике 2018 г.**

**Диета, микробиота,
пре- и пробиотики:
основные данные
за последние 5 лет**

**Современная тактика
лечения при дисбиозе
кишечника у больных
с дискинезией
желчевыводящих путей**



№ 16 (111), 2018

**Гастроэнтерология
Гепатология**



Энтерожермина®

2 МЛРД *Bacillus Clausii*



для профилактики и лечения
антибиотик-ассоциированной
диареи



Продолжительность терапии:



детям
с грудного
возраста
и взрослым

- **ВО ВРЕМЯ**
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
+ НЕДЕЛЮ ПОСЛЕ
- при **ОСТРОЙ ДИАРЕЕ**
5-7 дней

НЕ противопоказан во время беременности и лактации

SANOFI

Энтерожермина®

для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Споры *Bacillus clausii*, по лизезистентного к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам - 2 миллиарда спор. Вспомогательное вещество - вода очищенная.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного (вторичного) авитаминоза (вследствие нарушения всасывания и усвоения витаминов в кишечнике)
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии
- острые или хронические желудочно-кишечные расстройства (в том числе инфекционные, вызванные бактериями или вирусами) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанные с пищевым отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Детям (включая грудной возраст): 1-2 флакона в день; Взрослым: 2-3 флакона в день.
Продолжительность применения препарата при острой диарее 5-7 дней.

- лечение нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного (вторичного) авитаминоза (вследствие нарушения всасывания и усвоения витаминов в кишечнике):
при острой диарее 5-7 дней, при хронической диарее до 30 дней;
- профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного авитаминоза во время антибактериальной терапии: во время лечения антибиотиками и до 1 недели после окончания лечения антибиотиками;
- вспомогательное лечение для восстановления микрофлоры кишечника, изменившейся во время лечения антибиотиками или химиотерапией: во время лечения антибиотиками и до 1 недели после окончания лечения антибиотиками;
- лечение острых желудочно-кишечных расстройств (в том числе инфекционных) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанных с отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом: острая диарея 5-7 дней;
- лечение хронических желудочно-кишечных расстройств (в том числе инфекционных) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанных с отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом: хроническая диарея до 30 дней.

Для приема внутрь. Не вводить инъекционно 

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности (сыпь, крапивница и ангионевротический отек).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Прием данного лекарственного препарата НЕ ПРОТИВПОКАЗАН во время беременности и в период лактации. Препарат НЕ ВЛИЯЕТ на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами.

Необходимо встряхнуть флакон перед применением.

Условия отпуска: БЕЗ РЕЦЕПТА.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013,
г. Алматы, ул. Фурманова 187 «Б»
телефон: 8-727-244-50-96
факс: 8-727-258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com

PK-LC-5№020383 от 03.03.2014 г. до 03.03.2019 г.

SANOFI 



SAKZ.ECL.17.10.1200(1)

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 16 (111), 2018

Гастроэнтерология. Гепатология



Уважаемые читатели!

Перед вами очередной предновогодний номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как гастроэнтерология и гепатология.

В традиционной рубрике Клинические рекомендации, которая открывает журнал, представлены клинические протоколы по диагностике и лечению хронического гастрита.

Подробный отчет о прошедшем в Алматы XI Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» представил наш корреспондент. В ее материале вы узнаете детальную информацию о форуме, который посетили более тысячи врачей и поддержали известные ученые со всего СНГ. Были заслушаны актуальные доклады и сообщения, которые, несомненно, заинтересовали практикующих врачей. Такая внушительная аудитория свидетельствует о масштабности проводимого мероприятия и о том, какие серьезные проблемы решались на этом форуме.

Неалкогольная жировая болезнь печени – эпидемия 21 века: как ее распознать? Ответ на этот вопрос вы найдете в Новостях доказательной медицины.

Для практикующих врачей мы подготовили статьи «Современные аспекты диагностики и лечения функциональных расстройств билиарного тракта», «Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта», «Ингибиторы протонной помпы: особенности применения при инфекции НР и ГЭРБ».

Одним из важных вопросов гастроэнтерологии являются дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта, распространенность и клиническая значимость которых являются серьезной общетерапевтической проблемой, требующей подключения как клиницистов, так и микробиологов. Эта тема освещена в Клубе гастроэнтерологов.

В предложенных вашему вниманию статьях каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, надеемся, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с Новым 2019 годом! Пусть он будет для вас успешным и благополучным! Здоровья, любви, счастья и процветания вам и вашим близким!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

Учредитель:
ОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Астана)
Нересов А.В. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Степанов Ю.М. (Днепропетровск)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Владимирская Валентина, Рахметова Айгуль, Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай, Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка на источник обязательна.

Ответственность за достоверность информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не рецензируются и не возвращаются. Редакция может не разделять мнения авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности за этику соблюдения авторских прав в статьях.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены редакцией об ответственности за рекламу незарегистрированных, не разрешенных к применению Министерством здравоохранения и социального развития РК лекарственных средств и различных предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Хронический гастрит6

СОБЫТИЯ . КОММЕНТАРИИ

XI Международный конгресс – 2018 «Человек и Лекарство – Казахстан»17

Активный скрининг гепатита в Казахстане необходим23

Резолюция по итогам Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине». *А.К. Байгенжин, И.Ю. Мукатова*27

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНО МЕДИЦИНЫ

Опыт применения препарата бифенилдиметилдикарбоксилата у пациентов с хроническим вирусным гепатитом *С. Е.М. Ларюшина, И.А. Лозинская, С.М. Данбаева, В.Ф. Парахина, П.А. Каримова*29

Новое о хроническом гепатите В в Клинических Рекомендациях EASL 2017. *Д.И. Отунбаева, Б.К. Нурғалиева*36

Неалкогольная жировая болезнь печени – эпидемия 21 века: как ее распознать? *Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова*40

Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков, А.М. Чеботарева*47

Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. *А.С. Воротынцева*52

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ингибиторы протонной помпы: особенности применения при инфекции НР и ГЭРБ57

Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта. *В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Н.Н. Буторин, Ю.Л. Тонких, О.В. Перетятыко, А.С. Пуликов*63

Современные аспекты диагностики и лечения функциональных расстройств билиарного тракта. *В.В. Скворцов, М.В. Луньков*67

ОБЗОРЫ

Хроническая диарея у взрослых: общие рекомендации по диагностике 2018 г.74

Инфекция *Helicobacter pylori* в Украине. Как повысить эффективность эрадикации? *А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко*81

Функциональная диспепсия в практике врача-терапевта. *С.А. Баранов, В.М. Нечаев*88

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ЖКТ

Современная тактика лечения при дисбиозе кишечника у больных с дискинезией желчевыводящих путей. *У.А. Халилова, В.В. Скворцов*91

Диета, микробиота, пре- и пробиотики: основные данные за последние 5 лет97

Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей. *И.А. Беляева, М.Д. Митици, Л.К. Катосова*100

НОВОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ 106

Клинический протокол диагностики и лечения. Хронический гастрит

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 29 июня 2017 года Протокол №24

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
K 29.3	Хронический поверхностный гастрит
K 29.4	Хронический атрофический гастрит
K 29.9	Хронический аутоиммунный гастрит

1.2 Дата разработки протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
п/к – подкожно
р/день – раз в день
АИГ – аутоиммунный гастрит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспротаминаотрансфераза
АТ – антитела
АПК – антитела к париетальным клеткам
БХА – биохимический анализ
БУТ – быстрый уреазный тест
ГДЗ – гастродуоденальная зона
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИППП – ингибиторы протонной помпы
КМ – кишечная метаплазия
ОАК – общий анализ крови
ОБП – органы брюшной полости
ОАМ – общий анализ мочи
ПГ – пепсиноген
РЖ – рак желудка
СО ГДЗ – слизистая оболочка гастродуоденальной зоны
СО ДПК – слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки
СОЖ – слизистая оболочка желудка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗИ – ультразвуковое исследование
УД – уровень доказательности
ФД – функциональная диспепсия
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЦНС – центральная нервная система
ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
H. pylori – *Helicobacter pylori*

1.4 Пользователи протокола: ВОП, терапевты, гастроэнтерологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.8 Определение:

Хронические гастриты – группа хронических заболеваний, морфологически характеризующихся воспалительными и дистрофическими процессами в слизистой оболочке желудка и разнообразными клиническими признаками.

Хронический поверхностный гастрит – воспаление СОЖ, вызванное *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), с расстройствами секреторной, моторной и инкреторной функций желудка, гистологически проявляющееся клеточной инфильтрацией.

Хронический атрофический гастрит – характеризуется функциональной и структурной перестройкой с дистрофическими процессами в СОЖ, прогрессирующей атрофией с утратой желудочных желез и за-

мещением их метаплазированным эпителием и/или фиброзной тканью.

Различают атрофический гастрит:

- аутоиммунный;
- мультифокальный.

Неатрофический (поверхностный, антральный) и атрофический (мультифокальный) варианты хронического гастрита рассматриваются как стадии одного патологического процесса, возникающего в результате инфицирования СОЖ инфекцией *H. pylori*.

Хронический аутоиммунный гастрит часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями-

ми, сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом [1], пернициозной анемией [2, 3].

NB! Диагноз любой формы гастрита устанавливается только гистологически. Эндоскопические результаты не являются убедительными. При эндоскопическом исследовании следует брать 4–6 биоптатов из разных отделов желудка (по модифицированной Сиднейской системе) [4].

1.9 Классификации:

Общепринятой клинической классификацией является Хьюстенская модификация гастритов, 1996 г. (Таблица 1) [4].

Таблица 1. Сиднейская система классификации хронических гастритов

Тип гастрита	Этиологические факторы	Синонимы (прежние классификации)
Неатрофический	<i>Helicobacter pylori</i> Другие факторы	Поверхностный Хронический антральный Гастрит типа В Гиперсекреторный гастрит
Атрофический аутоиммунный	Иммунные механизмы	Гастрит типа А Диффузный гастрит тела желудка, ассоциированный с В ₁₂ -дефицитной анемией и с пониженной секрецией
Атрофический мультифокальный	<i>Helicobacter pylori</i> Нарушения питания Факторы среды	Смешанный гастрит типа А и В
Особые формы		
Химический	Химические раздражители: Желчь (ДГР) Приём НПВП	Реактивный гастрит типа С Реактивный рефлюкс-гастрит
Радиационный	Лучевое поражение	
Лимфоцитарный	Идиопатический Иммунные механизмы Глютен	Гастрит, ассоциированный с целиакией
Гранулематозный	Болезнь Крона Саркоидоз Гранулематоз Вегенера Инородные тела Идиопатический	Изолированный гранулематоз
Эозинофильный	Пищевая аллергия Другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные	Бактерии (кроме <i>Helicobacter pylori</i>) Грибы, Паразиты	
Гигантский гипертрофический	Болезнь Менетрие	

Описание морфологических изменений дополняется характеристикой эндоскопических категорий гастритов:

- эритематозный/экссудативный гастрит (поверхностный гастрит);
- плоские эрозии;
- приподнятые эрозии;

- геморрагический гастрит;
- гиперпластический гастрит;
- гастрит, сопровождающийся дуоденогастральным рефлюксом (ДГР) – рефлюкс-гастрит.

Для оценки гистологической выраженности атрофии и воспаления применяется новая система оценки гастрита **OLGA** (Operative Linkfor Gastritis Assessment) [5].

Таблица 2. Классификация атрофического гастрита (OLGA 2007 г.)
Интегральный показатель степени гастрита в системе OLGA

Анtrum	Тело			
	0	I	II	III
0	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
I	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
II	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
III	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV

Интегральный показатель стадии гастрита в системе OLGA

Анtrum	Тело			
	0	I	II	III
0	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
I	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
II	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
III	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

В каждом столбце атрофия показана по четырехуровневой шкале (0–3) в соответствии с визуальной аналоговой шкалой модифицированной Сиднейской системы классификации гастрита [15]. Под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией – выраженность атрофии.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы	<p>При хронических гастритах выраженных клинических симптомов не наблюдается, возможные симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при хроническом антральном поверхностном <i>H. pylori</i>-ассоциированном гастрите возможны «язвенноподобный» вариант диспепсии (тупые боли в эпигастрии и/или в пилорoduоденальной зоне) или дискинетический вариант «желудочной диспепсии» – чувство быстрого насыщения, переполнения после еды, вздутия живота, тошнота; • при хроническом атрофическом мультифокальном гастрите возможны симптомы «желудочной диспепсии» – чувство быстрого насыщения, переполнения после еды, вздутия живота, тошнота; • при аутоиммунном атрофическом – симптомы B_{12}-дефицитной анемии и могут быть симптомы «желудочной диспепсии» (смотреть выше).
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • при хроническом антральном поверхностном <i>H. pylori</i>-ассоциированном гастрите в анамнезе: отягощенная наследственность по гастродуоденальной патологии (ГДП). Нарушение режима питания, сухоедение, злоупотребление острой, копченой и жареной пищей, газированными напитками; • при хроническом атрофическом мультифокальном гастрите – в анамнезе длительное течение хронического антрального поверхностного <i>H. pylori</i>-ассоциированного гастрита; • при аутоиммунном атрофическом гастрите – наличие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, гипо- или гиперфункция щитовидной и паращитовидных желез, СД I типа, аутоиммунная (пернициозная) анемия).
Физикальное обследование	<ul style="list-style-type: none"> • при хроническом антральном поверхностном <i>H. pylori</i>-ассоциированном гастрите могут быть при пальпации живота умеренная болезненность в эпигастральной и в пилорoduоденальной области, метеоризм; • при хроническом атрофическом мультифокальном гастрите – «полированный» язык, или обложенный густым белым налетом. При пальпации живота умеренная разлитая болезненность в эпигастральной области; • при аутоиммунном атрофическом гастрите – признаки авитаминоза, глоссит, фуникулярный миелоз, симптомы анемии, гепатомегалия, реже – спленомегалия.
Лабораторные исследования – тест на <i>H. pylori</i>:	
Быстрый уреазный тест в биоптатах СОЖ	Взятый при эндоскопии биоптат помещается в специальный раствор с содержанием мочевины и при добавлении индикатора происходит изменение цвета от слабо розового до темно-красного при наличии <i>H. pylori</i> .

Инструментальные исследования

Фиброэзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией	<ul style="list-style-type: none"> • При поверхностном антральном <i>H. pylori</i>-ассоциированном гастрите – гиперемия, геморрагии ОЖ; • При атрофическом мультифокальном и аутоиммунном гастритах – бледность и истончение СОЖ, просвечивание сосудов.
Гистологическое и цитологическое исследование биоптата	<ul style="list-style-type: none"> • При поверхностном антральном <i>H. pylori</i>-ассоциированном гастрите – нейтрофильная инфильтрация межэпителиальных пространств; • При атрофических гастритах – атрофия железистого аппарата, кишечная метаплазия эпителия.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ОАК – по показаниям;
- определение сывороточного железа в крови – при анемии;
- анализ кала на скрытую кровь – при анемии;
- УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы – по показаниям (при хроническом аутоиммунном атрофическом гастрите и/или при сопутствующей патологии гепатобилиарной системы);
- биохимические анализы крови: общий билирубин и его фракции, общий белок, альбумин, холестерин, АЛТ, АСТ, глюкозы, амилазы (при хроническом аутоиммунном атрофическом гастрите и/или

при сопутствующей патологии гепатобилиарной системы);

- определение антител к париетальным клеткам – при хроническом аутоиммунном атрофическом гастрите;
- определение в крови уровня гастрин-17 и пепсиногена I (ПГ I) и пепсиногена II (ПГ II) – при мультифокальном атрофическом гастрите;
- интрагастральная рН-метрия – при тяжелой степени атрофического гастрита;
- рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с барием – по показаниям (при пилоростенозе, наличии противопоказаний к эндоскопическим исследованиям и отказе пациента от ФЭГДС).

Показания для консультации специалистов:

Показания для консультации узких специалистов		
Нозология	Показания	Консультации специалистов
Хронический поверхностный (антральный) <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	Нет	Не показаны
Хронический мультифокальный атрофический гастрит	При гистологической картине КМП типа и дисплазия СОЖ	Онколог
Хронический аутоиммунный атрофический гастрит	При гематологической картине V_{12} анемии – при неврологической симптоматике	Гематолог Невропатолог

Диагностические критерии различных форм хронических гастритов:

Форма гастрита	Клиника (жалобы, анамнез)	Данные физикального обследования	Данные лабораторных исследований	Результаты инструментальных исследований
Хронический антральный (поверхностный) гастрит, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	1. Симптомы желудочной диспепсии; 2. «Язвенноподобный» симптомокомплекс; 3. Изжога при наличии гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР); 4. Признаки «кишечной» диспепсии. Анамнез: отягощенная наследственность по заболеваниям ГДЗ. Нарушение режима питания, сухоедение, злоупотребление острой, копченой и жареной пищей, газированными напитками;	При пальпации умеренная болезненность в эпигастральной и в пилорoduоденальной области, метеоризм	ОАК, БХА в пределах референсных значений.	ФЭГДС: признаки воспалительного процесса с разной степенью активности преимущественно антрального отдела желудка. Гистологическое исследование биоптатов: признаки воспалительного процесса и колонизация СОЖ инфекцией <i>H. pylori</i> . БУТ диагностики <i>H. pylori</i> (в 90% – положительный) [6].

Хронический атрофический мультифокальный гастрит	Симптомы желудочной диспепсии; При секреторной недостаточности – склонность к диарее («ахилесские поносы») и снижение массы тела; Астеновегетативный (АВС) симптомокомплекс.	Атрофичный «полированный» язык, или обложенный густым белым налетом. При пальпации живота умеренная разлитая болезненность в эпигастральной области.	ОАК, БХА в пределах референсных значений. Снижение в крови уровня ПГ I и ПГ I/ПГ II.	1. ФЭГДС: распространенное поражение антрального отдела и тела желудка. 2. Гистологические признаки атрофии с элементами кишечной метаплазии (КМ) и колонизация СОЖ инфекцией <i>H. pylori</i> . 3. Интрагастральная рН-метрия – гипохлоргидрия или ахлоргидрия. 4. БУТ диагностики <i>H. pylori</i> – положительный.
Хронический атрофический аутоиммунный гастрит	Симптомы В ₁₂ -дефицитной анемии: слабость, сонливость, головокружение и шум в ушах, сердцебиение; Гастроинтестинальные симптомы: боли и жжение во рту, языке; анорексия, потеря веса; диарея в результате мальабсорбции; Неврологические симптомы: онемение и парестезии в конечностях, слабость и атаксия; Нарушения психики – от легкой раздражительности до тяжелой деменции или психоз.	Признаки авитаминоза, глоссит, функциональный миелоз, симптомы анемии, гепатомегалия, реже – спленомегалия.	ОАК – макроцитоз эритроцитов, гиперхромная анемия, умеренное > билирубина, за счет непрямой фракции, обнаружение АПК. < уровня ПГ I, > уровня гастрина [2, 7].	ФГДС – признаки атрофии СОЖ тела и дна, гиперпластические полипы. Гистологическое исследование – воспалительные и атрофические процессы БУТ диагностики <i>H. pylori</i> редко положительный. Сочетание тяжелого атрофического гастрита с интактной СОЖ (с воспалением, потерей массы париетальных клеток, КМ) патогномонично для АИГ [8] УД – В. Интрагастральная рН-метрия – гипохлоргидрия, УЗИ – диффузные изменения паренхимы печени, гепатомегалия, редко спленомегалия.

2.3 Дифференциальная диагностика хронического *H. pylori*-ассоциированного поверхностного гастрита:

Нозологии	Характеристика симптомов	План обследования	Клинические критерии	Лабораторно-инструментальные признаки
Хронический поверхностный (антральный) <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	Синдром желудочной диспепсии	Общий анализ крови, ФЭГДС, гистологические исследования биоптатов, тесты на <i>H. pylori</i> Кал на скрытую кровь	Симптомы желудочной диспепсии	Эндоскопические и морфологические признаки воспаления СОЖ; <i>H. pylori</i> выявляется в 85–90%
Функциональная (неязвенная) диспепсия		Общий анализ крови, ФЭГДС, гистологические исследования биоптатов, БУТ на <i>H. pylori</i> Кал на скрытую кровь	Язвенноподобный вариант или диспепсический синдром	Отсутствие эндоскопических и морфологических признаков воспаления СОЖ

Язвенная болезнь ДПК		Общий анализ крови, ФЭГДС, гистологические исследования биоптатов, БУТ на <i>H. pylori</i> Кал на скрытую кровь	Поздние, «голодные», ночные боли в пилородуоденальной зоне	Возможно лабораторные признаки ЖДА; ФГДС – язвенный дефект, положительная реакция на скрытую кровь в кале
Хронический панкреатит	Синдром желудочной диспепсии	Общий анализ крови, копрограмма, эластаза в кале БАК: Амилаза УЗИ или КТ или МРТ органов брюшной полости	«Опоясывающие» боли в левой половине живота с иррадиацией в спину; положительный симптом Мерфи	УЗИ – увеличение размеров, гиперэхогенность, неровность контуров, кальцинаты и кисты в ПЖЖ, копрограмма – стеаторея, креаторея, > амилазы в крови, > эластазы и > трипсина в кале, стеаторея, креаторея

Таблица 3. Дифференциальная диагностика хронического атрофического (мультифокального и аутоиммунного) гастрита

Нозологии	Характеристика симптомов	Диагностические исследования	Клинические критерии	Лабораторно-инструментальные признаки
Хронический мультифокальный атрофический гастрит		Общий анализ крови, ФЭГДС, гистологические исследования биоптатов, БУТ на <i>H. pylori</i> , гастропанель: гастрин-17, ПГ I	Ведущим является синдром диспепсии, в отличие от гиперацидного гастрита, где преобладает болевой синдром. При осмотре: «полированный язык», при обострениях – язык обложен густым белым налетом. При пальпации живота болезненность отсутствует.	В крови: < ПГ I и > уровня гастрина; ФГДС – признаки атрофии СОЖ; Гистология: Атрофия железистого эпителия, КМ, незначительное количество <i>H. pylori</i> в СОЖ, минимальная активность воспаления.
Хронический аутоиммунный атрофический гастрит	Гистологические признаки кишечной метаплазии СОЖ	Общий анализ крови, ФЭГДС, гистологические исследования гастробиоптатов, тесты на <i>H. pylori</i> , АПК, определение ПГ I и гастрин-17	Преобладает клиника В ₁₂ -дефицитной анемии и неврологические симптомы (парестезии нижних конечностей)	ОАК: < ретикулоцитов (ниже 0,5%); < тромбоцитов и лейкоцитов, анизо- и пойкилоцитоз, кольца Кебота, тельца Жолли, нормобласты. В крови: < ПГ I и > уровня гастрина; В БХА крови > уровня ЛДГ, < ЩФ, > уровня непрямого билирубина. Наличие АПК. ФГДС – признаки атрофии СОЖ; Гистология: Атрофия железистого эпителия, КМ Секрция прогрессивно снижается вплоть до ахлоргидрии.
Язвенная болезнь желудка		ОАК, ФЭГДС, гистологические исследования биоптатов, Диагностика <i>H. pylori</i> Рентгенограмма – при пилоростенозе	Симптомы желудочной и кишечной диспепсии; боли в эпигастрии «ранние» через 1–1,5 ч. после еды, плохой аппетит, потеря веса	ФГДС – язвенный дефект, окруженный воспалительным валом, + реакция на скрытую кровь в кале, ЖДА Интрагастральная рН-метрия – гипо- или нормохлоргидрия
Аденокарцинома желудка		ОАК, ФЭГДС, гистологические исследования гастробиоптатов, Диагностика <i>H. pylori</i> Кал на скрытую кровь	Симптомы желудочной и кишечной диспепсии; Анорексия, отвращение к мясу, потеря веса (до кахексии)	Анемия гипохромная. > СОЭ ФГДС – опухоль. Гистология – дисплазия и атипичные клетки. Интрагастральная рН-метрия – ахлоргидрия; Положительная реакция на скрытую кровь в кале

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Цель лечения:

- достижение полной ремиссии заболевания;
- предупреждение дальнейшего прогрессирования атрофии и развития осложнений.

Основные задачи лечения:

- снижение активности кислотно-пептического фактора;
- нормализация секреторно-моторной функции желудка;
- повышение защитных свойств СОЖ и слизистой оболочки ДПК;
- эрадикация *H. pylori*.

3.1 Немедикаментозное лечение и общие мероприятия включают:

Диета:

- питание полноценное и разнообразное;
- режим питания дробный, до 6 раз в сутки, малыми порциями;
- ограничение механических и химических раздражителей ЖКТ, стимуляторов желудочной секреции, веществ, длительно задерживающихся в желудке;
- исключение очень горячих и очень холодных блюд.

Исключаются	Разрешаются
<ul style="list-style-type: none"> • сокогонные продукты и блюда (мясные, рыбные, грибные бульоны) • продукты с соединительной тканью (хрящи, кожа птицы и рыбы, жилистое мясо) • жирные сорта мяса и рыбы • маринады, соленья, приправы • свежий хлеб, изделия из теста из муки грубого помола, пшено • блины, пироги, пирожные • овощи, содержащие грубую клетчатку (горох, фасоль, бобы, репа), грибы • незрелые фрукты и ягоды с грубой кожей • кислые фруктово-ягодные соки • шоколад, какао, кофе, крепкий чай, газированные напитки 	<ul style="list-style-type: none"> • овощные, крупяные, молочные супы • отварное нежирное мясо и рыба • яйцо всмятку, паровой омлет • свежий нежирный творог, сыры • подсушенный пшеничный хлеб • белые сухари, несдобное печенье • хорошо разваренные каши • вермишель и лапша из белой муки • овощные и картофельные пюре • салаты, винегреты с растительным маслом • нежирные фруктово-ягодные соки с мякотью • молоко и молочные продукты (ряженка, йогурты) • щелочные минеральные воды без углекислоты • некрепкий чай

3.2 Медикаментозное лечение

Учитывая различные этиопатогенетические факторы развития хронического гастрита, медикаментозная терапия различается при различных формах хронического гастрита.

Принципы фармакотерапии неатрофического гастрита:

- эрадикационная антихеликобактерная терапия у НР-положительных больных;
- обязательный контроль эффективности антихеликобактерной терапии через 4–6 недель;
- влияние на факторы риска (замена НПВП парацетамолом, селективными ингибиторами ЦОГ-2, сочетание НПВП с мизопростолом, обеспечение compliance больных и др.).

Принципы фармакотерапии атрофического гастрита:

- эрадикационная антихеликобактерная терапия у НР-положительных больных;
- обязательный контроль эффективности антихеликобактерной терапии через 4–6 недель;
- применение витамина В₁₂ с целью профилактики и лечения пернициозной анемии.

Ингибиторы протонной помпы – ИПП являются самыми мощными антисекреторными препаратами. Они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения быстрой ремиссии [1, 2].

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов являются препаратами 2 линии, которые могут применяться в случаях непереносимости или противопоказаниях ИПП. Также блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов могут использоваться в качестве дополнительной терапии совместно с ИПП.

Антациды способны поддерживать уровень внутрижелудочного pH > 3 на протяжении 4–6 часов в течение суток, что определяет их недостаточно высокую эффективность при применении в качестве монотерапии. Тем не менее, больные с ХГ принимают антациды для купирования болей и диспепсических жалоб, что во многом объясняется быстротой их действия и безрецептурным отпуском [2].

Противомикробные препараты применяются при ХГ, ассоциированной с *H. pylori*. С эрадикационной целью в комбинации с ИПП используются аминопенициллины (амоксциллин), макролиды (клатримидин) в качестве препаратов первой линии и препараты резерва при неэффективности стандартного лечения: фторхинолоны (левофлоксацин), нитроимидазолы (метронидазол), тетрациклины и препараты висмута.

Медикаментозная терапия ХГ, ассоциированного с *H. pylori*

Успешность эрадикации *H. pylori* обуславливает безрецидивное течение, что является положительным прогностическим признаком в лечении ХГ.

Рекомендуемые схемы эрадикации (Маастрихт-V, 2015)

Терапия первой линия (10–14 дней):

- 3-компонентная схема: ИППП + амоксициллин + кларитромицин;
- квадротерапия без висмута: ИППП + амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол.

Терапия второй линии (10–14 дней):

- 3-компонентная схема: ИППП + амоксициллин + фторхинолон;
- квадротерапия без висмута: ИППП + амоксициллин + кларитромицин + нитроимидазол [8, 9, 10], (УД – А);

- квадротерапия с висмутом: ИППП + амоксициллин + кларитромицин + висмута трикалия дицитрат.

Эффективность лечения повышается при назначении дважды в день повышенной дозы ИППП (удвоенной стандартной) [11, 12], (УД – В).

При 14-дневной терапии увеличение частоты эрадикации более значительно, чем при 10-дневной [11, 12, 13], (УД – С).

Эрадикационная терапия *H. pylori* может приводить к развитию антибиотикоассоциированной диареи [14], (УД – С). Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* повышает скорость эрадикации *H. pylori* [11, 12, 13], (УД – D).

Таблица 4. Перечень основных медикаментов, применяемых при ХГ

№	МНН	Форма выпуска	Режим дозирования	УД
Ингибиторы протонной помпы				
1	Омепразол	Капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, с пролонгированным высвобождением, гастрокапсулы) 10 мг, 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 2 раза в сутки	А
2	Лансопризол	Капсулы (в т.ч. с модифицированным высвобождением) 15 мг и 30 мг	Перорально 15 мг 2 раза в сутки	А
3	Пантопризол	Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. кишечнорастворимой); с отложенным высвобождением 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 2 раза в сутки	А
4	Рабепразол	Таблетки/капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг	Перорально 10 мг 2 раза в сутки	А
5	Эзомепразол	Таблетки/капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, твердые и пр.) 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 2 раза в сутки	А
Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов				
6	Фамотидин	Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 2 раза в сутки	А
7	Ранитидин	Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) 150 мг и 300 мг	Перорально 150 мг 2 раза в сутки	А
Витамины				
8	Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	Раствор для инъекций 0,02% и 0,05%	Вводят в/м, п/к, в/в. П/к, при анемиях, связанных с дефицитом витамина В ₁₂ , вводят по 0,1–0,2 мг 1 раз в 2 дня	А
Противомикробные препараты при хроническом гастрите, ассоциированном с <i>H. pylori</i>				
9	Амоксициллин	Таблетки, в т.ч. покрытые оболочкой, диспергируемые; капсулы 500 мг, 1000 мг	Перорально 1000 мг 2 раза в сутки	А
10	Кларитромицин	Таблетки, в т.ч. с модифицируемым высвобождением 500 мг	Перорально 500 мг 2 р/сутки	А
11	Метронидазол	Таблетки 250 мг	Квадротерапии с висмутом: 250 мг перорально 4 р/сутки Тройная терапия на основе кларитромицина: 500 мг перорально два раза в сутки	А
12	Левифлоксацин*	Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг	Перорально 500 мг 2 раза в сутки только при подтвержденной устойчивости к другим противомикробным препаратам и высокой чувствительностью к Левифлоксацину	С

13	Тетрациклин*	Таблетки, покрытые оболочкой 100 мг	Перорально 100 мг 4 раза в сутки только при подтвержденной устойчивости к другим противомикробным препаратам и высокой чувствительностью к Тетрациклину	С
14	Висмута трикалия дицитрат	Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг	Назначают по 1 таб. 4 р/сутки за 30 минут до приема пищи и на ночь или по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи. Максимальная разовая доза 240 мг, максимальная суточная 480 мг	В

NB! * Показание не зарегистрировано.

Таблица 5. Перечень дополнительных медикаментов, применяемых при ХГ

№	МНН	Форма выпуска	Режим дозирования	УД
1	Магния гидроксид и алюминия гидроксид	Таблетки, в т.ч. жевательные Суспензия для приема внутрь	Разовая доза по требованию	А
2	Кальция карбонат + натрия гидрокарбонат + натрия альгинат	Таблетки жевательные Суспензия для приема внутрь	Разовая доза по требованию	А

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Профилактические мероприятия:

Профилактика отдельных форм хронических гастритов		
Нозология	Профилактические мероприятия	УД
Хронический поверхностный (антральный) <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	Полная эрадикация инфекции <i>H. pylori</i>	А
Хронический мультифокальный атрофический гастрит	Полная эрадикация инфекции <i>H. pylori</i>	А
Хронический аутоиммунный атрофический гастрит	Лечение В ₁₂ -дефицитной анемии	В

3.6 Дальнейшее ведение пациента:

Мониторинг течения заболевания	
Нозология	Диагностические и лечебные мероприятия
Хронический поверхностный (антральный) <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	Контрольная ФГДС и диагностика инфекции <i>H. pylori</i> через 1 мес. после эрадикационной терапии
Хронический мультифокальный атрофический гастрит	Контрольная ФГДС и диагностика инфекции <i>H. pylori</i> через 1 мес. после эрадикационной терапии
Хронический аутоиммунный атрофический гастрит	ОАК, Б/Х тесты через 1, 6 и 12 мес. после лечения

Прогноз при различных формах хронических гастритов

Нозология	Прогноз
Хронический поверхностный (антральный) <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	При эрадикации <i>H. pylori</i> снижается риск РЖ [21, 22], УД – С.
Хронический мультифокальный атрофический гастрит	При прогрессировании атрофических изменений развиваются дисрегенераторные процессы в СОЖ, что может привести к РЖ. Эрадикация инфекции <i>H. pylori</i> сопровождается нормализацией регенераторных процессов СОЖ [17, 18, 23], (УД – А).
Хронический аутоиммунный атрофический гастрит	Может наступить тяжелая неврологическая симптоматика.

3.8 Индикаторы эффективности лечения:

Показатели эффективности лечения больных	
Нозология	Показатели эффективности лечения
Хронический поверхностный (антральный) <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	<ul style="list-style-type: none">• купирование клинических симптомов диспепсии;• купирование АВ синдрома;• улучшение качества жизни больных;• исчезновение эндоскопических и гистологических признаков воспаления СОЖ;• элиминация <i>H. pylori</i>;
Хронический мультифокальный атрофический гастрит	<ul style="list-style-type: none">• купирование клинических симптомов диспепсии;• купирование АВ синдрома;• улучшение качества жизни больных;• регрессия гистологических признаков КМ;
Хронический аутоиммунный атрофический гастрит	<ul style="list-style-type: none">• купирование клинических симптомов диспепсии;• купирование АВ синдрома;• улучшение качества жизни больных;• регрессия гистологических признаков КМ;• нормализация показателей крови – ретикулоцитоз (после 5–6 инъекций), восстановление показателей крови наступает через 1,5–2 месяца;• нормализация уровня билирубина и ЩФ;• ликвидация неврологических нарушений наступает в течение полугода.

4. ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

нет.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Искаков Бауржан Самикович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 с курсами смежных дисциплин Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, главный внештатный гастроэнтеролог Управления здравоохранения г. Алматы, заместитель Председателя Национальной Ассоциации гастроэнтерологов Республики Казахстан.
- 2) Бектаева Роза Рахимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и инфекционных болезней, Медицинский Университет Астана, Председатель Национальной Ассоциации гастроэнтерологов Республики Казахстан.
- 3) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Список рецензентов:

- 1) Шипулин Вадим Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Украина, Киев.
- 2) Бекмурзаева Эльмира Куанышевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии бакалавриата Южной-Казахстанской фармацевтической академии, Республика Казахстан, Шымкент.

6.4 Условия пересмотра: пересмотр протокола через 5 лет после опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

6.5 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7. Список использованной литературы:

1. de Block C.E.M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review // J. Clin. Endocrinol & Metab. – 2008. – Vol. 93, №2. – P. 363–371.
2. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction // Endocrine Reviews. – 2002. – Vol. 23, №3. – P. 327–364.
3. Гапонова О.Г. Аутоиммунный гастрит: спорные вопросы патогенеза, проблемы диагностики и терапии // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – 5 (18).

4. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996; 20: 1161–81.
5. Rugge M., Meggio A., Pennelli G., Pisciole F., Giacomelli L., De Pretis G. et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* – 2007; 56: 631–636.
6. Osaki T., Mabe K., Hanawa T. et al. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J. Med. Microbiol.* – 2008; 57 (Pt. 7): 814–19.
7. Fock K.M., Graham D.Y., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013; 10: 495–500.
8. Хронический гастрит: диагностика и лечение / Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др. // Фарматека. – 2009. – №8. – С. 50–54.
9. Gatta L., Vakil N., Vaira D. et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* – 2013; 347: f4587.
10. Feng L., Wen M.Y., Zhu Y.J. et al. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. *Am. J. Ther.* – 2016; 23: e880–93.
11. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* – 2015; 148: 719–31.e3.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* – 2017 Jan; 66 (1): 6–30.
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.* – 2012; 22 (1): 87–9.
14. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* – 2007; 1: 56–66.
15. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* – 2015; 9: 707–16.
16. Szajewska H., Horvath A., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015; 41: 1237–45.
17. Chen H.N., Wang Z., Li X. et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* – 2016; 19: 166–75.
18. Ford A.C., Forman D., Hunt R.H. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* – 2014; 348: g3174.
19. Костюкевич О.И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению // РМЖ. – 2010. – №28.
20. Хронический гастрит: диагностика и лечение / Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др. // Фарматека. – 2009. – №8. – С. 50–54.
21. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M. et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* – 2012; 104: 488–92.
22. Wong B.C.-Y., Lam S.K., Wong W.M. et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* – 2004; 291: 187–94.
23. Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* – 2013; 62: 676–82.
24. Chronic Gastritis Treatment&Management/<http://emedicine.medscape.com/article/176156-treatment>.
25. Atrophic Gastritis/<http://emedicine.medscape.com/article/176036-overview>.

XI Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2018

В Алматы состоялся Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан», при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан и ведущих международных сообществ – Профессиональной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, Казахстанского альянса медицинских организаций, Ассоциации международных фармацевтических производителей в Казахстане.



Форум открылся приветствием академика НАН РК, почетного президента конгресса, члена Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов, д.м.н., лауреата Государственной премии Казахстана Раисы Кузденбаевой, нацелившей коллег на упорный, но интересный победный двухдневный штурм новых знаний ради роста собственной компетентности и квалификации.

На последовавшем пленарном заседании выступил к.м.н., член правления Альянса клинических фармакологов и микробиологов (Смоленск, Россия) Игорь Гучев с докладом «Антибиотикорезистентность – глобальная угроза человечеству. Что мы можем сделать?».

Цель выступления, по словам И. Гучева, – повышение осведомленности о глобальной проблеме устойчивости к антибиотикам и популяризация среди общественности, работников здравоохранения и лиц, формирующих политику, обсуждения передовых подходов для снижения и предотвращения ее дальнейшего распространения.

По словам И. Гучева, врачам и фармацевтам следует выполнять глобальный и национальный план действий по устойчивости к противомикробным препаратам. Международная фармацевтическая федерация (FIP) рекомендует фармацевтам работать с правительствами

для обеспечения надлежащего законодательного контроля над оборотом антибактериальных препаратов, контролировать реализацию антибиотиков, заказывать противомикробные лекарства только из надежных источников, чтобы обеспечить их качество, безопасность и эффективность, поощрять диагностику перед применением антибиотиков, убедиться, что антимикробный препарат предназначен конкретному человеку и соблюдены необходимая продолжительность и схема лечения, правильная дозировка и интервалы между приемами, использовать доказательную медицину при назначении и использовании противомикробных препаратов, рекомендовать другие лекарства, кроме антимикробных препаратов, в том числе при лечении вирусных и/или локальных инфекций, препятствовать самолечению, использованию или хранению остатков антимикробных препаратов пациентами.

В ходе последующего обсуждения, серии вопросов-ответов участники говорили о сдерживании устойчивости к противомикробным препаратам в Казахстане, угрозах и пользе антибиотиков, об использовании антибиотиков.

Не менее интересным, доказательным и наглядным было выступление на тему «Роль дефицита эссенциаль-

ных фосфолипидов в формировании и исходах полиморбидных заболеваний» д.м.н., профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней Ташкентского института усовершенствования врачей Улутбека Каюмова (Узбекистан).

Распространенность НАЖБП в Казахстане, Узбекистане превышает среднемировые показатели в полтора-два раза, отметил профессор. Он проанализировал наиболее типичные ошибки и заблуждения в лечении НАЖБП.

Мягким, но непререкаемым тоном У. Каюмов предложил врачам-практикам новую классификацию НАЖБП.

Новая предлагаемая классификация неалкогольной жировой дистрофии печени (НАЖБП)

Первичный	Вторичный
Метаболически здоровое ожирение (МНО)	Связано с эндокринными расстройствами Синдром поликистозных яичников Гипотиреоз. Дефицит GH
Метаболическое ожирение, нормальный вес	Экологическая диета с высоким содержанием фруктозы, диета с высоким содержанием жиров
Сахарный диабет	ЛС (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, стероиды)
Генетические (вовлеченные гены)	Обходной ансамбль
Гипобеталипопротеиновый синдром	Общее парантеральное питание, голодание
Врожденная липодистрофия	Связан с другими заболеваниями печени (вирусным, аутоимунным, алкогольным стеатогепатитом)
Дефицит липазы лизосомной кислоты или не ожирение жирной печени	
Неизвестные причины (криптоген)	

Ассоциированный профессор НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК Кульзида Кошумбаева в докладе «Как добиться эффективного контроля артериальной гипертонии в реальной клинической практике» изложила коллегам основные положения новых Европейских рекомендаций.

Важно убеждать наших пациентов в необходимости лечения, резюмировала профессор Кошумбаева, и по напряженной рабочей тишине зала стало понятно, что коллеги солидарны с ней.

На мастер-классе «Сложная артериальная гипертензия. Что должен знать каждый врач?» участники продолжали искать пути решения проблем, возникающих у пациентов.

В это время в двух других конференц-залах работали еще мастер-классы, шло заседание Ассоциации респираторной медицины, на котором рассматривались инновационные технологии в респираторной медицине.

Мастер-класс «Место β -адреноблокаторов у пациентов с гиперсимпатикотонией и метаболическим синдромом», модерлируемый к.м.н., сотрудником кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Россия, Москва) Алексеем Кочетковым, определял место бета-адреноблокаторов среди других антигипертензивных препаратов с учетом европейских и российских рекомендаций по лечению больных артериальной гипертензией.

Докладчик привел аргументы, основанные на данных доказательной медицины, обосновывающие положения клинических рекомендаций. Активно обсуждались общие показания к применению препаратов этого класса при артериальной гипертензии, приводились в пример клинические ситуации, требующие назначения конкретных бета-адреноблокаторов: артериальная гипертензия на фоне беременности, сочетание артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, периперационная артериальная гипертензия.

Конечно, был обоснован индивидуальный подход к выбору бета-адреноблокатора в разных клинических ситуациях и целесообразность применения для лечения больных с АГ кардиоселективных препаратов пролонгированного действия, особенно обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами, как средств с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности.

Отдельно обсуждались клинические ситуации, в которых использование бета-адреноблокаторов для лечения артериальной гипертензии затруднено или нежелательно.

Участники мастер-класса «Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка», модерлируемого к.м.н., замдекана лечебного факультета Ярославского ГМУ (Россия) Александром Сидоровым, обсуждали факты неоспоримости роли активности свободнорадикального окисления липидов и дисбаланса антиокислительных факторов в настоящее время в канцерогенезе. Слизистая желудка, как ткань с высоким уровнем пролиферации и быстро обновляющимся клеточным составом, считается более «подготовленной» к развитию злокачественных опухолей. Значимо возрастает вероятность их перехода из состояния нормального функционирования окислительных процессов в канцерогенный диапазон соотношения перекисное окисление липидов (ПОЛ)-антиоксиданты.

Процессы прогрессирования злокачественных опухолей связывались с нарушением механизма тканевого контроля пролиферации как надклеточной системы. Лишь исходя из представления о природе и механизмах устойчивости гомеостатических систем в тех условиях и факторах, которые сопровождают их нарушение, можно, по мнению некоторых врачей, выявить причину срыва тканевой системы регуляции. В настоящее время значительное внимание в онкологии уделяется исследованию перифокальной зоны – ткани, непосредственно прилегающей к опухоли, в связи с ее возможным участием в развитии злокачественного процесса. Зачастую не имея признаков морфологиче-





ской перестройки, в данном регионе отмечаются нарушения метаболизма, являющиеся неблагоприятным фоном для прогрессирования неопластического процесса.

Тема антибиотикотерапии была продолжена выступлением д.м.н., профессора, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии АО «Медицинский университет Астана», председателя ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины» Ириной Мукатовой, выступившей с презентацией «Рациональная антибиотикотерапия внебольничных респираторных инфекций на амбулаторном этапе».

Второй день работы Конгресса начался с интереснейшего доклада д.м.н., профессора, зав. кафедрой традиционной медицины КазМУНО, сертифицированного тренера-эксперта по ботулинотерапии в РК, члена International neurotoxin association, члена Общества двигательных расстройств Андрея Чемериса «Роль ботулинотерапии в современной практической неврологии».

Детский церебральный паралич (ДЦП) развивается, по разным данным, в 2–3,6 случаях на 1000 живых новорожденных и является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире. Среди недоношенных детей частота ДЦП составляет 1%.

Основные подходы к лечению ДЦП: методы функциональной терапии (лечебная физкультура – ЛФК, массаж, аппаратная кинезиотерапия), консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование), интратекальное введение баклофена с помощью помпы, ортопедическая хирургия.

Наиболее часто инъецируются икроножные мышцы, камбаловидные мышцы, приводящие мышцы бедра. Эф-

фект после одной процедуры держится 2–6 месяцев, после чего инъекцию можно повторить.

Постинсультная спастичность в первый год после инсульта встречается у 17–43% людей. У перенесших инсульт пациентов спастичность выявлялась через 3 мес. в 19%, а через 12 мес. – в 21–39% случаев, при этом только в руке – в 15%, только в ноге – в 18%, одновременно в руке и ноге – в 67% случаев.

Минимальные дозы нейротоксина вводят при легкой степени спастичности, максимальные дозы – при выраженной степени спастичности и больших размерах мышц. Общая доза препарата не должна превышать 400 ЕД. У всех пациентов с постинсультными спастическими двигательными расстройствами, в связи с повышением тонуса сгибателей запястья и пальцев рекомендуется обязательное введение ботулотоксина в лучевой и локтевой сгибатели, сгибатель запястья, поверхностный и глубокий сгибатель пальцев. В остальные мышцы-мишени верхней конечности введение ботулотоксина зависит от клинического паттерна. На нижних конечностях – в икроножные мышцы, камбаловидные мышцы. Выбор остальных мышц-мишеней ноги также зависит от клинического паттерна.

Использование препаратов требует точной техники введения и тщательной оценки соотношения риск–польза–эффективность у пациентов разного возраста, отметил А. Чемерис.

Тему продолжили на круглом столе «Доказательность, практика и здравый смысл при назначении нейропротективной терапии», модератором которого выступил д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ГМУ Талгат Хайбуллин.

Мастер-класс на тему «Рассеянный склероз: организация помощи пациентам на этапе ПМСП» модерировала д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, президент Казахстанской национальной ассоциации по борьбе с инсультом Салтанат Каменова. Он также оказался весьма востребованным врачами, несмотря на предобеденное время.

Рассеянный склероз (РС) нередко приводит к инвалидности, а продолжительность жизни больных после постановки диагноза составляет 25–30 лет. Однако вовремя оказанная медицинская помощь на начальной стадии болезни способна продлить полноценную жизнь пациента.

Главная цель в лечении рассеянного склероза – сократить время текущего обострения и отсрочить наступление следующего. Среди задач, которые ставят врачи, – адаптация к неврологическому дефициту.

Для точной установки диагноза используют магнитно-резонансную томографию, люмбальную пункцию и исследование вызванных потенциалов мозга. Для лечения, как правило, назначают глюкокортикостероиды, интерфероны, современные моноклональные антитела, химиопрепараты. Терапия должна подбираться индивидуально.

Еще один мастер-класс, но уже на тему «Новые подходы к выбору сахароснижающих препаратов при СД 2 типа», модерированный д.м.н., профессором, зав. кафедрой эндокринологии КазМУНО, председателем РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана» Риммой Базарбековой выявил, что результаты нескольких крупных исследований (LEADER, EMPA-REG, CANVAS) убедительно доказывают целесообразность применения современных сахароснижающих препаратов для успешного управления кардиоваскулярным риском у пациентов с СД 2 типа.

Исследования с использованием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) (LEADER – лираглутид против плацебо) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (EMPA-REG OUTCOME – эмпаглифлозин против плацебо) под-

тверждают правомочность такого подхода.

Так, лираглутид, как показано Р. Базарбековой, продемонстрировал высокий потенциал не только по нормализации углеводного обмена, но и по снижению веса.

Эмпаглифлозин в рамках исследования EMPA-REG OUTCOME продемонстрировал снижение на 14% риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первичной комбинированной конечной точки: смертности от ССЗ, нефатального инфаркта или нефатального инсульта, при назначении в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий. Кроме того, прием препарата Джардинс позволил снизить общий уровень смертности (снижение на 32%) и госпитализации по причине сердечной недостаточности (снижение на 35%).

Модератором круглого стола «Диабет под контролем» был президент ООИ «Российская диабетическая ассоциация», заведомо прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Александр Майоров.

Самый действенный метод профилактики диабета, по мнению профессора, – изменение образа жизни, что было доказано сравнительными исследованиями. Вторую: именно изменение образа жизни дает самый высокий положительный результат по профилактике СД 2 типа. Эпидемия диабета во второй половине XX в. была вызвана изменением характера питания и физической активности людей. В 90% случаев СД 2 типа сочетается с избыточной массой тела, поэтому ее снижение – главное условие профилактики заболевания.

Профессор Майоров охарактеризовал для коллег терапевтические цели при сахарном диабете 1 и 2 типа, цели при СД 1 типа у детей и подростков и частоту самоконтроля глюкозы в крови у взрослых больных с СД 2 типа, у больных с предсуществовавшим сахарным диабетом во время беременности, а также о современных способах самоконтроля глюкозы крови и, как и Р. Базарбекова, представил участникам «круглого стола» консен-





сус FDA/EASD 2018 по пациент-центрированному управлению гликемическим контролем при СД 1 типа.

Отметим, что также весьма интересным в этой части Конгресса было выступление д.м.н., профессора, главного внештатного эндокринолога Минздрава РК Лауры Данияровой на тему «Современные подходы к лечению и профилактике СД».

Врачи-педиатры, участвовавшие в работе XI Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2018, с большим интересом обсуждали темы современного подхода к диагностике и лечению мукополисахаридозов и кардиореспираторных нарушений у детей с мукополисахаридозами.

Роль педиатра в ведении пациентов при интраназальных хирургических вмешательствах осветил для участников профессионального события Тимур Шамшудинов, главный внештатный детский отоларинголог УЗ г. Алматы, заведующий детским отоларингологическим отделением.

Академик Российской АМТН, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ИПК «ASYL Clinic» Оксана Митковская была модератором увлекательного мастер-класса на тему «ОРВИ и грипп в детской популяции: особенности течения и противовирусная терапия».

XI Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2018 завершился симпозиумом по вопросу «Фармаконадзор и фальсификация лекарственных средств», модератором которого выступили Раиса Кузденбаева и ассоциированный вице-президент Координационного совета по борьбе с контрафактом (Париж, Франция) Жоффруа Бессо.

Перед участниками симпозиума выступила Р. Кузденбаева. На симпозиуме обсуждались вопросы рациональной и этической реализации лекарственных средств через аптечную сеть, реализацию стандартов фармакологического надзора и борьбу с фальсификацией лекарственных средств. Тема современного состояния фармацевтического рынка Казахстана, которое характеризуется постоянными изменениями во внешней среде, непостоянством покупательского спроса, повышением неопределенности и риска, роста конкуренции оказалась весьма актуальной для присутствующих.

Фармакологический надзор – мониторинг применения лекарственных препаратов для выявления неблагоприятных последствий, «побочных явлений». Компания, владеющая регистрационным свидетельством для лекарственного препарата, по мнению большинства выступивших в обсуждении, должна собирать данные и обеспечивать фармаконадзор. Данные также должны передаваться уполномоченным органам в течение определенного времени и обо всех появившихся проблемах, связанных с соотношением «риск-польза», необходимо сообщать немедленно.

XI Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2018 содействовал обмену опытом, научными взглядами, идеями и мнениями известных ученых и практиков с профессиональным сообществом практикующих врачей, стимулировал научно-исследовательскую деятельность, обеспечил интеграцию научных исследований на основе междисциплинарного подхода в медицинской науке, позволил профессорам непосредственно общаться с врачами и с зарубежными коллегами.

Подготовила Валентина Владимирская

Активный скрининг гепатита в Казахстане необходим

Проблема вирусных гепатитов – общая для многих стран мира, и Казахстан не является исключением. Именно поэтому около 400 высококвалифицированных специалистов Казахстана и стран СНГ, ведущие зарубежные эксперты в области гепатологии – практикующие доктора и исследователи, съехались в Алматы на ежегодный Международный конгресс **Almaty Hepatology 2018**. Он проходил при поддержке Министерства здравоохранения Казахстана, НИИ кардиологии и внутренних болезней Минздрава и Казахской ассоциации по изучению печени.

На два дня отель Best Western Plus Atakent Park превратился в тематическую площадку, где гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, педиатры, врачи общей практики, хирурги, хирурги-трансплантологи, онкологи обсуждали современные методы профилактики и лечения циррозов различной этиологии с использованием новых лабораторных, инструментальных и фармакотерапевтических методов, особенности ведения пациентов с осложнениями, использование противовирусных препаратов, мониторинг эффективности и безопасности лечения.

Важнейшей темой конгресса, заданной уже на его открытии министром здравоохранения Елжаном Биртановым, была тема организации гастроэнтерологической и гепатологической помощи.

«Уважаемые коллеги, дайте четкие и жесткие рекомендации для улучшения помощи населению, дайте конкретные индикаторы, в том числе по вопросу коммуникаций с населением», – сказал Е. Биртанов.



Выработке рекомендаций и были подчинены два рабочих совещания в рамках конгресса:

- Рабочее совещание с главными внештатными специалистами регионов;
- Рабочее совещание по совершенствованию лабораторной диагностики вирусных гепатитов в Казахстане.

В повестку конгресса были также включены темы:

- результаты новых исследований в области хронических гепатитов и цирроза печени в РК;
- вопросы диагностики и лечения циррозов печени различной этиологии с использованием новых лабораторных, инструментальных и фармакотерапевтических методов;
- итоги первого года исполнения документа «Дорожная карта реализации мер по профилактике, диагностике, лечению и предотвращению последствий парентеральных вирусных гепатитов в Республике Казахстан на 2017–2020 годы»;
- вопросы качества работы лабораторной службы в области диагностики вирусных гепатитов;
- выездная Школа клинического диагноза академика В.Т. Ивашкина «Осложнения цирроза печени».

Оценивая актуальность тем, ректор Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова Талгат Нургожин сказал: «В Казахстане – 20 тысяч пациентов с хроническим гепатитом. Заболеваемость среди населения гепатитом составляет около 4%».

Профессор А.В. Нерсесов в докладе «Актуальные вопросы гепатологии Казахстана» на генеральной сессии конгресса привел данные РКЦ по хроническому вирусному гепатиту (ХВГ) и хроническому гепатиту С (ХГС).

Затем он остановился на текущих вопросах менеджмента по хроническому вирусному гепатиту. Это вопросы:

- Несоответствие существующих регистров по данным регионов по учтенным и наблюдаемым пациентам;
- Недостаточный скрининг ВГ и ГЦГ;
- Сопровождение больших объемов противовирусной терапии (ПВТ);
- Недостаточное качество лабораторной диагностики;
- Реорганизация гепатологических центров в центры гастроэнтерологии и гепатологии;
- Регистр ВГ, усовершенствованный НИИ КВБ, КАИП, Мединфо на бюджетной основе содержит мониторинг эффективности выявления, лечения и профилактики ВГ, их осложнений (ЦП и ГЦК). Используется БД и ЭРБД, РПН, классификаторы МЗ РК. Вход в систему раз-

решен для зарегистрированных пользователей. Возможны поиск, просмотр, добавление, удаление, изменение информации о больном.

По словам А. Нерсесова, основные барьеры на пути элиминации, в первую очередь, ВГС в стране включают отсутствие достоверной эпидемиологической информации, недостаточную осведомленность населения о факторах риска и путях передачи заболевания, дороговизну диагностических процедур и лечения, недостаточное финансирование государственных программ и другое.

К сожалению, появление инновационных методов лечения, которые стали настоящим прорывом в терапии данной патологии, не позволяет преодолеть все эти барьеры. Экономическая составляющая, а также социальная и политическая поддержка являются критическими факторами, определяющими возможность элиминации в плане выявления заболевания, его диагностики и стратегий по борьбе с ним. Принципиальные решения для достижения целевых показателей ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов включают меры по увеличению количества диагностированных и ежегодно проходящих лечение пациентов, а также обеспечение лечением пациентов на всех стадиях фиброза печени.

Скрининг и элиминация

- ВОЗ при распространенности вирусного гепатита больше или равной 2–5% рекомендует сплошной скрининг. В Казахстане целесообразно поэтапное расширение, начиная с групп риска.
- Элиминация – обеспечение потребности в ПВТ для всех, состоящих на учете. Микроэлиминация – активный скрининг и ПВТ в выбранной группе, например, диализных пациентов.

Данные по распространению гепатита С во многих странах, в том числе, в Казахстане, являются ненадежными, поэтому реальная картина бремени данного заболевания может выглядеть более угрожающей.

Большинство лиц, инфицированных ВГС, не знают о своей болезни, и в данной ситуации скрининг может помочь увеличить количество диагностированных пациентов. Тем не менее скрининг гепатита С, как правило, проводится при наличии симптомов болезни печени, обусловленной ВГС, а не среди лиц из групп риска, к чему стоит стремиться, отметил А. Нерсесов, рассказав о двух основных подходах к скринингу ВГС: популяционном скрининге ВГС (тестирование сегмента населения – скрининг по возрасту, заключенные, иммигранты и другие или проведение универсального скрининга) и риск-ориентированном оценочном скрининге ВГС (тестирование на наличие ВГС только лиц с факторами риска развития данного заболевания).

Такие подходы к скринингу ВГС могут быть применены одновременно в рамках одной страны, отметил профессор, добавив, что оптимальная стратегия скрининга должна быть основана на национальных репрезентативных эпидемиологических данных.

Возможный алгоритм в условиях больших объемов ПВТ:

- Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) – диспансерный учет, обследование, направление в ЦГГ;
- ЦГГ – консультация, дообследование, стратификация, выбор ПВТ.

Группы пациентов:

- Наивные – с F0–F2, отсутствием сопутствующих заболеваний;
- Сложные – F больше 2 и любой стадией с сопутствующими заболеваниями, МИКСТ-инфекцией, неудачей предшествующей ПВТ;
- Имеющие противопоказания к ПВТ (SOF+DAC).

Спикер отметил, что согласно рекомендациям EASL 2016 г. лечение ВГС показано всем наивным пациентам, а также больным с неудачным опытом предыдущего лечения, с компенсированным и декомпенсированным циррозом, у которых нет противопоказаний к лечению. При этом терапия должна быть приоритетной для некоторых групп пациентов, например, со стадиями фиброза печени F3–F4, включая декомпенсированный цирроз, рецидивом хронического гепатита С после трансплантации, высоким риском прогрессирования заболевания и т.д. Выраженность фиброза печени – важнейший критерий для определения необходимости лечения.

Тактика:

- ПВТ и ПМСП – под контролем ЦГГ;
- ПВТ в ЦГГ;
- Наблюдение.

В 2018 году ПВТ обеспечивается 18 тысяч пациентов с ХГС и полная потребность с ХГВ и ХГД.

Необходимые условия и компоненты качественной лабораторной диагностики ВГ:

- Скрининг – целевые группы, одобренные тесты;
- Стандартизация – соответствие минимальным требованиям, лицензирование;
- Внешний и внутренний контроль;
- Профессор также предложил создать реестр лабораторий, осуществляющих лабораторный скрининг и диагностику ВГ в рамках ГОБМП.

Доктор Atsumasa Komon из Нагасаки (Япония) рассказал о современных рекомендациях и потенциальной терапии аутоиммунного гепатита в зависимости от тяжести заболевания печени, а также о современных рекомендациях и потенциальной терапии холестатических заболеваний печени.

Аутоиммунный гепатит – это прогрессирующее воспаление печеночной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся наличием антител в сыворотке крови и гипергаммаглобулинемией. Заболевание быстро прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени, портальной гипертензии, печеночной недостаточности и смерти.

Тему современной терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), начатую на генеральной сессии конгресса А. Нересовым, продолжил доктор Grace L.H. Wong из Гон-Конга. Спикер осветил клинический опыт ведения пациентов с НАЖБП в зависимости от стадии заболевания и дал собственные рекомендации по коррекции утомляемости и слабости.

Вице-президент Казахской ассоциации по изучению печени Алмагуль Джумабаева сообщила о современном менеджменте печеночной энцефалопатии.

В рамках работы международного конгресса Almaty Hepatology 2018 состоялась пресс-конференция для средств массовой информации. Она была посвящена ситуации с циррозом печени и его осложнениями в Казахстане и прошла с участием представителя Министерства здравоохранения Казахстана Кульзиры Абдрахмановой, уполномоченного лица АО «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Розы Куанышбековой, президента Казахской ассоциации по изучению печени Александра Нересова, вице-президента Казахской ассоциации по изучению печени Алмагуль Джумабаевой, директора общественного фонда АГЕРС Сергея Бирюкова, и.о. руководителя Гепатологического центра Алматы Венеры Аюповой.

Врачи выступили за активизацию скрининга для прояснения ситуации с гепатитом в Казахстане. Так, президент Казахской ассоциации по изучению печени Александр Нересов считает, что ситуация с гепатитом в республике требует тщательного изучения.

«Сейчас у нас на учете порядка 45 тыс. пациентов с хроническими вирусными гепатитами, из которых почти 26 тыс. – с гепатитом «С», около 20 тыс. – гепатитом «В», и порядка 800 человек – с хроническим гепатитом «D», – сказал А. Нересов на пресс-конференции.

При этом профессор считает, что эти цифры вряд ли отражают реальную картину.

«Мы сейчас обсуждаем, насколько эти цифры соответствуют действительности. (...) Не все люди, страдающие хроническим гепатитом, знают, что он у них есть и догадаться об этом очень сложно, так как вирус проявляет себя уже на конечной стадии заболевания», – заметил профессор.

Диагностика гепатита не требует проведения особенно сложных лабораторных или инструментальных исследований и не является очень затратной. Фактическим подтверждением диагноза яв-

ляется обнаружение в крови больного маркеров HBV- или HCV-инфекции.

Детализация диагноза предполагает углубленное серологическое обследование с целью выявления специфических антигенов вируса или антител к ним, а также определение вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Активность и стадию заболевания в настоящее время определяют при помощи заменивших биопсию неинвазивных лабораторных (ФиброТест, ФиброМакс) или инструментальных (ФиброСкан, УЗИ-эластометрия) методов исследования.

«Вопрос активного скрининга выявления гепатита поднимается, обсуждается. Он необходим для того, чтобы четко понимать ситуацию с гепатитом, какие преобладают пути передачи, какие ресурсы необходимы для лечения этих пациентов», – отметил А. Нересов.

Глава Казахской ассоциации по изучению печени напомнил, что в Казахстане разработана «дорожная карта» по реализации мер профилактики, диагностики, лечения и предотвращения последствий парентеральных вирусных гепатитов на 2017–2020 годы.

Кроме того, с 2011 года более 7 тыс. казахстанцев прошли курс интерфероновой терапии, а с 2016 года – лечение современными препаратами прямого противовирусного действия в рамках гарантированного объема бесплатной медпомощи. Эффективность такой терапии при гепатите «С» достигает порядка 95–98%, подчеркнул профессор.

Таким образом, скрининг является инструментом, открывающим для больных гепатитом путь к противовирусной терапии и, соответственно, к излечению. Скрининг должен быть правильно организован, так как в противном случае он будет неэффективным или чрезвычайно затратным мероприятием. Общепринятые критерии для скрининга должны быть адаптированы к эпидемиологической ситуации в регионе с учетом преобладающих путей инфицирования. Рекрутировать пациентов для скрининга можно через средства массовой информации, но наиболее эффективным остается отбор, проводимый медицинскими работниками. Всегда следует помнить о том, что со временем эпидемиологическая ситуация меняется и соответственно этому должна пересматриваться стратегия скрининга.

Сразу после пресс-конференции участники конгресса активно перенимали методы, технологию постановки диагноза в представленном доктором Мариной Маевской из Москвы (Россия) при модерировании самого автора школы – Виктора Ивашкина, обзоре клинических случаев «Школа клинического диагноза академика Ивашкина В.Т. «Осложнения цирроза печени».

В обзоре были сформулированы четкие рекомендации для практикующих врачей по диагно-

стике и принципам лечения основных осложнений цирроза печени: печеночной энцефалопатии, асцита, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита, гипонатриемии разведения, варикозных кровотечений.

На последующих сессиях конгресса *Almaty Hepatology 2018* обсуждались темы «Тяжелые проявления портальной гипертензии» и «Фиброз, цирроз печени и потенциальная антифибротическая терапия».

Гепатологи и гастроэнтерологи делились опасениями острых кровотечений из варикозно расширенных вен – пациенты обычно жалуются на внезапное безболеное кровотечение из верхних отделов ЖКТ, часто – обильное.

Смертность во время острого варикозного кровотечения может превышать 50%. Прогноз определяется степенью резервных возможностей печени и объемом кровотечения. У выживших риск повторного кровотечения в последующие 1–2 года составляет от 50 до 75%. Выполненное сразу эндоскопическое лечение или медикаментозная терапия снижают риск кровотечения, но минимально влияют на показатель долгосрочной выживаемости.

Лечение включает:

- Немедленную эндоскопическую терапию и наблюдение.
- Неселективные β -блокаторы в сочетании с изосорбидом мононитратом или без него.
- Иногда шунтирование портальной вены.

Первый рабочий день конгресса закончился рабочим совещанием с главными внештатными специалистами регионов.

На следующий день конгресс был продолжен сессией «Менеджмент конечной стадии заболевания печени и жизнеугрожающих состояний в гепатологии», симпозиумами «Менеджмент гепатоцеллюлярной карциномы – 2018» и «Рациональная лабораторная диагностика вирусных гепатитов в различных популяциях», другими сессиями и мероприятиями, принятием резолюции.

Конгресс ученых и врачей дал возможность выработать общие принципы ведения пациентов, представить коллегам свои научные достижения и разработки, обсудить сложные клинические случаи, а также способствовал нахождению общих путей для решения вопросов лечения и его организации.

Для участников конгресса прошла выставка, где врачи смогли познакомиться с фармацевтической продукцией, диагностическим лечебным оборудованием, современными информационными технологиями и медицинскими специализированными изданиями.

Подготовила Валентина Владимировская

Резолюция по итогам Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине»

А.К. Байгенжин
Исполнительный директор ОФ «Евро-Азиатское Респираторное Общество»
И.Ю. Мукатова
Председатель ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»

12–13 октября 2018 г. проведена V Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине», организованная Евро-Азиатским респираторным обществом совместно с Ассоциацией специалистов респираторной медицины при поддержке Министерства здравоохранения РК.

В конференции приняли участие около 400 врачей различных специальностей, включая пульмонологов, терапевтов, педиатров, ВОП, отоларингологов, фтизиатров, торакальных хирургов, реаниматологов, аллергологов, фармакологов, реабилитологов, организаторов здравоохранения.

Проведено 7 симпозиумов, мастер-класс по спирометрии, клинические разборы, всего около 50 докладов. Наряду с ведущими казахстанскими специалистами в конференции приняли участие лидеры в области респираторной медицины из России и Украины.

Проанализирована ситуация по заболеваниям дыхательной системы, структуре и проблемам пульмонологической, торакальной, фтизиатрической и педиатрической службам РК. Обсуждены этапы, итоги и дальнейшие мероприятия в рамках «Дорожной карты по совершенствованию пульмонологической службы в Республике Казахстан на 2017–2019 годы».

Анализ ситуации:

1) Болезни органов дыхания (БОД) среди первичной заболеваемости занимают первое место в РК, составляя 25 213,7 на 100 000 населения, в абсолютных цифрах 5 222 445 зарегистрированных случаев (до 41,46–43,53% в структуре общей заболеваемости). Наиболее распространенные: пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), бронхолегочные аномалии, интерстициальные болезни легких и др.



2) Смертность от БОД за последние 5 лет выросла более чем в 2 раза, занимает 2-ю строку (уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям), составляет 43,55 в 2010 г. и 92,22 в 2017 г.

3) Высокая заболеваемость и смертность от БОД обусловлена рядом причин:

- распространенность курения (активного и пассивного), в том числе курение кальяна;
- загазованность воздуха автомобильными и промышленными выхлопами;
- использование печного отопления как источника тепла и приготовления пищи;
- климатические особенности Казахстана: ветренность, запыленность, резко-континентальный климат, засушливость регионов, длительный холодный период (до 7–8 месяцев в году);
- частые респираторные инфекции;
- высокий уровень общей алергизации.

4) **Нет централизованной структуры** (респираторный центр), осуществляющей координационную, лечебно-диагностическую и научно-образовательную деятельность в области респираторной медицины.

5) Выраженный дефицит врачей-пульмонологов, взрослых и детских. Обеспеченность пульмонологами – 0,035 на 10 000 населения, что не соответствует даже минимальным потребностям. В ряде регионов нет ни одного специалиста.

6) В ряде областей РК нет пульмонологических отделений. Практически нет амбулаторного приема в большинстве областных и городских ЛПУ.

- 7) Низкая доступность спирометрического обследования, недостаточная подготовка специалистов.
- 8) Затраты по возмещению стационарного лечения пульмонологических больных значительно ниже фактических (КЗГ).
- 9) Отсутствие Республиканских регистров основных и орфанных бронхолегочных заболеваний.
- 10) Отсутствует легочная реабилитация.
- 11) Вызовы по линии санитарной авиации вследствие БОД – наиболее частые в общей структуре.
- 12) Низкая оплата труда специалистов респираторного профиля (врачи-пульмонологи, средний и младший медицинский персонал), несмотря на постоянный инфекционный контакт и выявление туберкулеза органов дыхания именно пульмонологами.

Предложения по совершенствованию службы

- **Открытие Республиканского пульмонологического центра на базе существующей многопрофильной клиники.**
- Открытие отдельных пульмонологических отделений в многопрофильных стационарах областного, городского/районного значения.
- Пересмотр КЗГ по бронхолегочным заболеваниям в сторону увеличения стоимости, применение системы оплаты по фактическим затратам при ряде патологий.
- Пересмотр перечня бронхолегочных заболеваний, подлежащих стационарному лечению.
- Стационароразмещающая помощь при БОД должна рассматриваться как «стационар на дому» с выделением специалистов (часов) для консультирования таких пациентов.
- Пересмотр штатных нормативов пульмонологов с внесением изменений в приказ МЗ РК №238 от 7 апреля 2010 г. «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения».
- Разработка и внедрение Республиканских регистров по бронхолегочным заболеваниям.
- Внесение дополнений в статистические формы по заболеваемости и смертности (ХОБЛ – J44; интестициальные болезни легких – J84; легочный фиброз – J84.1; бронхоэктазии – J47, муковисцидоз и др.).
- Увеличение количества врачей-пульмонологов путем обучения в рамках резидентуры и первичной переподготовки.
- Увеличение оплаты труда медицинских сотрудников пульмонологического профиля по принципу инфекционного профиля (по аналогии с фтизиатрической и инфекционной службами).
- Обеспечение возможности обучения (повышения квалификации) пульмонологов за рубежом в связи с отсутствием собственного Республиканского центра.
- Койки пульмонологического профиля в составе других отделений должны быть выделены в отдельные отделения в связи с особенностями контингента госпитализируемых (инфекционные заболевания).
- Дооснащение имеющихся пульмонологических отделений, кабинетов специализированным оборудованием (пульсоксиметры, пикфлоуметры, для НИВЛ, спирометры, небулайзеры, высокопоточная кислородотерапия и др.).
- Открытие (при их отсутствии) пульмонологических кабинетов в областных, городских, районных поликлиниках.
- Обеспечение всех поликлиник республики спирометрами.
- Включение в скрининговые медосмотры спирометрии для ранней диагностики ХОБЛ с определением групп населения, подлежащих данному обследованию.
- Включение в Национальный календарь прививок вакцинации против пневмококковой инфекции (тринадцативалентной полисахаридной конъюгированной вакциной) для групп риска среди взрослого населения.
- Финансирование образовательных респираторных программ (Астма школа, школа ХОБЛ, школа кислородотерапии и др.) путем выделения дополнительных штатных единиц пульмонологов.



Опыт применения препарата бифенилдиметилдикарбоксилата у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С



Е.М. Ларюшина¹ – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой, **И.А. Лозинская**² – врач гастроэнтеролог высшей категории, главный внештатный гепатолог, ассистент, **С.М. Данбаева**² – врач инфекционист, В.Ф. Парахина¹ – ассистент, П.А. Каримова¹ – резидент 1 года обучения

¹ Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра Внутренних болезней №2, ² Областная клиническая больница, г. Караганда

Пациентам с хроническим вирусным гепатитом С, имеющим противопоказания к ПВТ ПегИФН, с отсутствием эффекта от проведенной ПВТ, рецидивом HCV, ожидающим проведение безинтерфероновой терапии, необходимо проведение коррекции функциональной недостаточности печени с целью снижения активности заболевания, улучшения качества жизни.

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С, имеющих противопоказания или неудачу противовирусной терапии.

Материал и методы. В исследование вошли 32 пациента хроническим вирусным гепатитом С. Средний возраст участников исследования составил $47,59 \pm 2,05$. Пациенты получали лечение в амбулаторных условиях. Бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг назначали по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца. Оценка эффективности терапии проводилась на 15-й и 30-й день приема препарата на основании динамики клинических проявлений, субъективной оценки состояния здоровья, показателей функционального состояния печени.

Результаты и обсуждение. Одним из наиболее важных результатов проведенного исследования явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные проявления, улучшение состояния здоровья пациентов ХВГ С. Анализ лабораторных биохимических показателей функционального состояния печени и почек демонстрирует статистически значимое уменьшение выраженности показателей цитолиза – АЛТ, АСТ, как на 15-й, так и на 30-й день терапии. Существенным было также уменьшение уровня ГТП, общего билирубина на 15-й, 30-й день, незначительное снижение уровня холестерина на 15-й день лечения. Среднее значение уровня ЩФ сыворотки крови на 15-й день исследования несколько увеличилось, а на 30-й день – уменьшилось, хотя статистически и не значимо при исследовании на обоих визитах ($p=0,320$, $p=0,082$ соответственно). Уровень общего белка, креатинина крови не претерпели существенных изменений в процессе лечения, тем не менее, выявлена тенденция к снижению креатинина крови на 15-й, 30-й день терапии. Прием препарата все пациенты переносили хорошо, нежелательных явлений не зарегистрировано. Приверженность пациентов к динамическому обследованию и лечению составила 100%.

Заключение. Опыт применения препарата бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг при лечении пациентов хроническим вирусным гепатитом С, ожидающих получение безинтерфероновой ПВТ, показал, что включение данного препарата в качестве адьювантной терапии приводит к уменьшению выраженности клинико-лабораторных проявлений активности воспалительного процесса в печени и улучшает качество жизни пациентов, не вызывая побочных эффектов. Тем не менее, данная категория пациентов, с учетом получения регистрации и включения в клинические протоколы Республики Казахстан препаратов на основе противовирусных агентов прямого действия, нуждается в проведении ПВТ с целью эрадикации вируса и дальнейшего предотвращения прогрессирования фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, гепатопротекторы, бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД).

E.M. Laryushina¹ – PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Internal Medicine Department, I.A. Lozinskaya² – Gastroenterologist of the Highest Category, S.M. Danbayeva² – Infectious Disease Physician, V.F. Parakhina¹ – Assistant, P.A. Karimova¹ – first-year medical resident trained

¹ Karaganda State Medical University, Internal Medicine Department No.2, Karaganda

² Regional Clinical Hospital, Karaganda

Experiment with the application of biphenyldimethyldicarboxylate (7,5 mg) in patients with chronic viral hepatitis C

Patients with chronic viral hepatitis C, who have contraindications against PegIFN antiviral therapy, with no effect from the conducted antiviral therapy, recurrent HCV, waiting for an interferon-free therapy, require the correction of functional liver failure in order to reduce the activity of the disease, improve the quality of life.

Research objective: to study the clinical efficacy of the medicinal product biphenyldimethyldicarboxylate (7,5 mg) in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C, with contraindications against or failure of antiviral therapy.

Material and methods. 32 patients with chronic viral hepatitis C took part in the study. The average age of research participants was 47,59±2,05 years old. Patients were treated on an outpatient basis. Biphenyldimethyldicarboxylate (7,5 mg) was prescribed per 1 capsule 3 times a day for 1 month. The effectiveness of the therapy was assessed on the 15th and 30th day of taking the medicinal product based on the dynamics of clinical implications, self-assessment of health, indicators of the functional state of the liver.

Results and discussion. One of the most important results of the study was a favorable effect of the studied medicinal product on subjective implications, the improved state of health of patients with CVH C. The analysis of laboratory biochemical indicators of the functional state of the liver and kidneys demonstrates a statistically significant decrease in the severity of cytolysis indicators – ALT, AST, both on the 15th and 30th day of therapy. There was also a significant decrease in the level of GGT, total bilirubin on the 15th, 30th day, a slight decrease in the cholesterol level on the 15th day of treatment. On the 15th day of the study, the average value of the level of alkaline phosphatase blood serum slightly increased, and on the 30th day it decreased, although it was not statistically significant in the study on both visits (p=0,320, p=0,082, respectively). The level of total protein, blood creatinine did not undergo significant changes during treatment; however, there was a tendency to a decrease in blood creatinine on the 15th, 30th day of therapy. All patients tolerated the medicinal product well; no adverse events have been recorded. Patient engagement in the dynamic examination and treatment was 100%.

Conclusion. The experiment with the application of the medicinal product biphenyldimethyldicarboxylate (7,5 mg) in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C, waiting for a interferon-free antiviral therapy, showed that the inclusion of this medicinal product as an adjuvant therapy reduces the severity of clinical and laboratory implications of inflammatory activity in the liver and improves the quality of life of patients without causing side effects. However, taking into account the registration and inclusion in the clinical protocols of the Republic of Kazakhstan of medicinal products based on direct-acting antiviral agents, this category of patients need to undergo an antiviral therapy in order to eradicate the virus and further prevent the progression of liver fibrosis.

Keywords: chronic viral hepatitis C, hepatoprotectors, biphenyldimethyldicarboxylate (BDD).

Е.М. Ларюшина¹ – м.ғ.к., доцент, кафедра меңгерушісі, И.А. Лозинская² – жоғары санатты дәрігер гастроэнтеролог, С.М. Данбаева² – дәрігер инфекционист, В.Ф. Парахина¹ – кафедра ассистенті, П.А. Каримова¹ – 1 оқу жылының резиденті

¹ Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, №2 Ішкі аурулар кафедрасы, Қарағанды

² Облыстық клиникалық ауруханасы, Қарағанды

Созылмалы вирусты гепатит С кезінде бифенилдиметилдикарбоксилатты 7,5 мг қолдану тәжірибесі

Созылмалы вирусты гепатит С кезінде, ПегИФН-мен вирусқа қарсы терапияға (ВКТ) қарсы көрсеткіштері бар, өткізілген ВКТ әсері болмаған, HCV-инфекциясына рецидиві болған, интерферонсыз терапияға күту тізімінде тұрған пациенттерге бауырдың функционалдық жетіспеушілігін коррекциялау арқылы аурудың белсенділігін төмендету, өмір сүру сапасын жақсарту мақсатында гепатопротективті препаратты қажет етеді.

Зерттеудің мақсаты: вирусқа қарсы терапияға қарсы көрсеткіштері бар немесе сәтсіздік болған созылмалы вирусты гепатит С-мен сырқат науқастарда бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг препаратының клиникалық тиімділігін зерттеу.

Материалдар және әдістер. Зерттеуге созылмалы вирусты гепатит С-мен сырқат 32 науқас қатысты. Зерттеуге қатысушылардың орташа жасы 47,59±2,05 құрады. Пациенттер емді амбулаторлы жағдайда қабылдады. Бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг препаратын 1 ай көлемінде 1 капсуладан күніне 3 рет тағайындалды. Терапияның тиімділігі препаратты қабылдаудың 15-ші, 30-ші күні клиникалық көріністің динамикасына, денсаулықтың субъективті бағасына, бауырдың функционалдық жағдайына сай бағаланды.

Нәтиже және оны талқылау. Жүргізілген зерттеудің ең басты нәтижесі болып СВГ С-мен науқастарда препараттың субъективті көріністерін, денсаулығының жағдайын жақсаруына жағымды әсерін атап айтуға болады. Бауыр мен бүйректің функционалді жағдайын лабораторлы биохимиялық көрсеткіштерін саралау кезінде терапияның 15-ші, сонымен қатар 30-шы күні статистикалық цитолыздың-АЛТ, АСТ-ның белсенділігінің төмендегені байқауға болады. Сонымен бірге терапияның 15-ші, 30-шы күні, ГГТП, жалпы билирубиннің көрсеткіштері азайды, емнің 15-ші күні шамалы холестериннің деңгейі төмендеді. Зерттеудің 15-ші күні қан сарысуында сілтілі фосфатазаның орташа көрсеткіші шамалы жоғарылады, ал 30-шы күні төмендеді, алайда статистикалық зерттеу кезінде қатты өзгеріс байқалған жоқ (p=0,320, p=0,082 сәйкес). Жалпы ақуыздың, креатининнің деңгейі емдеу барысында айтарлықтай өзгеріске ұшырамады, терапияның 15-ші, 30-шы күндері креатининнің төмендеуіне үрдіс байқалды. Препаратты қабылдау кезінде жағымсыз құбылыстар тіркелген жоқ. Науқастардың динамикалық тексеруге және емдеуге бейімділігі 100% құрады.

Қорытынды. Созылмалы вирусты гепатит С-мен сырқат интерферонсыз ВКТ күту тізімінде тұрған науқастардың емінде бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг препаратын адьювантты терапия ретінде қолдану, айқындығы азаюына бауырдағы қабыну үдерісін азайтып, клиникалық-зертханалық көрсеткіштердің белсенділігінің төмендеуіне, өмір сүру сапасын жақсартып, жанама әсерлер туындатпайды. Оған қарамастан, бұл топтағы науқастар, тікелей әсерлі вирусқа қарсы препараттардың тіркеліп және Қазақстан Республикасының клиникалық хаттамасына қосылуына байланысты, бауыр фиброзының өршуін алдын алу мақсатында ВКТ эрадикациялауға бағытталған вирусқа қарсы терапия жүргізу қажет.

Кілтті сөздер: созылмалы вирусты гепатит С, гепатопротекторлар, бифенилдиметилдикарбоксилат (БДД).

Актуальность

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) является одной из социально значимых проблем современной медицины. Вирусом гепатита С инфицировано 130–170 млн. человек во всем мире, он ответствен за 350 000–500 000 ежегодных смертельных случаев. Хронический гепатит С является одной из главных причин развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. HCV-инфекция преобладает среди других этиологических факторов, приводящих к трансплантации печени [1]. Противовирусная терапия (ПВТ) ХВГ С претерпела значительную эволюцию от монотерапии препаратами интерферона- α в 90-х годах прошлого века до препаратов прямого противовирусного действия. До 2018 года в Республике Казахстан для лечения ХВГ С использовался только пегилированный интерферон- α (ПегИФН) в сочетании с рибавирином с длительностью курса терапии, определяемого генотипом вируса [2]. Известно при этом, что эффективность сочетания ПегИФН с рибавирином невысока, в процессе терапии наблюдается широкий спектр нежелательных явлений, порой требующих отмены терапии, а ряду пациентов ПВТ данной комбинацией препаратов противопоказана. Только с 2018 года в лечении ХВГ С в Республике Казахстан стали использовать схемы безинтерфероновых режимов с очень высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью [3–6].

Однако у пациентов, имеющих противопоказания к ПВТ ПегИФН, с неудачей противовирусной терапии, рецидивом HCV-инфекции и ожидающих проведение безинтерфероновой терапии, необходимо проведение коррекции функциональной недостаточности печени с целью снижения активности заболевания, улучшения качества жизни. Перед врачом стоит проблема выбора препаратов гепатопротективного свойства, позволяющих не только улучшить функцию печени, вызывать редукцию цитолиза, но

и уменьшить фиброгенез как следствие гепатотоксических эффектов вируса гепатита С.

В последние годы на фармацевтическом рынке нашей страны стали появляться новые препараты, относящиеся к различным группам, обладающие гепатопротективными свойствами. В частности, большой интерес представляет препарат бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг. Активное вещество данного препарата представлено бифенилдиметилдикарбоксилатом (БДД), который является синтетическим аналогом Schisandrin С – одного из компонентов, выделенных из плодов китайского лимонника (*Fructus Schisandrae*). Китайский лимонник – лекарственное растение, используемое в традиционной восточной медицине [7]. Более чем за 30-летний период были проведены многочисленные исследования по изучению гепатопротективного действия БДД. А.А. Wassfy и соавт. было проведено экспериментальное исследование, направленное на проверку гепатопротективных свойств БДД у крыс с повреждением печени, вызванным воздействием четыреххлористым углеродом (CCl_4). Эти результаты показали эффективность применения БДД в качестве противовоспалительного средства для клеток печени при лечении индуцированных поврежденных печени. Кроме того, препарат показал очень низкий уровень побочных эффектов [8]. В группе животных назначение БДД в чистом виде до приема CCl_4 оказывало защитное влияние на печеночные клетки, что проявлялось снижением уровня печеночных ферментов в крови. Было доказано, что предварительный прием БДД крысами позволяет снизить уровень гликогена печени и глюкозы в крови при химически индуцированном гепатите. Также авторами было установлено повышение уровня витамина С и Е в печени, что объясняется как неферментное антиоксидантное действие БДД. Гепатопротективное воздействие против CCl_4 связано со способностью БДД поддерживать в митохондриях кле-

ток печени глутатионовый окислительно-восстановительный статус в условиях окислительного стресса [9].

При изучении клинической эффективности БДД в качестве адъювантной терапии хронического вирусного гепатита В и С, неалкогольного стеатогепатита выявлена нормализация уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови через 4 недели. Уровень АЛТ после отмены лечения экстрактом *Schisandra* оставался на нормальном уровне, улучшение других параметров функции печени было менее выраженным [10]. Применение экстракта *Schisandra* также было эффективным в облегчении симптомов бессонницы, усталости, брюшного напряжения и диареи [10, 11].

Цель исследования: изучение клинической эффективности препарата бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С, имеющих противопоказания или неудачу противовирусной терапии.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось с января по апрель 2017 года на базе Гепатологического центра при Областной клинической больнице г. Караганды. В исследование вошли 32 пациента (табл. 1) с ХВГ С. **Критерии включения:** пациенты с ХВГ С, не получающие ПВТ, в возрасте старше 18 лет. **Критерии исключения:** тяжелые нарушения печеночной, почечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной-психической деятельности; период беременности и лактации у женщин. Обязательным условием участия в исследовании являлось информированное согласие пациента.

Средний возраст участников исследования составил $47,59 \pm 2,05$ (ДИ 95% 43,4; 51,78). Среди обследованных преобладали пациенты с генотипом 1 HCV (59,37%), лица женского пола (женщин было 23, мужчин – 9). Степень активности воспалительного процесса (по

Таблица 1. Характеристика обследованных больных ХВГ С, включенных в исследование

Показатель	Значение	Показатель	Значение	
Пол:				
мужской, %	28,1	РНК-генотип, %:		
женский, %	71,9	1	59,37	
Возраст, лет, М±m	47,59±2,05	2	9,37	
Степень фиброза по METAVIR, %:		3	21,87	
F0	21,87	3a	9,37	
F1	21,87	Степень активности, %:		
F2	0			
F3	12,5		легкая	59,4
F4	43,75		умеренная	40,6

уровню АЛТ) более чем у половины больных была легкой (n=19, 59,4%), у остальных – умеренной степени выраженности (n=13, 40,6%). По данным непрямой эластографии печени, 43,8% пациентов имели фиброз 4 степени по шкале METAVIR. 25 пациентов состояли в листе ожидания на ПВТ, противопоказания для получения ПВТ ПегИФН имели 4 пациента, ПВТ отменена из-за побочных эффектов у 2-х, и 1 пациент отказался от проведения ПВТ ПегИФН. В большинстве случаев у исследуемых лиц имелась сопутствующая патология, среди которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (46%), эндокринной системы (23%), в меньшей степени – пищеварительной (7%) и опорно-двигательной системы (1%). В 1 случае HCV ассоциировалась с ВИЧ-инфекцией. Прием сопутствующих препаратов отмечен у части пациентов, из них УДХК до исследования принимали 38%, НПВС – 1%, антиретровирусные – 0,32%, эутирокс – 1%, коронал – 1% пациентов. Постоянное или периодическое употребление алкоголя, активное курение имело место у 38% больных.

Пациенты получали лечение в амбулаторных условиях. Бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг назначали по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца. Назначение других препаратов, обладающих гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, исключалось.

Допускалось продолжение применения лекарственных средств по поводу сопутствующей патологии.

Оценка эффективности терапии проводилась на 15-й и 30-й день приема препарата на основании динамики клинических проявлений, результатов оценки основных показателей функционального состояния печени (уровень общего билирубина, АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка, холестерина, креатинина сыворотки крови). Субъективно состояние здоровья пациентов оценивалось до и после лечения по вопросу «В целом Вы оценили бы состояние вашего здоровья как?», варианты ответов: «1 – плохое, 2 – посредственное, 3 – хорошее, 4 – очень хорошее, 5 баллов – отличное» (Первый вопрос из опросника по качеству жизни SF-36). Оценка переносимости препарата проводилась посредством учета нежелательных явлений. Нежелательным явлением считали любой нежелательный симптом или состояние, возникшее у пациента в течение периода наблюдения, полученное в ходе оценки субъективных, клинических проявлений или данных лабораторно-инструментальных методов исследования.

Анализ полученных в ходе исследования данных оценивали с помощью описательной статистики, параметрических методов. Распределение определялось по

критерию Колмагорова-Смирнова. Значимость данных показателей составила менее 0,01, таким образом, была принята нулевая гипотеза о правильности распределения данных. Данные параметрические, распределение нормальное, использовался парный Т-критерий для зависимых выборок. Различия между группами оценивалось с помощью χ^2 . Статистически значимыми принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSS Statistica 22.0.

Результаты и обсуждение

До начала лечения (рисунок 1) большинство обследованных больных имели проявления астенического (100%) и диспепсического синдромов (84,4%). В клинической картине преобладали жалобы на общую слабость (100%), быструю утомляемость при обычных физических нагрузках (37,5%), и нарастающее снижение трудоспособности (47,6%). Синдром «правого подреберья» включал наличие ощущения тяжести, дискомфорта, болей в правом подреберье (81,25%). Признаки портальной гипертензии выявлены у 3,1%, носовые и десневые кровотечения – у 9,4%, желтуха – у 12,5% больных ХВГ С.

Синдром гепатомегалии наблюдался у 31,3% больных. Пальпация области правого подреберья позволила выявить увеличение печени на 2–4 см, ее уплотнение в 31,3% и 25% случаев соответственно. По

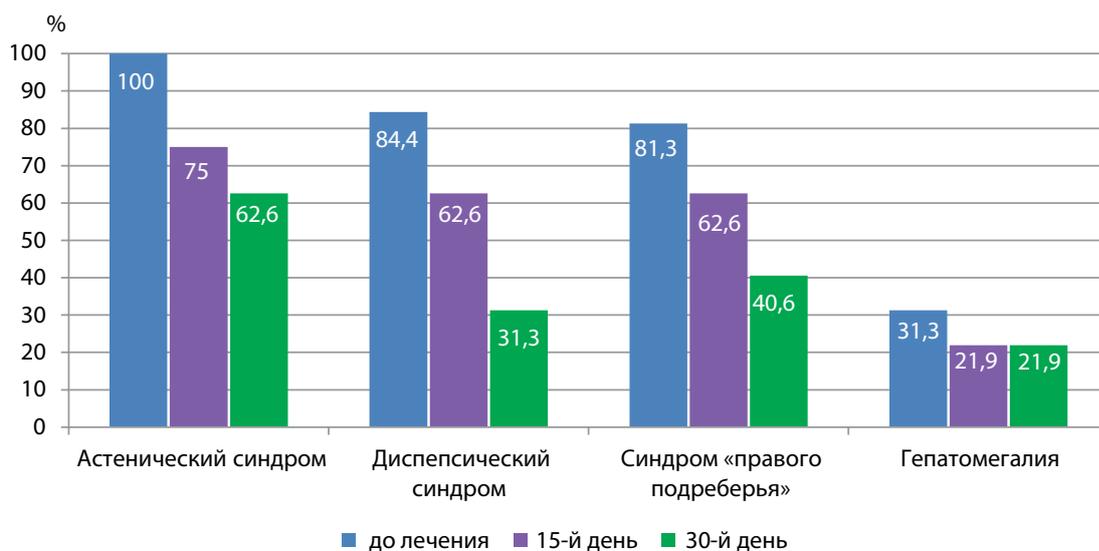


Рисунок 1. Частота основных клинических проявлений у пациентов с ХВГ С до, на 15-й и 30-й день лечения БДД, (n=32)

Таблица 2. Динамика показателей функционального состояния печени у пациентов ХВГ С до, на 15-й и 30-й день лечения БДД, (n=32)

Показатель	До лечения, Mean±SE	15-й день, Mean±SE	P level 15-й день	30-й день, Mean±SE	P level 30-й день
АЛТ, U/l	118,63±12,26	71,53±9,4	0,000	61,71±7,32	0,000
АСТ, U/l	96,63±8,02	82,8±9,3	0,004	75,9±6,61	0,005
ЩФ, U/l	83,0±7,3	89,0±7,0	0,320	69,96±4,69	0,082
ГГТП, U/l	116,19±14,09	83,31±6,89	0,012	65,25±5,41	0,000
Общий билирубин, мкмоль/л	23,51±3,56	18,29±1,39	0,066	17,38±1,36	0,030
Холестерин, ммоль/л	4,51±0,11	4,28±0,08	0,009	4,34±0,09	0,123
Общий белок, г/л	73,82±1,17	74,34±1,11	0,452	74,93±1,34	0,304
Креатинин, мкмоль/л	77,62±3,49	69,77±4,42	0,050	74,13±2,14	0,066

даным сонографии гепатоспленомегалия констатирована у 25%, диффузный характер изменения паренхимы печени – у 62,6% пациентов. Изучение клинической симптоматики показало, что на фоне проведенной терапии в динамике отмечается тенденция к уменьшению всех клинических проявлений, начиная уже с 15-го дня. Так, уменьшилась выраженность таких клинических проявлений, как тяжесть, дискомфорт в области правого подреберья, диспепсического синдрома у половины больных. Выявлено уменьшение явлений астенизации у 2/3 больных уже на 15-й день терапии с нивелированием симптоматики у 37,4%, нормализацией размеров печени у 9,4% пациентов к окончанию курса терапии.

Анализ лабораторных биохимических показателей (табл. 2) функ-

ционального состояния печени и почек демонстрирует статистически значимое уменьшение выраженности показателей цитолиза – АЛТ, АСТ, как на 15-й, так и на 30-й день терапии. Существенным было также уменьшение уровня ГГТП, общего билирубина на 15-й, 30-й день, незначительное снижение уровня холестерина на 15-й день лечения. Среднее значение уровня ЩФ сыворотки крови на 15-й день исследования несколько увеличилось, а на 30-й день – уменьшилось, хотя статистически и не значимо при исследовании на обоих визитах (p=0,320, p=0,082 соответственно). Уровень общего белка, креатинина крови не претерпели существенных изменений в процессе лечения, тем не менее, выявлена тенденция к снижению креатинина крови на 15-й, 30-й день терапии.

При оценке субъективных проявлений состояния здоровья пациентов с ХВГ С до начала лечения установлено, что средний балл составил 3,43±0,67, характеризующий состояние здоровья как «хорошее». Проведение курса лечения БДД пациентов с ХВГ С привело к улучшению показателей состояния здоровья до 4,06±0,62 баллов, что соответствует критерию «очень хорошее». Необходимо отметить, что субъективная оценка состояния здоровья на 1–2 балла повысилась у 50% больных, имевших, как правило, до лечения «посредственное» или «хорошее» здоровье.

Одним из наиболее важных результатов проведенного исследования явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные проявления хронического вирусного гепатита С, а также

улучшение показателей функционального состояния печени и почек. Результаты нашего исследования аналогичны ранее проведенным исследованиям, в отношении более существенного влияния БДД на степень уменьшения уровня АЛТ [7, 10, 11]. Прием препарата все пациенты переносили хорошо, нежелательных явлений не зарегистрировано. Приверженность пациентов к динамическому обследованию и лечению составила 100%.

Заключение

Таким образом, опыт применения препарата бифенилдиметилдикарбоксилата 7,5 мг при лечении пациентов хроническим вирусным гепатитом С, ожидающих получение безинтерфероновой ПВТ, показал, что включение данного препарата в качестве адъювантной терапии приводит к уменьшению выраженности клинико-лабораторных проявлений активности воспалительного процесса в пе-

чени и улучшает качество жизни пациентов, не вызывая побочных эффектов. Тем не менее, данная категория пациентов, с учетом получения регистрации и включения в клинические протоколы Республики Казахстан препаратов на основе противовирусных агентов прямого действия, нуждается в проведении ПВТ с целью эрадикации вируса и дальнейшего предотвращения прогрессирования фиброза печени.

Список литературы

1. Deltenre P. Studies on the epidemiology of hepatitis B and C virus infections are still needed / P. Deltenre // J. of Hepatol. – 2015. – №62. – P. 1225–1227.
2. Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых» от «10» декабря 2015 года, протокол №19. – Режим доступа: <http://www.rcrz.kz>.
3. Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых» от «12» мая 2017 года, протокол №22. – Режим доступа: <http://www.rcrz.kz>.
4. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection / Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M. et al // N. Engl. J. Med. – 2014. – №370. – P. 1889–1898.
5. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks / Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y. et al // J. of Hepatol. – 2016. – №64 (2). – P. 301–307.
6. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study / Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Cheng-Yuan Peng et al // Lancet. – 2014. – №384. – P. 1597–1605.
7. Effect of dimethyl-4, 4-dimethoxy-5,6,5,6-dimethylenedioxybiphenyl-2, 2-dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury / Kim S.N., Kim S.Y., Yim H.K., Lee W.Y., Ham K.S., Kim S.K., Yoon M.Y. // Biol. Pharm. Bull. – 1999. – №22. – P. 93–95.
8. Therapeutic and Protective Effects of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate (DDB) and Silymarin in Human Infected with HCV and in Carbon Tetrachloride Induced Hepatitis in Rats / Wassfy A.A., Ellaithy H.M., Hamza Y.E., Arbid M.S., Osman A.H., Kandil S.M. // J. of American Science. – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 352–364.
9. Yao Xue Xue Bao. Effects of dimethyl diphenyl bicarboxylate on the metabolism and hepatotoxicity of aflatoxin B1 in rats / Yao Xue Xue Bao. // 2002. – V. 37 (10). – P. 753–757. PMID:12567855.
10. Wang C. Diphenyl Dimethyl Bicarboxylate in the Treatment of Viral Hepatitis, Adjuvant or Curative? / Wang C., Xu Y.Q. // Gastroenterology Res. – 2008. – V. 1 (1). – P. 2–7.
11. Huber R. DDB treatment of patients with chronic hepatitis / Huber R., Hockenjos B., Blum H.E. // Hepatology. – 2004. – V. 39 (6). – P. 1732–1733.

Альдивия



**НОРМАЛИЗУЕТ
УРОВЕНЬ**

**ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ
И ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ
СИМПТОМЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ
ДИСФУНКЦИИ**



Состав

Одна капсула содержит активное вещество – бифенилдиметилдикарбоксилат 7,5 мг.

Показания к применению

В составе комплексной терапии при следующих заболеваниях:

- хронические гепатиты;
- токсические поражения печени (алкоголизм; интоксикация соединениями тяжелых металлов; лекарственные поражения печени).

Способ применения и дозы

Применяют внутрь, после еды.

Взрослым по 1 – 2 капсулы за один прием 3 раза в день. Максимальная разовая доза 2 капсулы. Максимальная суточная доза 6 капсул.

При возвращении уровня АЛТ к нормальному показателю принимают по 1 капсуле 2 раза в день. Продолжительность терапии составляет от 1 до 6 месяцев. Длительность лечения определяется лечащим врачом.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста суточная доза определяется индивидуально. Применение препарата следует начинать с 1 капсулы 2-3 раза в день.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у таких пациентов.

Побочные действия:

экзантемы; транзиторная желтуха; тошнота. Не влияет на способность управлять транспортным средством или другими потенциально опасными механизмами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность и период лактации;
- острый гепатит и цирроз печени.

Лекарственные взаимодействия

Совместный прием с инозином может привести к повторному повышению уровня АЛТ. При одновременном приеме Альдивии с другими лекарственными средствами случаи несовместимости не известны.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

PK-ЛС-5N-021391 от 14.05.2015 до 14.05.2020. №563 от 29.02.2016 г., Заключение РГП на ДХВ «Национального Центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» № 563 от 29.02.2016г.



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:
Представительство «Сэлтфар СА» в Республике Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 5, Нурлы Тау 1А, офис 301. Тел/факс +7(727) 311 16 28.

УДК 616.36-002.2

Новое о хроническом гепатите В в Клинических Рекомендациях EASL 2017



Д.И. Отунбаева – доцент, Б.К. Нурғалиева
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

В статье представлен обзор Клинических Рекомендаций EASL 2017 г. по лечению гепатита В в сравнительном аспекте с Рекомендациями EASL 2012 г. Приведена новая классификация инфекции HBV в соответствии с фазами течения, практическое значение эластометрии с применением вирусной нагрузки и АЛТ, оценка количественного определения HBsAg, правила отмены при нуклеоз(т)идно-аналоговой терапии, информация о новых патогенетических лекарственных средствах.

Ключевые слова: гепатит В, инфекция HBV, HBsAg, противовирусная терапия.

D.I. Otunbayeva, B.K. Nurgalieva

KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Almaty

New about chronic hepatitis B in the Clinical guidelines EASL 2017

The review of Clinical Recommendations EASL 2017 is presented on the treatment of hepatitis B in a comparative sense with the EASL Guidelines 2012. A new classification of HBV infection in accordance with flow phases, practical value of elastometry in a joint application with other parameters, evaluation of the quantitative determination of HBsAg, shows the cancellation rules for HA therapy, information on new pathogenetic drugs.

Keywords: hepatitis B, cirrhosis, HBsAg, antiviral therapy.

Д.И. Отунбаева, Б.К. Нурғалиева

ҚазҰМУ С.Д. Асфендияров, Алматы қ.

Созылмалы В гепатитке арналған жаңалық EASL клиникалық кеңестерінде

EASL 2017 клиникалық ұсынымдарының шолуы ұсынылған. В гепатитін емдеу туралы EASL 2012 нұсқауымен салыстырмалы мағынада. Ағындық фазаларға сәйкес HBV инфекциясының жаңа жіктелуі, басқа параметрлермен бірге қолданылатын эластометрияның тәжірибелік мәні, HBsAg сандық анықтауды бағалау, HA терапиясының күшін жою ережелері, жаңа патогенетикалық препараттар туралы ақпарат.

Түйінді сөздер: В гепатиті, HBV инфекциясы, цирроз, HBsAg, вирусқа қарсы терапия.

Несмотря на доступность, эффективность и безопасность применяемых в последние 35 лет вакцин, гепатит В продолжает занимать первое место в мире среди причин смерти пациентов с патологией печени. Число смертей от HBV (вирус гепатита В), связанных с развитием цирроза печени (ЦП) и/или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 2013 г. составило более 686 000 случаев во всем мире [1].

Естественное течение хронической HBV-инфекции в Клинических Рекомендациях EASL 2017 г. так же, как и в Рекомендациях EASL 2012 г., представлено 5-ю фазами с учетом наличия HBeAg, уровня ДНК HBV,

АЛТ, наличия или отсутствия воспаления печени и фиброза. Новая классификация основана на описании двух основных характеристик хронической инфекции: инфекции и гепатита – 1. Хроническая HBeAg-позитивная или негативная инфекции HBV и 2. Хронический HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный гепатиты В.

1-я фаза (стадия) иммунной толерантности названа хронической HBeAg-позитивной инфекцией HBV, вследствие высокой вирусной нагрузки (более 10×7 МЕ/мл), наличия HBeAg, отсутствия поражения печени, повышения АЛТ и медленного прогрессирования процесса. Лечение

не показано, но пациенты с данной инфекцией в возрасте старше 30 лет, независимо от тяжести гистологических повреждений печени, с семейным анамнезом ГЦК или ЦП, а также с внепеченочными проявлениями могут получать противовирусную терапию (ПВТ).

2-я фаза иммунного клиренса с повышением биохимической, иммуногистохимической активности, наличием сывороточного HBeAg, высокой вирусной нагрузкой (10×4 – 10×7 МЕ/мл), умеренным или тяжелым воспалением печени, быстрым прогрессированием фиброза названа хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В.

3-я фаза иммунного контроля (прежнее название – неактивное «носительство» HBsAg) получила название хроническая HBeAg-негативная инфекция HBV: в этой фазе произошла HBeAg-сероконверсия (анти HBe+), низкий титр HBsAg (<1000 МЕ/мл), низкий уровень ДНК HBV (менее 2000 МЕ/мл), уровень АЛТ в норме, медленное прогрессирование фиброза, вероятность ГЦК минимальная. Лечение не показано.

4-я фаза реактивации, развивающаяся вследствие уклонения вируса от действия иммунной системы, характеризуется HBeAg-сероконверсией (анти-HBe+), повышением вирусной нагрузки более 2000 МЕ/мл и уровня АЛТ, умеренно-тяжелым воспалением печени и прогрессированием фиброза, соответственно, названа хроническим HBeAg-негативным гепатитом В. Пациенты обеих фаз (2-я и 4-я) с хроническим HBeAg-позитивным и негативным гепатитами В подлежат ПВТ.

5-я фаза HBsAg-негативная, разрешившаяся HBV-инфекция (прежний термин оккультная или латентная HBV-инфекция) характеризуется неопределяемым уровнем ДНК HBV в сыворотке крови, но выявлением ДНК HBV (cccDNA) в биоптатах печени, отсутствием HBsAg, наличием анти-HBc и/или анти-HBc в сыворотке крови. Данная фаза может быть исходом нескольких клинических ситуаций: выздоровление от острого гепатита В, спонтанная или лекарственно-индуцированная потеря HBsAg; в 15% случаев выявляется при хроническом гепатите С и ВИЧ-инфекции [2]. У пациентов с данными диагнозами имеется возможность реактивации при иммуносупрессии, развития ЦП, а также резидуального риска ГЦК.

Таким образом, необходимо всегда определять стадию (фазу) хронической HBV-инфекции при первичном выявлении маркеров ВГВ, исследуя весь спектр антигенов и антител. Уточненные названия фаз помогут врачу практику: четко ориентироваться в стадии гепатита В, формулировать диагноз гепатита или инфекции, своевременно начать ПВТ или не проводить необоснованную противовирусную терапию, и далее проводить динамический контроль анализов.

Уровень репликации HBV является сильным, прогностическим биомаркером. Доказано, что подавление репликации вируса противовирусным лечением позволяет устранить некровоспалительную активность и прогрессирующие фиброзные процессы в печени, тем самым снижая риск ГЦК. Уровень снижения ДНК HBV определен недостаточно, но предполагается, что чем он ниже, тем лучше. Стойкая элиминация HBsAg является оптимальным итогом лечения, но, как известно, достичь ее удается редко с помощью имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов.

Показания к лечению остаются одинаковыми как для HBeAg-позитивного, так и для HBeAg-негативного ХГВ. Все пациенты с HBeAg-позитивным и HBeAg-негативным ХГВ с ДНК HBV >2000 МЕ/мл, АЛТ >ВГН и/или умеренным некровоспалением или фиброзом печени подлежат противовирусному лечению. Пациентам с классическим хроническим HBeAg-негативным гепатитом В (АЛТ >2 норм, ДНК HBV >20000 МЕ/мл) требуется незамедлительная ПВТ. Сохраняется прежний постулат о том, что пациенты с компенсированным или декомпенсированным ЦП нуждаются в лечении при любом детектируемом уровне ДНК HBV и независимо от уровня АЛТ. В Клинических Рекомендациях EASL 2017 г. представлено важное, практическое значение транзитной эластометрии печени при совместном применении с другими параметрами у пациентов с ХГВ. Так, наличие плотности печени более 9 кПа при нормальном уровне АЛТ или плотности более 12 кПа при повышении АЛТ до 5 норм свидетельствует о выраженном фиброзе/циррозе печени, а в совокупности с уровнем ДНК HBV >2000 МЕ/мл является удобным и быстрым критерием для принятия решения о начале ПВТ.

Актуальным разделом в новых Рекомендациях считается частота наблюдения за пациентами, не являющимися кандидатами на получение ПВТ и динамического контроля анализов. Пациенты с хронической HBeAg-позитивной инфекцией HBV,

не получающие ПВТ, должны исследовать уровень АЛТ каждые 3 мес., ДНК HBV каждые 6–12 мес. и оценку степени фиброза печени каждые 12 мес. Пациентам с хронической HBeAg-негативной инфекцией HBV и ДНК HBV <2000 МЕ/мл необходимо исследование АЛТ каждые 6–12 мес., а также уровня ДНК HBV и степени фиброза печени каждые 2–3 года. Определение количественного уровня HBsAg при принятии решения о частоте последующих наблюдений особенно важно для практических врачей, занимающихся лечением ХГВ: при уровне HBsAg <1000 МЕ/мл следует контролировать АЛТ каждые 12 мес., а ДНК HBV и эластометрию печени – каждые 3 года; для пациентов с уровнем HBsAg > или равно 1000 МЕ/мл рекомендуется наблюдение АЛТ каждые 6 мес., а уровни ДНК HBV и степень фиброза печени оценивать каждые 2 года. Пациентам с данной инфекцией и ДНК HBV > или равно 2000 МЕ/мл необходимо исследование АЛТ каждые 3 мес. в течение первого года и каждые 6 мес. после этого, а также контролировать уровень ДНК HBV и степень фиброза печени каждый год в течение не менее 3 лет. При отсутствии показаний к лечению в течение первых 3-х лет наблюдения им следует наблюдаться всю жизнь, как и всем пациентам на этом этапе. Количественный анализ на HBsAg косвенно отражает количество cccDNA в гепатоцитах, позволяет оценить риски обострений, прогрессирование заболевания и развитие ГЦК, а также оценивать эффективность терапии пегилированным интерфероном-альфа (ПегИФН). Показано, что пациенты с низкой вирусной нагрузкой, но высоким уровнем HBsAg, демонстрировали больший риск развития ГЦК.

В Рекомендациях EASL 2017 г. по-прежнему одобрено два варианта лечения пациентов с ХГВ: лечение с использованием нуклеоз(т)идно-аналоговой (НА) терапии или ПегИФН. Ламивудин, адефовир и телбивудин не рекомендуются для лечения ХГВ. К препаратам, имеющим высокий порог устойчивости к HBV, кроме энтекавира (ETV) и тенофовира дигидрофосфата (TDF) относятся тенофовир алафенамид (TAF).

Долгосрочное (8 лет) применение НА с высоким порогом устойчивости является предпочтительным методом лечения, независимо от тяжести заболевания печени и в качестве монотерапии. Подчеркивается безопасность использования данных препаратов пациентами, инфицированными HBV, а для отдельных подгрупп пациентов НА являются единственным вариантом лечения: декомпенсированный ЦП, трансплантированная печень, внепеченочные проявления, острый гепатит В, у пациентов с иммуносупрессией для профилактики реактивации HBV. Учитывая нефротоксичность и остеотоксичность TDF, рекомендована замена его на ETV пациентам: а) старше 65 лет, б) с заболеваниями костной ткани и/или приеме препаратов, влияющих на минеральную плотность костной ткани, в) с хроническими заболеваниями почек (рСКФ <60 мл/мин., микроальбуминурия >30 мг/с.). TAF обладает таргетным влиянием на лимфоциты и гепатоциты, применяется также в лечении ВИЧ-инфекции. Плазменная концентрация TAF на 90% ниже, чем у TDF, что обуславливает меньшую токсичность, значит влияние на почки и костную ткань значительно ниже, чем при использовании TDF.

Каковы долгосрочные результаты в процессе НА терапии? Было выявлено, что долгосрочная монотерапия ETV или TDF останавливает прогрессирование заболевания печени, что приводит к значительному улучшению гистологического некровоспаления и фиброза, часто с регрессией цирроза. Кроме того, выявлено снижение или исчезновение осложнений декомпенсированного ЦП, также резкое снижение потребности в трансплантации печени. Мета-анализы демонстрируют общую выживаемость без проведения трансплантации у более 80% пациентов, получивших терапию НА. Примерно 35% пациентов, получивших лечение, могут быть исключены из списков на трансплантацию печени, а улучшение показателя Child-Pugh >2 наблюдается в 40–50% случаев.

ГЦК остается главной проблемой для пациентов с ХГВ, получающих НА терапию. Подчеркивается, что ГЦК является единственным фактором, влияющим на долговременную выживаемость у пациентов ХГВ, получающих лечение ETV или TDF, основная клиническая задача – выявление пациентов с риском ГЦК с последующим тщательным наблюдением.

В каких случаях возможно досрочное завершение терапии НА?: а) в случае элиминации HBsAg при наличии или отсутствии сероконверсии; б) у HBeAg-положительных пациентов без ЦП со стабильной сероконверсией HBeAg и неопределяемым уровнем ДНК после 12 мес. консолидирующей терапии; в) у HBeAg-негативных пациентов без ЦП с длительной супрессией (более 3-х лет) вируса, если возможно последующее регулярное наблюдение за пациентом. Такие правила прекращения лечения не распространяются на пациентов с ЦП. Обращается внимание, что терапию ПегИФН-альфа следует рассматривать только для пациентов с легким и умеренным ХГВ и, возможно, для отдельных пациентов с компенсированным ЦП, но без портальной гипертонии.

В новых Рекомендациях рассматриваются вопросы лечения пациентов ХГВ с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС). В связи с появлением эффективных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения пациентов ХГС, ростом их применения и часто встречающейся ко-инфекции HCV (до 15%) [2], обращается внимание на возможность реактивации HBV при лечении ПППД. Поэтому для HBsAg-положительных пациентов с ко-инфекцией HCV, получающих терапию ПППД, рекомендуется сопутствующая профилактическая терапия НА до 12-й недели после курса ПППД и тщательный контроль. HBsAg-негативные пациенты с наличием анти-HBc, получающие ПППД, должны наблюдаться и тестироваться

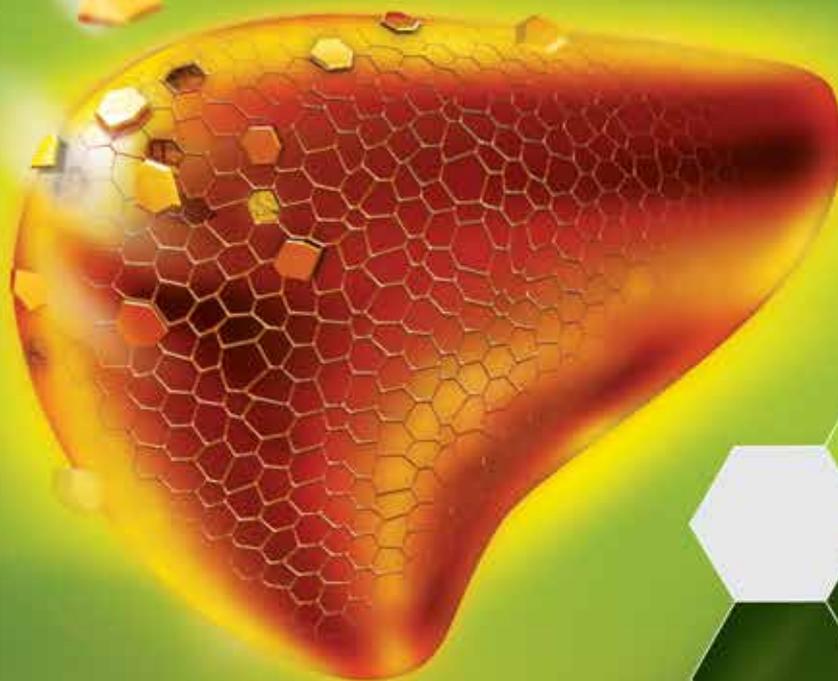
на реактивацию HBV в случае повышения уровня АЛТ.

Вирусная cccDNA является ключевой геномной формой, ответственной за сохранение инфекции. Стойко сохраняется в печени инфицированных пациентов даже после длительной НА терапии и даже после исчезновения HBsAg и сероконверсии. Для исследования cccDNA необходимы стандартизированные анализы, основное ограничение – необходимость в биопсии печени. Исследования, проведенные в Японии, выявили новый биомаркер инфекции HBV – коровый антиген гепатита В (HBcrAg), представляющий собой композитный биомаркер, содержащий несколько антигенов, экспрессированных из прекорового/корового гена: HBcrAg, HBeAg и белок-предшественник pтс22. Было продемонстрировано, что уровни HBcrAg в сыворотке могут частично отражать количество внутрипеченочной ДНК и cccDNA в гепатоцитах, особенно у HBeAg-положительных пациентов. Это также может быть полезно при определении фазы хронической инфекции HBV, особенно у HBeAg-негативных пациентов, а также при долгосрочном прогнозировании риска развития ГЦК.

К новым лекарственным препаратам для лечения HBV-инфекции относятся антивирусные препараты прямого действия и иммунотерапевтические средства. Прямые противовирусные средства: ингибиторы входа HBV в клетку; препараты, нацеленные на разрушение или подавление cccDNA, блокаторы транскрипции (siRNA или антисмысловые олигонуклеотиды); модуляторы сбора нуклеокапсидов; средства, влияющие на HBsAg. Для достижения полного «излечения» ГВ в будущем возможна комбинация ПВТ, направленная на несколько этапов жизненного цикла HBV. Данная комбинация ПВТ подавляет репликацию вируса и производство вирусного антигена совместно с иммуномодуляторными средствами для восстановления иммунного ответа на HBV.

Список литературы

1. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J. of Hepatology. – 2017. – Vol. 67. – P. 370–398.
2. Рекомендации Американской ассоциации по изучению печени по ведению больных хроническим гепатитом В, 2007 г.



Эссенциале® форте Н

ЗАЩИЩАЕТ И УСКОРЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО

Эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-*s*-фосфатидил)-холина, 300,0 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Устранение отсутствия аппетита, ощущения тяжести в правом подреберье в результате токсического повреждения печени, несбалансированного питания, при острых и хронических гепатитах, алкогольной болезни печени, лекарственного поражения печени и жировой дистрофии печени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Эссенциале® форте Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг). Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов). Суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов). Эссенциале® форте Н нужно принимать, не разжевывая, вместе с пищей, запивая достаточным количеством воды (например, стаканом воды). Продолжительность приема не менее 3-х месяцев.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Иногда: боли в желудке, легкое послабление стула.

Редко: диарея.

Очень редко: аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы.

Частота неизвестна: зуд.

Прием Эссенциале® форте Н должен быть прекращен в случае возникновения вышеперечисленных побочных эффектов, особенно, в случае повышенной чувствительности. Пациент должен обратиться к врачу, который оценит серьезность симптома и примет адекватные меры для его устранения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Больные с известной гиперчувствительностью к соя-содержащим препаратам и/или другим компонентам препарата. Не рекомендуется принимать детям до 12 лет, во время беременности и кормления грудью.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

SANOFI 

www.sanofi.kz – www.sanofi.com

PK-ЛС-5N№016211 от 27.03.2015 г. до 27.03.2020 г.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б»

Тел.: +7(727)244 50 96 – Факс: +7(727)258 25 96

Неалкогольная жировая болезнь печени – эпидемия 21 века: как ее распознать?



Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

В силу широкой распространенности за последние десятилетия диагноз неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занял лидирующие позиции среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящей статье рассматриваются принципы диагностики и лечения НАЖБП с позиций доказательной медицины, закрепленные в современных рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз, фиброз печени, цирроз печени, урсодезоксихолиевая кислота.

Согласно статистическим данным, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространенной в мировой популяции патологией. Так распространенность НАЖБП выявляется в среднем у 20–33% взрослого населения [1]. По данным последнего мета-анализа, проведенного Z.M. Younossi мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,1–28,65) [2]. Согласно статистическим данным, в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости НАЖБП, составлявший в 2007 году 27%, а в 2014 – 37,1% обследованных взрослых. Таким образом на протяжении 7 лет отмечался прирост заболеваемости НАЖБП, занявший 1 место среди заболеваний печени (71,6%). Более полную картину заболеваемости НАЖБП позволило получить проведенное в 2007 году открытое мультицентровое проспективное эпидемиологическое исследование DIREG-L-01903, в рамках которого ставилась задача анализа заболеваемости городского населения (n=30 754). По результатам исследования рассматрива-

емая нозология была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1% [3]. Важно отметить, что обследованные пациенты не обращались за медицинской помощью и не испытывали жалоб со стороны ЖКТ. Интерес представляют опубликованные в 2014 году результаты проспективного популяционного исследования 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранных случайным образом для исследования функций печени. Согласно полученным результатам изменение функциональной активности печени было диагностировано у трети обследованных (30,6%), при этом НАЖБП лидировала в списке выявленных заболеваний и подтверждалась у 7,4% (n=352) обследованных людей, считавших себя здоровыми.

В современной клинической практике выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) без фиброза/с фиброзом и цирроз печени [4–7]. Фиброз печени раз-

вивается у 25–40% пациентов с НАСГ, постепенно прогрессируя к циррозу органа в 20%–30% случаев [8]. Эти данные представляют несомненный интерес для современных интернистов в силу того, что тяжесть фиброза печени рассматривается в качестве независимого предиктивного фактора в оценке выживаемости пациентов с НАЖБП. Так, пациентов с более выраженной степенью фиброза (F3–4 METAVIR) показатель летальности выше, чем у пациентов с фиброзом F2 [9].

Своевременное выявление заболевания ставит своей целью предотвращение исхода НАЖБП в цирроз печени, имеющий негативный долгосрочный прогноз выживаемости пациентов и сопряженный с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Согласно данным A.J. Sanyal и соавт., десятилетняя смертность пациентов с циррозом печени стадии А по Чайлд-Пью в исходе НАЖБП составляет 20% [10]. Частота формирования гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени и у паци-

ентов с НАЖБП выявляется 2,6% в год. На сегодняшний день диагноз НАЖБП кодируется в МКБ-10 (международной классификации болезней 10 пересмотра) в следующих рубриках: K76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках, K74.6 – другой и неуточненный цирроз печени. Экспертное сообщество разрабатывает обновленный вариант МКБ-11-бета, в который предлагается включить диагноз НАЖБП под кодом DD45, исходя из широкой распространенности данной патологии и нарастающих неизбежных экономических затратах, необходимых при прогрессировании данного заболевания.

Практикующему врачу важно знать, что 48–100% пациентов с НАЖБП не предъявляют никаких жалоб [7, 11–14]. В силу этого достаточно часто пациенты обращаются за медицинской помощью лишь на стадии сформировавшегося цирроза печени на фоне длительно протекающей НАЖБП. В этой связи чрезвычайно актуальной является ранняя диагностика заболевания, что позволяет предотвратить его трансформацию в необратимую стадию.

Достаточно часто в ежедневной терапевтической практике НАЖБП диагностируется на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных исследований, выполненных при диспансерном наблюдении пациента или по поводу других заболеваний, явившихся поводом к обращению за медицинской помощью. Доминировать в клинической картине могут проявления метаболического синдрома (висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, признаки нарушения обмена глюкозы). При осмотре пациента, как правило, выявляется невыраженная гепатомегалия, появление малых печеночных признаков (телеангиэктазия, гинекомастия, пальмарная эритема), спленомегалия свидетельствует о трансформации НАЖБП в цирроз печени,

а наличие асцита позволяет диагностировать декомпенсацию последнего. Наиболее часто НАЖБП приходится дифференцировать с алкоголь-индуцированной патологией печени. Исходя из общепринятых критериев гепатотоксичности считаются дозы, превышающие 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20 г чистого этанола для женщин [15–17].

Вторым этапом диагностического поиска является лабораторная диагностика, в рамках которой производится дифференциальный диагноз НАЖБП и других заболеваний печени. В данном случае значимыми являются изменения показателей биохимического анализа крови, а именно уровень билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ).

При отсутствии изменений АЛТ, АСТ диагностируется стеатоз печени. Однако чаще всего отмечается повышение АЛТ, АСТ до 1,5–3 норм, что свидетельствует о наличии цитолитического синдрома. В этом случае диагностируется НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз [7, 16]. Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения референсного интервала, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом, прежде всего вирусного генеза, а также исключения аутоиммунного гепатита. При оценке соотношения уровня АЛТ и АСТ чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев напротив – уровень АСТ превышает уровень АЛТ [18]. По данным ретроспективных исследований при НАЖБП средний уровень АЛТ составляет 83 ЕД/л (2,5 нормы), а АСТ – 63 ЕД/л (1,5 нормы) [19]. Однако при НАЖБП может изолированно повышаться ГГТП, не превышающая 2–3 нормы в от-

личие от токсического поражения печени, при котором показатель существенно выше. Сочетанное повышение ЩФ и ГГТП характерно для синдрома холестаза, но не является патогномичным для НАЖБП.

Уровень общего билирубина, альбумина, холинэстеразы и протромбиновое время не превышают границ референсных значений. В то же время изменение вышеперечисленных показателей печени у пациентов с циррозом в исходе НАЖБП позволяет судить о тяжести нарушения синтетической функции печени [3].

НАЖБП является диагнозом исключения. В круг дифференциальной диагностики входят нарушение обмена меди (болезнь Вильсона-Коновалова), железа (гемохроматоз), вирусные поражения печени, в частности гепатит В и С. Нередко у пациентов с НАЖБП отмечается повышение ферритина (в среднем у 50% пациентов), а процент насыщения трансферина железом (НТЖ) повышен на 10% [4]. Эти находки чаще обусловлены наличием синдрома перегрузки железом, но при значении НТЖ $\geq 45\%$ необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственного гемохроматоза. Чрезвычайно важным является исключение у пациентов маркеров вирусного гепатита С, т.к. в этом случае вирусное поражение может быть причиной возникновения и прогрессирования НАЖБП, особенно при инфицировании 3 генотипом вируса [20].

При НАЖБП низкие титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA) выявляются в 23–36% случаев, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунными поражениями печени [4]. При этом уровень сывороточных IgG у пациентов с НАЖБП, как правило, в пределах нормы. Помимо комплексной оценки цитолитического синдрома в динамике этим пациентам для верификации диагноза необходимо проведение биопсии печени.

Инструментальная диагностика

Не будет преувеличением сказать, что рутинным инструментальным методом визуализации состояния паренхимы печени является УЗИ органов брюшной полости. Хотя НАЖБП имеет целый ряд отличительных черт, тем не менее диагноз не может быть установлен на основании ультразвуковой картины, и является следствием комплексного анализа клинико-лабораторных, анамнестических и инструментальных данных [14]. Широкое диагностическое применение УЗИ обусловлено доступностью метода, отсутствием лучевой нагрузки и относительно невысокой стоимостью [16]. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике НАЖБП, его чувствительность составляет 60–94%, а специфичность 66–97% [21]. Однако у пациентов с морбидным ожирением (2–4 степень) чувствительность и специфичность метода снижаются. Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO (2016 г.) УЗИ является методом выбора при скрининге НАЖБП.

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- повышение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча (рис. 1).

Однако следует помнить, что результаты ультразвукового исследования позволяют сделать заключение о диффузных изменениях паренхимы печени, сходная картина может не быть обусловлена НАЖБП, а иметь место при других заболеваниях печени, например, хроническом гепатите вне зависимости от его генеза.

Среди визуализационных методов исследования для диагностики НАЖБП используются КТ и МРТ. По данным различных авторов чувствительность КТ варьирует



Рисунок 1. Картина УЗИ при НАЖБП

от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [4, 22]. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. У пациентов с НАЖБП интенсивность контрастирования печени ниже, чем селезенки, поэтому паренхима органа выглядит темнее, чем селезенка. При нативном исследовании (без контрастирования) плотность печени значительно ниже обычных показателей, вплоть до минусовых чисел в единицах Hausfield unit (норма 50–70 HU).

МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средне-выраженного стеатоза печени [23]. При проведении исследования в T1-взвешенном режиме у пациентов с НАЖБП определяется эффект «яркой печени». МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза [24]. Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения [7, 21]. Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFF, proton den-

sity fat-fraction), характерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП [25].

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн, которое распространяется с разной скоростью в средах с разной плотностью [26, 27]. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа [28]. За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при НАЖБП, лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением [27, 29]. Так, у больных с ИМТ >30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16% [30, 31]. Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика «Probe XL» позволило преодолеть описанные выше ограничения метода [32]. Непрямая эластометрия

является достаточно точным методом определения степени фиброза печени, со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70% и 84% соответственно [33]. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90% [17].

Ряд специалистов придерживается мнения, что биопсия печени является «золотым» стандартом диагностики НАЖБП, однако учитывая инвазивность данной методики на первый план выходят методы визуализации, а биопсия печени выполняется в строго дифференциальных случаях [4, 34].

Обобщенный алгоритм диагностического поиска при НАЖБП представлен на рисунке 2.

Лечение

В силу неуклонного роста заболеваемости адекватное лечение НАЖБП представляется крайне актуальным в современных условиях. С этой целью пациенты требуют динамического наблюдения гастроэнтеролога, изменения образа жизни и назначения лекарственной терапии. Лечение большинства пациентов проводится амбулаторно, госпитализация требуется лишь в редких случаях, например, при необходимости дифференциальной диагностики с аутоиммунными заболеваниями, требующими проведения биопсии, а также в случае декомпенсации функции печени на стадии цирроза.

Как российские, так и международные (европейские, североамериканские рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП) подчеркивают чрезвычайную важность изменения образа жизни и нормализации массы тела.

Однако каждый практикующий врач знает, что рекомендации по модификации образа жизни крайне непопулярны у пациентов, чаще всего занимающих позицию самооправдания, отрицающих передачу, не желающих увеличивать двигательную активность, ссылаясь на отсутствие времени. В силу



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

этого чрезвычайно важным является проведение адекватной медикаментозной терапии, тормозящей трансформацию заболевания в цирроз печени.

В настоящее время лекарственные средства, применяемые для лечения НАЖБП, направлены на снижение массы тела, редукцию инсулинорезистентности и уменьшение степени повреждения печени. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, добавление в схему лечения к диете и модификации образа жизни препаратов показано пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). А также с менее выраженной формой НАЖБП, но наличием сахарного диабета, метаболического синдрома, устойчивым повышением АЛТ [35].

Учитывая известную взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП, данной группе пациентов необходимо включить в план лечения гипогликемические средства, влияющие на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон). Рядом авторов

отмечено, что прием витамина Е в дозе 800 мг/сут. улучшает гистологическую картину печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего сахарного диабета. Однако получены достоверные данные о проканцерогенном действии при применении витамина Е в высоких дозах (800 мг в сутки), в частности в отношении предстательной железы.

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП используется урсодезоксихолиевая кислота.

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) является эффективным цито- и гепатопротектором, учитывая его плеiotропное действие (цитопротективное, антиапоптотическое, иммуномодулирующее, гипохолестеринемическое, антифибротическое) [18, 19, 36]. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени установлена доказательная эффективность по назначению УДХК при различных формах НАЖБП.

Цитопротективные свойства по отношению к гепатоцитам реализуются благодаря способности УДХК факторам, таким как гидрофобные желчные кислоты, токсические

продукты метаболизма этанола. Помимо этого, в лечение НАЖБП представляется важной реализация антиапоптотического эффекта, заключающегося в угнетении митохондриального пути апоптоза, за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки с последующим образованием апоптосомы [20]. Благодаря воздействию на ряд провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6; TNF- α , IFN- γ), УДХК реализует свое иммуномодулирующее действие. В настоящий момент активно продолжают исследоваться антиоксидантное и антифибротическое действие УДХК [18, 21]. В силу частого наличия гипохолестеринемии у пациентов с НАЖБП значение имеет гипохолестеринемический эффект, заключающийся в снижении абсорбции холестерина в кишечнике, угнетении секреции холестерина в желчь и уменьшении активности ГМК-КоА-редуктазы в гепатоцитах [16, 37].

По данным Z. Xiang, Y.P. Chen, K.F. Ma, и при систематическом обзоре 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) было отмечено, что монотерапия УДХК приводит к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшению выраженности стеатоза и фиброза в 2. Немаловажно подчеркнуть, что все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, выявили значимое улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них было зафиксировано уменьшение стеатоза и некровоспаления согласно гистологическим данным [22].

Хорошо известен факт, что инсулинорезистентность (ИР) является одним из ведущих патогенетических механизмов формирования МС и НАЖБП. В последние годы активно изучается потенциал УДХК в снижении ИР, как патогенетически значимого фактора формирования заболевания.

В связи с тем что НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, пациенты вынуждены принимать целый спектр различных групп препаратов: гипотензивных, гипогликемических, гиполипидемических. Наиболее часто в рутинной клинической практике в качестве гиполипидемических препаратов используются статины. Большое количество исследований эффективности УДХК у пациентов с НАЖБП выполнено с применением препарата Урсосан (ROMED.CS Praha a.s).

Нередкое повышение трансаминаз стало причиной проведения клинического российского мультицентрового исследования РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». По результатам исследования было продемонстрировано, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более выраженному снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП, по сравнению с монотерапией статинами [38]. Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС продемонстрировал, что достоверное снижение этих показателей отмечалось у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита [38].

Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием Урсосана в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ($p < 0,005$). Вторичный анализ результатов этого исследования позволил прийти к выводу о том, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия Урсосан в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности печеночных

ферментов, в частности АЛТ [38]. Авторы исследования РАКУРС пришли к выводу о том, что при совместном назначении статинов и Урсосана возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП, Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, предложен следующий алгоритм назначения УДХК и статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемии и сопутствующей патологии печени. В случае превышения уровня трансаминаз более 3 раз от верхней границы нормы назначается Урсосан в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев, что позволяет достичь снижения уровня трансаминаз и присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть уменьшена по сравнению с рекомендуемой, если уровень трансаминаз не превышает 3 норм, то наряду со статинами назначается Урсосан в дозе 15 мг/кг в течение 3–6 месяцев до нормализации уровня трансаминаз. В последующем могут назначаться повторные курсы УДХК на фоне постоянной формы статинов. Комплексная терапия с назначением статинов и Урсосана позволяет добиться нормализации показателей липидного обмена без повышения уровня трансаминаз. Проведенные исследования продемонстрировали не только возможность нормализации трансаминаз ГГТП у пациентов с НАЖБП, но и в отдаленном периоде уменьшение выраженности стеатоза, а по некоторым данным и фиброза печени [3, 38]. Приведенные выше данные полностью согласуются с нашим многолетним опытом применения Урсосана в клинической практике. Рекомендуемая терапевтическая доза препарата у пациентов с НАЖБП составляет 10–15 мг/кг массы тела. Урсосан выпускает-

ся в капсулах в дозировке по 250 и 500 мг. Применение дозировки УДХК (Урсосан PROMED.CS Praha a.s) 500 мг в 1 капсуле позволяет в 2 раза снизить кратность применения препарата, что значительно повышает комплаентность пациентов.

Даже при длительном приеме Урсосана тяжелых побочных эффектов нами отмечено не было. Препарат отличается хорошей переносимостью.

Отсутствие современной адекватной терапии НАЖБП приводит к исходу заболевания в цирроз печени и как следствие к необходимости проведения трансплантации. По данным Charlton M.R. в настоящее время трансплантация печени наиболее часто проводится у пациентов с циррозом в исходе вирусного гепатита С и алкогольной болезни печени, но ситуация кардинальным образом изменится в

ближайшие 10 лет, когда пациенты с циррозом печени в исходе НАЖБП займут лидирующие позиции. Таким образом своевременная диагностика НАЖБП на ранних обратимых стадиях позволяет предотвратить прогрессирование заболевания в цирроз печени, раннюю инвалидизацию пациентов и снизить бремя экономических затрат, которое несет здравоохранение при лечении тяжелообольных пациентов.

Список литературы

1. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum*. – 2015. – №17 (8). – С. 2–7.
2. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. – 2016; 64 (1): 73–84.
3. 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 DI-REG 2. *РЖГГК*. – 2015; 6: 31–41.
4. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. – М.: 4ТЕ Арт, 2010. – 48 с.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2017.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016; 2: 24–42.
7. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium medicum*. – 2017. – Т. 19. – №3. – С. 8–13.
8. Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C., et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. – 2010; 59: 969–74.
9. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. – 2015 May; 61 (5): 1547–54.
10. Sanyal A.J., Neuschwander-Tetri B.A., Tonascia J. End Points Must Be Clinically Meaningful for Drug Development in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. – 2016 Jan; 150 (1): 11–3.
11. Маев И., Дичева Д., Андреев Д., Пенкина Т. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. *Врач*. – 2012; 10: 52–55.
12. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. Пособие для врачей. – М.: Форте принт, 2014. – 40 с.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. – 2012; 2: 36–39.
14. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V., et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. – 2008; 135: 1176–1184.
15. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. – М., 2015.
16. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The role of the gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2010; 7: 691–701.
17. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*. – 2009; 50 (9): 1721–34.
18. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L., et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J. Hepatol*. – 2012; 56: 234–40.
19. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R., et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. – 2010; 51: 1972–8.
20. Belfort R., Harrison S.A., Brown K., Darland C., Finch J., et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J. Med*. – 2006; 355: 2297–2307.
21. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. *European Association for the Study of the Liver 2013. J. Hepatol*. – 2013;

- 58: 593–608.
22. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. – 2016; 65 (8): 1038–48.
 23. Castro A.V., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2014; 58 (6): 600–9.
 24. Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S., et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. – 2003; 37: 544–550.
 25. Charlton M.R., Burns J.M., Pederson R.A., et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. – 2011; 141: 1249–1253.
 26. Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. – 2014; 5 (3): 211–218.
 27. Fan J.G., Farrell G.C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J. Hepatol*. – 2009; 50: 204–210.
 28. Fan J.G., Peng Y.D. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2007; 6: 572–578.
 29. Fischer M.H., Yu N., Gray G.R. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr. Res*. – 2004; 339 (11): 2009–2017.
 30. Freedman N.D., Everhart J.E. et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. – 2009; 50: 5, 1360–1369.
 31. Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L., Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol*. – 2009; 15: 942–954.
 32. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. – 2010; 44 (Suppl 1): S58–60.
 33. Hallsworth K., Fattakova G., Hollingsworth K.G., et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. – 2011; 60: 1278–1283.
 34. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Non-alcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2016 Aug 10. [Epub ahead of print].
 35. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. – М.: 4ТЕ Арт, 2011.
 36. Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P., et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. – 2003; 125: 117–125.
 37. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины // *Лечащий врач*. – 2017; 2: 12–8.
 38. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 13. – P. 140.

Практическое применение современных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом



О.Н. Минушкин – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Л.В. Масловский – к.м.н., доцент, А.Е. Евсиков – ассистент, А.М. Чеботарева – ассистент
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
г. Москва

В статье представлен обзор современных европейских и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности у больных хроническим панкреатитом (ХП). Результаты собственных сравнительных исследований по лечению внешнесекреторной недостаточности у 55 больных ХП подтверждают целесообразность использования рекомендованных доз современных микрокапсулированных полиферментных препаратов, т.к. при этом наблюдается не только редукция клинической картины, но и нормализация нутритивного статуса пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что оптимальным способом оценки эффективности заместительной ферментной терапии является нормализация антропометрических и биохимических параметров нутритивного статуса.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, нутритивный статус.
O.N. Minushkin, L.V. Maslovsky, A.E. Evsikov, A.M. Chebotareva

Central State Medical Academy, Federal State Budgetary Institution of Administrative Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow

Practical use of modern guidelines for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis

The article presents a review of current European and Russian guidelines on diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis. Results of our own comparative study on treatment of 55 chronic pancreatitis patients with low and adequate doses of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) confirm the need for usage of recommended doses of modern micronized polyenzyme drugs since it improves both clinical manifestation and nutritional status in such patients unlike the lower doses. Our research findings show that the optimal criterium for PERT efficacy assessment is the normalization of antropometric and biochemical nutritional markers.

Keywords: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, nutritional status.

В феврале 2017 г. были представлены положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП). Целями этого согласительного документа, подготовленного по инициативе российского «Панкреатологического клуба», явились выявление и консолидация мнений ведущих отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по актуальным вопросам диагностики и лечения ХП [1].

В марте 2017 г. также были опубликованы панъевропейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП, основанные на принципах доказательной медицины. К участию в их разработке, которая длилась 3 года, были привлечены ведущие специалисты из разных стран Европы. Двенадцать междисциплинарных групп представили систематические обзоры научной литературы по вопросам этиологии ХП, инструментальной диагностики с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСППЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения; лечения псевдокист поджелудочной железы (ПЖ), панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного сахарного диабета, естествен-

ного течения болезни и качества жизни [2].

Следует отметить, что те и другие рекомендации, построенные на основании современных научных данных, близки по основным положениям. Так, в разделе Российского консенсуса, посвященного диагностике ВСНПЖ, даны следующие рекомендации:

1. В клинической практике для выявления ВСНПЖ следует использовать определение панкреатической эластазы в кале, потому что этот тест наиболее доступен.

2. После постановки диагноза ХП следует провести исследование экзокринной функции ПЖ.

3. Прогрессирование или появление новых симптомов, которые могут быть связаны с экзокринной недостаточностью ПЖ, являются основанием для повторного исследования ее экзокринной функции, если предыдущие данные не отличались от нормы.

4. У больных сахарным диабетом повышен риск развития ВСНПЖ, поэтому при наличии клинических признаков следует провести функциональные тесты.

Европейские рекомендации, отвечая на вопрос «Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВСНПЖ в клинической практике?», указывают следующее: «В клинических условиях необходимо проводить неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широкодоступным, а дыхательный тест с использованием ¹³C-смешанных триглицеридов (¹³C-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом обследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВСНПЖ, однако данная методика обеспечивает только полуколичественные данные». Таким образом, на первые позиции в диагностике ВСНПЖ в повседневной практике выдвигается определение панкреатической эластазы в кале.

Подходы к медикаментозной коррекции ВСНПЖ также прак-

тически идентичны: показанием к проведению заместительной ферментной терапии (ЗФТ) являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания. Классическим показанием для ЗФТ считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне >15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТ также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции. К таким признакам относят: потерю веса, диарею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинолсвязывающий белок и магний) также являются показаниями к назначению ЗФТ. В качестве других параметров клинической оценки нутритивного статуса могут быть использованы: масса тела, ИМТ, окружность плеча, уровень холестерина, уровень лимфоцитов, мышечная сила кисти (сжатие в кулак), симптомы специфического нутритивного дефицита (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

Показаниями к проведению заместительной ферментной терапии являются клинические симптомы или лабораторные признаки мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет намного меньше.

Небольшие отличия наблюдаются в отношении рекомендованной дозы липазы: по европейским рекомендациям, для начальной терапии необходимо использовать 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половину этой дозы – в промежуточный прием пищи. Отечественные рекомендации предлагают 25–40 тыс. ЕД на основной прием и 10–20 тыс. ЕД на перекусы с ремаркой, что речь идет о минимальных дозах.

К препаратам выбора для лечения ВСНПЖ отнесены микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет намного меньше

Для оценки эффективности ЗФТ предлагается определение динамики симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и параметров нутритивного статуса пациентов (антропометрических и биохимических). В отечественных рекомендациях для оценки эффективности предлагается использовать клинические показатели: увеличение массы тела, нормализацию витаминного статуса, прекращение абдоминальных симптомов. Анализ приведенных данных говорит об идентичности российских и европейских подходов как в диагностике, так и лечении ВСНПЖ у больных ХП.

Вместе с тем обзор реальных практических рекомендаций, даваемых больным ХП с ВСНПЖ в поликлиниках или стационарах врачами разных специальностей (терапевтами, хирургами, реже – гастроэнтерологами), свидетельствует о том, что указанные выше положения о необходимых дозах полиферментных препаратов далеко не всегда соблюдаются. Нередко можно встретить рекомендации с указанием суточной дозы полиферментного препарата 30–60 тыс. ЕД по липазной активности. Бытует мнение как среди больных, так

и, к сожалению, среди отдельных врачей об ухудшении работы ПЖ при терапии адекватными (100–150 тыс. ЕД) дозами современных полиферментных препаратов. Другой причиной несоблюдения последних рекомендаций может выступать высокая стоимость микрокапсулированных препаратов панкреатина.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности ЗФТ микрокапсулированными полиферментными препаратами у больных ХП с ВСНПЖ при использовании адекватных и низких доз. **1-я группа** состояла из 40 пациентов с ХП и ВСНПЖ, доказанной результатами фекального эластазного теста, получавших ЗФТ в дозе 100–150 тыс. ЕД по липазной активности в зависимости от степени ЭНПЖ. 20 из них принимали панкреатин с минимальной активностью липазы 25 тыс. ЕД, 20 – панкреатин с ферментативной активностью липазы 36 тыс. ЕД. **2-я группа** состояла из 15 пациентов с ХП с ВСНПЖ, которые по разным причинам (невозможность или нежелание, существующие рекомендации других врачей) получали ЗФТ в произвольной дозе – от 10 тыс. до 25 тыс. ЕД по липазной активности на прием пищи, средняя доза составила 14 тыс. ЕД на прием пищи. Из них 2 пациента принимали Креон по 25 тыс. ЕД, 3 пациента – Эрмитель по 20 тыс. ЕД, 4 пациента – Креон по 10 тыс. ЕД, 3 пациента – Микразим по 10 тыс. ЕД, 3 пациента – Мезим форте по 10 тыс. ЕД. Период наблюдения за больными составлял 3 мес. Общие данные представлены в таблице 1.

Обследование больных состояло в сборе жалоб и анамнеза, физикальном осмотре, регистрации антропометрических показателей (рост, вес). Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной шкале: 1 балл – симптом отсутствует, 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать), 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не наруша-

Таблица 1. Данные о пациентах исследуемых групп с ХП и ВСНПЖ

	1-я группа	2-я группа
Количество больных	40	15
Средний возраст, лет	54,9±13,8	54,7±14,0
Количество мужчин	24 (60%)	9 (60%)
Количество женщин	16 (40%)	6 (40%)

Таблица 2. Клинико-anamнестические данные больных исследуемых групп

		1-я группа	2-я группа
Количество больных		40	15
Продолжительность заболевания, лет		4,1±7,2	2,9±3,9
Употребление алкоголя		24 (60%)	8 (53%)
Курение		18 (45%)	7 (47%)
Вирсунгоэктазия		7 (17,5%)	8 (53%)
Псевдокисты ПЖ		11 (27,5%)	7 (47%)
Осложнения ХП	Вирсунголитиаз	2 (5%)	2 (13%)
	Инфильтраты	2 (5%)	2 (13%)
	Фиброз ПЖ	7 (17,5%)	1 (7%)
	Кальцификация ПЖ	5 (12,5%)	3 (20%)
	Алкогольный	25 (62,5%)	7 (47%)
Этиология заболевания	Билиарный	5 (12,5%)	4 (27%)
	Идиопатический	8 (20%)	4 (27%)
	Резекция ПЖ	2 (5%)	0 (0%)
	Язвенная болезнь 12-перстной кишки	4 (10%)	0 (0%)
Сопутствующая патология	Язвенная болезнь желудка	2 (5%)	0 (0%)
	Хронический алиментарный гепатит	6 (15%)	2 (13%)
	Холецистэктомия в анамнезе	7 (17,5%)	0 (0%)
	Желчнокаменная болезнь	2 (5%)	3 (20%)
Сопутствующая патология	Хронический холецистит	1 (2,5%)	2 (13%)
	Сахарный диабет	8 (20%)	3 (20%)

Таблица 3. Исходные параметры нутритивного статуса больных исследуемых групп

Параметры	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=15)
ИМТ (кг/м)	22,2±3,5	20,4±2,8
Гемоглобин (г/л)	130,8±19,9	128,5±18,2
Абсолютное число лимфоцитов	2,14±1,3	2,0±0,7
Холестерин (ммоль/л)	4,7±1,43	4,75±1,7
ЛПВП (ммоль/л)	1,25±0,36	1,2±0,5
Триглицериды (ммоль/л)	1,34±0,73	1,4±0,6
Общий белок (г/л)	70,5±8,9	63,6±16,4
Альбумин (г/л)	36,1±6,7	29,8±10,3
ПТИ (%)	91,7±18,6	90,5±19,0

ет дневную активность или сон), 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон), 5 баллов – выраженность симптома очень сильная

(значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых); изучали клинические и биохимические анализы крови, проводили ультразвуковое исследование

органов брюшной полости. Определение фекальной эластазы-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (однократно в начале исследования). Результаты исследования со значениями выше 200 мкг/г кала считались нормальными, при значениях от 100 до 200 мкг/г кала фиксировалась умеренная степень ВСНПЖ, при значениях ниже 100 мкг/г кала – выраженная степень ВСНПЖ.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10. Для анализа параметрических данных использовался критерий Стьюдента, для непараметрических – критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия со значениями $p \leq 0,05$.

Характеристики исследуемых больных представлены в таблице 2.

Оценка ряда параметров нутритивного статуса представлена в таблице 3.

Как продемонстрировано в таблице 3, достоверных различий в изучаемых параметрах нутритивного статуса до лечения не наблюдали.

Сравнение клинической эффективности представлено в таблицах 4 и 5.

Из таблицы 4 видно, что 2-я группа характеризуется менее выраженной динамикой в отношении практически всех симптомов.

Интенсивность симптомов до и после лечения представлена в таблице 5.

Таблица 5 демонстрирует, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика боли, изжоги, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма и частоты стула, тогда как во 2-й группе наблюдалась достоверная положительная динамика только по выраженности боли.

Сравнение динамики показателей лабораторных исследований представлено в таблицах 6 и 7.

Из данных, представленных в таблице 6, видно, что в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика уровня гемоглобина, относительного и абсолютного количества лимфоцитов, тогда как во 2-й группе наблюдали снижение уровня эритро-

Таблица 4. Частота симптомов до и после лечения

Параметры	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	20 (50%)	12 (30%)	8 (53%)	5 (33%)
Изжога	6 (15%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Тошнота	4 (10%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
Отрыжка	2 (5%)	1 (2,5%)	10 (67%)	8 (53%)
Тяжесть в животе	22 (55%)	12 (30%)	3 (20%)	2 (13%)
Чувство быстрого насыщения	19 (47,5%)	10 (25%)	4 (27%)	2 (13%)
Метеоризм	29 (72,5%)	13 (32,5%)	5 (33%)	3 (20%)
Учащенный стул	20 (50%)	9 (22,5%)	0	0

Таблица 5. Интенсивность симптомов до и после лечения

Параметры	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	1,8±0,8	1,2±0,4*	1,73±0,8	1,3±0,5*
Изжога	1,3±0,6	1*	1,1±0,3	1,1±0,3
Тошнота	1,1±0,2	1	1,1±0,3	1,1±0,3
Отрыжка	1,1±0,2	1,0±0,1	1,7±0,5	1,5±0,5
Тяжесть в животе	1,9±0,9	1,3±0,6*	1,26±0,6	1,15±0,4
Чувство быстрого насыщения	1,7±0,8	1,3±0,4*	1,26±0,5	1,15±0,4
Метеоризм	2,4±1,1	1,4±0,6*	1,33±0,5	1,23±0,4
Частота стула	2,1±1,2	1,3±0,6*	0,77±0,4	0,85±0,4

* Различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p \leq 0,05$).

Таблица 6. Динамика клинического анализа крови

Показатель	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,4±0,7	4,5±0,7	4,2±0,5	3,9±0,6*
Гемоглобин (г/л)	130,85±21,7	135,0±14,9*	128,5±18,2	111,1±11,8
Тромбоциты ($10^9/л$)	275,9±115,1	253,8±72,2	301,6±77,5	441,5±280,4
Лейкоциты ($10^9/л$)	7,1±3,6	6,95±2,1	9,98±3,6	6,8±2,3*
Лимфоциты (%)	29,2±8,7	33,4±7,6*	21,2±11,8	22,3±16,8
Абсолютное число лимфоцитов ($10^9/л$)	2,14±1,3	2,6±1,1*	1,75±0,9	1,65±0,5
СОЭ (мм/ч.)	12,4±7,5	11,0±6,1	15,2±7,6	26,8±12,9

* Различия достоверны (t-критерий для парных выборок, $p \leq 0,05$).

Таблица 7. Динамика биохимического анализа крови

Показатель	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холестерин (ммоль/л)	4,7±1,43	5,1±1,2*	4,75±1,7	4,8±1,6
ЛПВП (ммоль/л)	1,25±0,36	1,4±0,4*	1,2±0,5	1,1±0,5
Триглицериды (ммоль/л)	1,34±0,73	1,47±0,7*	1,46±0,6	1,4±0,7
Общий белок (г/л)	70,5±8,9	72,9±6,8*	63,6±16,4	65,1±7,7
Альбумин (г/л)	36,1±6,7	40,9±5,8*	29,7±10,3	34,6±6,3
ПТИ (%)	91,7±18,6	97,4±15,4*	72,6±15,9	70,0±17,1

* Различия достоверны (t-критерий для парных выборок, $p \leq 0,05$).

цитов и лейкоцитов при повышении СОЭ.

Динамика биохимического анализа крови представлена в таблице 7.

Таким образом, в 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика всех исследуемых показателей, при этом во 2-й группе достоверной положительной динамики ни по одному из них не установлено, более того, наблюдалась тенденция к снижению таких параметров, как общий белок, альбумин и ПТИ.

Сравнение динамики ИМТ. В 1-й группе отмечалась достоверная положительная динамика ИМТ: с $22,2 \pm 3,5$ кг/м² до $23,0 \pm 3,2$ кг/м² ($p=0,000004$), тогда как во 2-й

группе динамики не было – с $20,4 \pm 2,8$ кг/м² до $20,2 \pm 3,3$ кг/м².

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование полиферментных препаратов для лечения ВСНПЖ у больных ХП должно проводиться в дозах, предписанных современными рекомендациями. При этом наблюдаются достоверная положительная динамика симптомов и улучшение антропометрических и биохимических маркеров нутритивной недостаточности. При лечении недостаточными дозами отмечается положительная динамика клинической картины, однако изменений в показателях, характеризующих нутритивный статус, при

этом не наблюдается, что свидетельствует о низкой эффективности терапии недостаточными дозами ферментных препаратов. Несмотря на то, что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТ, было показано, что облегчение симптомов не всегда сочетается с нормализацией нутритивного статуса. Недавний обзор показал, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТ является нормализация параметров нутритивного статуса – как антропометрических, так и биохимических [3].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Список литературы

1. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Тер. архив. – 2017; 2: 105–113. / Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S. et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Ter. arkhiv. – 2017; 2: 105–113.
2. Matthias Lehr J., Dominguez-Munoz J.E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) United European. Gastroenterology Journal. – 2017; 5 (2): 153–199.
3. Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. Pancreatology. – 2015; 15: 589–397.

Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита



А.С. Воротынцев – к.м.н., доцент
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.И. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Рассмотрены факторы риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ), приведена классификация ЖКБ и хронического калькулезного холецистита, представлена клиническая картина заболевания, описаны методы диагностики и лечения пациентов.

Ключевые слова: билирубин, гастродуоденоскопия, гастроэнтерология, гепатобилиарная система, гепатология, диспепсия, желтуха, желчная колика, желчнокаменная болезнь, коллоквиум, обмен холестерина, панкреатохолангиография, холелитиаз, холецистокардиальный синдром, холецистэктомия, хронический калькулезный холецистит.

Modern views on diagnostic and treatment of cholelithiasis and chronic calculous cholecystitis

Cholelithiasis development risk factors have been analyzed, cholelithiasis and chronic calculous cholecystitis classification provided, clinical presentation of disease are described together with methods of diagnostic and treatment.

Keywords: bilirubin, cholangiopancreatography, cholecystectomy, cholecystocardial syndrome, cholelithiasis, cholesterol exchange, chronic calculous cholecystitis, dyspepsia, gastroduodenoscopy, hepatobiliary system, jaundices, gastroenterology, jaundice, cholelithiasis, jaundices.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся нарушением обмена холестерина и билирубина с образованием камней в желчном пузыре и желчных протоках.

Желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний человека, занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. По данным VI Всемирного конгресса гастроэнтерологов, 10% населения земного шара страдает желчнокаменной болезнью. В развитых странах частота заболевания составляет 10–15% и увеличивается в два раза за каждое десятилетие. В России распространенность заболевания достигает 12%. Наибольшая заболеваемость 71,1% приходится на возраст 40–59

лет. Отмечается «омоложение» желчнокаменной болезни, увеличение заболеваемости в детском возрасте и среди мужского населения. Женщины страдают этим заболеванием в 3–4 раза чаще мужчин. После 70 лет половые различия в заболеваемости исчезают, заболеваемость постепенно увеличивается и достигает 30–40%.

С увеличением частоты холелитиаза растет число больных острым холециститом и осложненными формами ЖКБ.

В связи с высокой распространенностью ЖКБ и тенденцией к ее росту увеличивается количество операций по поводу холелитиаза, поэтому холецистэктомия в настоящее время по числу операций вышла на второе место в мире после аппендэктомии. Например, в США холецистэктомия является самой частой операцией, которая выполняется

ежегодно более 500 тыс. пациентам. В России холецистэктомия производится более 110 тыс. больных. Поэтому проблема диагностики и лечения ЖКБ приобрела не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение.

Факторы риска

1. Женский пол:

- частые беременности и роды, приводящие к изменению гормонального фона, повышению уровня эстрогенов, снижению уровня желчных кислот, нарушению эвакуаторной функции желчного пузыря и образованию желчного сладжа;
- пероральная контрацепция и заместительная терапия эстрогенами.

2. Возраст:

- повышение содержания холестерина в желчи;

- снижение обменных процессов, сократительной функции желчного пузыря.

3. *Наследственность.*

4. *Избыточная масса тела:*

- ожирение приводит к повышению синтеза и экскреции холестерина;
- низкокалорийная диета с целью похудения сопровождается образованием замазкообразной желчи и конкрементов;
- шунтирующие операции по поводу ожирения увеличивают вероятность холелитиаза.

5. *Гиподинамия.*

6. *Питание:*

- употребление пищи с высоким содержанием холестерина;
- увеличение потребления жиров, рафинированных углеводов;
- несбалансированное питание, беспорядочный режим питания;
- длительное парантеральное питание;
- голодание, быстрое похудание.

7. *Длительное применение эстрогенов, клофибрата, октреотида, цефтриаксона.*

8. *Сахарный диабет, цирроз печени, болезнь Крона.*

Классификация желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита

I. По стадии заболевания:

- бессимптомная;
- симптоматическая без осложнений;
- симптоматическая с осложнениями ЖКБ.

II. По клиническим формам:

- латентная (камненосительство);
- желчная колика;
- хронический калькулезный холецистит;
- хронический рецидивирующий холецистит;
- хронический резидуальный холецистит;

- первично-хронический холецистит;

- стенокардитическая форма, синдром Сейнта.

Латентная форма ЖКБ, или камненосительство, характеризуется наличием конкрементов в желчном пузыре и отсутствием клинической картины заболевания. Около 60% больных с камнями в желчном пузыре и 10% в общем желчном протоке в течение нескольких лет не предъявляют существенных жалоб. У 30–50% из них в короткий период времени 1–5 лет появляются клинические проявления хронического калькулезного холецистита и развиваются серьезные осложнения.

Желчная колика – наиболее частое первое клиническое проявление ЖКБ и хронического калькулезного холецистита, характеризуется внезапно возникающими, периодически повторяющимися резкими, интенсивными, сначала кратковременными болями приступами печеночной колики. Приступ может провоцироваться погрешностью в диете, физической нагрузкой, появляться без видимых причин.

ЖКБ и хронический калькулезный холецистит неотделимы друг от друга. Хронический калькулезный холецистит является основной клинической формой ЖКБ. После первых приступов желчной колики, которые рецидивируют с частотой 35–50% в год, с каждым разом становятся тяжелее и продолжительнее, можно уже говорить о хроническом калькулезном холецистите, с которым больные обращаются к врачам поликлиники.

Хронический калькулезный холецистит – хроническое воспалительное заболевание желчного пузыря на фоне холелитиаза, сочетающееся с моторно-тоническими функциональными нарушениями желчевыделительной системы, характеризующееся вовлечением в патологический процесс соседних органов и развитием осложнений.

Первично-хронический холецистит выделяется на основании концепции формирования желчных

камней вторично в желчном пузыре на фоне развития в нем инфекции и хронического воспаления. Однако основным путем развития хронического калькулезного холецистита является присоединение инфекции и развитие хронического воспаления при имеющемся холелитиазе. При этой форме болевой симптом редкий и не выраженный. Преобладают жалобы на диспептические расстройства: чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, метеоризм, неустойчивый стул, изжога, горечь во рту, возникающие периодически или постоянно, после употребления обильной, жирной, острой, жареной пищи, алкоголя. При пальпации удается обнаружить незначительную болезненность в эпигастрии и правом подреберье, точке желчного пузыря.

Хронический рецидивирующий холецистит – основная клиническая форма, которая характеризуется периодами обострения и ремиссии, частыми повторными приступами острых болей в правом подреберье и эпигастрии, сопровождающихся характерными признаками воспаления желчного пузыря. Клиника обострения напоминает клинику острого холецистита, поэтому каждый рецидив заболевания должен рассматриваться как острый калькулезный холецистит, требующий активного лечения и госпитализации в хирургический стационар.

Хронический резидуальный холецистит. При этой форме после купирования приступа острого калькулезного холецистита, нормализации температуры тела сохраняется болевой синдром и пальпаторная болезненность в области проекции желчного пузыря, полного благополучия между приступами пациенты не отмечают, возможно, из-за развития осложнений.

Стенокардитическая форма – холецистокардиальный синдром (С.П. Боткин), при котором боли распространяются на область сердца, провоцируя приступ стенокардии. После холецистэктомии приступы стенокардии исчезают.

Синдром Сейнта – сочетание хронического калькулезного холе-

цистита с диафрагмальной грыжей и дивертикулезом толстой кишки генетической природы.

Клинические варианты проявления хронического калькулезного холецистита

Торпидная форма:

- отсутствие болевых приступов желчной колики, тупые, ноющие боли в правом подреберье, диспептические явления;
- редкие (1 раз в несколько лет) и быстро купирующиеся болевые приступы, длительные периоды ремиссии, отсутствие жалоб между приступами.

Болевая приступообразная форма:

- нечастые (1–3 раза в год), непродолжительные (не более 30–40 мин.), легко купируемые болевые приступы. Отмечаются постоянные, умеренные боли и диспептические явления в межприступном периоде;
- частые (1–2 раза в месяц), быстро купирующиеся, частые, продолжительные, трудно купирующиеся приступы, которые сопровождаются вегетативными реакциями. В межприступном периоде сохраняются боли в правом подреберье и диспептические расстройства;
- частые, продолжительные, длящиеся часами болевые приступы, с короткими периодами ремиссии, сопровождаются ознобом, лихорадкой, желтухой.

Осложнения:

- 1) отключенный желчный пузырь;
- 2) перихолецистит;
- 3) сморщенный желчный пузырь;
- 4) водянка желчного пузыря;
- 5) холедохолитиаз, механическая желтуха;
- 6) холангит;
- 7) папиллит, стеноз большого

- дуоденального сосочка;
- 8) желчные свищи, кишечная непроходимость;
- 9) билиарный панкреатит;
- 10) билиарный гепатит, цирроз печени;
- 11) острый холецистит:
 - эмпиема желчного пузыря;
 - околопузырный инфильтрат;
 - околопузырный абсцесс;
 - перфорация желчного пузыря, перитонит.

Клиническая картина

- Боль:
 - 1) периодическая разной продолжительности или постоянная тупая, ноющая, неинтенсивная боль, чувство тяжести, дискомфорта в правом подреберье, не связанные с приемом пищи;
 - 2) боль и ощущение дискомфорта в правом подреберье, различной интенсивности и продолжительности, связанные с приемом пищи;
 - 3) приступ желчной колики:
 - острая, интенсивная, нетерпимая, жгучая, распирающая, сжимающая, схваткообразная боль в эпигастрии и правом подреберье, заставляющая больного метаться в кровати, продолжительностью от 15 мин. до 5 ч., достигая максимума в течение 20–30 мин.;
 - иррадирует в правое плечо, надплечье, правую половину шеи, правую лопатку, спину, правую половину грудной клетки, иногда носит опоясывающий характер;
 - появляется внезапно, поздно вечером или ночью, после погрешности в диете, физического и эмоционального напряжения, у женщин часто связана с менструальным циклом;
 - вначале при движении больного интенсивность боли не меняется, но если приступ не купируется в течение 10–12 ч., развивается острое воспаление стенки желчного пузыря, клиника

острого холецистита, боль приобретает постоянный характер, усиливается при изменении положения тела;

- боли рецидивируют.
- Лихорадка с повышением температуры тела не выше 38°C, носит нервно-рефлекторный характер, после окончания приступа нормализуется, сопровождается ознобом, холодным липким потом. Сохранение температуры выше 38°C свидетельствует о развитии осложнений.
- Рвота. Обильная, не приносящая облегчения, вначале пищевой, затем содержимым с примесью желчи, сопровождается тошнотой.
- Желтуха. Иктеричность склер, кратковременное обесцвечивание кала, потемнение мочи. Обусловлена нарушением проходимости общего желчного протока: конкремент, папиллит, стеноз большого доуденального сосочка (БДС), сдавление увеличенной отечной головкой поджелудочной железы.
- Диспептические явления часто предшествуют развитию приступа и сохраняются в межприступный период:
 - постоянное или периодическое ощущение горечи во рту;
 - тошнота;
 - изжога;
 - постоянное или периодическое ощущение сухости во рту;
 - отрыжка воздухом или пищей;
 - снижение аппетита;
 - неустойчивый стул со склонностью к запорам;
 - неустойчивый стул со склонностью к поносам;
 - вздутие живота.

Объективные данные (приступ желчной колики)

- беспокойное поведение больного, бледность кожных покровов, тахикардия, потливость;
- язык обложен белым налетом, влажный;
- живот умеренно вздут, может

- отставать в акте дыхания;
- пальпаторная болезненность в правом подреберье, возможно умеренное напряжение мышц, может пальпироваться увеличенный желчный пузырь;
- симптом Ортнера-Грекова – боль при поколачивании ребром ладони по правой реберной дуге;
- симптом Кера – усиление болезненности при пальпации в правом подреберье;
- симптом Мерфи – резкая болезненность на вдохе при предварительном введении левой кисти глубоко в правое подреберье;
- симптом Мюсси-Георгиевского – болезненность при надавливании в правой надключичной области между ножками кивательной мышцы;
- симптом Захарьина – боль при перкуссии кончиками пальцев в проекции желчного пузыря.

Диагностика

- Ультразвуковое исследование. Основной неинвазивный метод диагностики. Позволяет выявить конкременты в желчном пузыре в 98%, холедохолитиаз – в 40–70%.
- Динамическая гепатобилисцинтиграфия – по скорости перемещения радиофармпрепарата по желчным путям в двенадцатиперстную кишку позволяет выявить нарушение функции печени, желчного пузыря, проходимости желчных протоков.
- Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) – метод прямого контрастирования желчных протоков и желчного пузыря, с высокой точностью позволяет установить желчную гипертензию, наличие конкрементов в желчных протоках, сужения терминального отдела.
- Гастродуоденоскопия – позволяет выявить патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осмотреть БДС.
- Компьютерная томография – в сложных случаях дифференциальной диагностики позволяет установить поражение печени и поджелудочной железы.
- Эндоскопическая ультрасонография – позволяет выявить мелкие конкременты терминального отдела общего желчного протока, поражение БДС и головки поджелудочной железы.
- Лабораторные методы исследования – позволяют оценить тяжесть заболевания, контролировать эффективность лечения.

Дифференциальная диагностика

- острый и хронический бескаменный холецистит, аденомиоматоз, холестероз желчного пузыря;
- дискинезии желчных путей;
- хронический панкреатит;
- хронический гепатит;
- хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- правосторонняя почечная колика;
- синдром раздраженной толстой кишки, хронический колит.

Лечение

Консервативное лечение:

- диета;
- купирование приступа желчной колики, постоянного или периодического болевого синдрома;
- купирование диспептических расстройств;
- экстренная холецистэктомия, плановая холецистэктомия (традиционная, лапароскопическая, минилапаротомная);
- литолитическая терапия;
- литотрипсия.

Купирование приступа желчной колики, болевого синдрома:

- 1) голод в течение 1–3 суток, затем диетотерапия – стол №5, 5 А;
- 2) спазмолитическая терапия:
 - атропина сульфат 0,1% – 1 мл внутримышечно;
 - платифиллин 0,2% – 2 мл внутримышечно;

- раствор дроперидона 2% – 2–4 мл внутримышечно, внутривенно капельно в физиологическом растворе хлористого натрия, при затянувшемся приступе – до 40–80 мг. После купирования болей и в межприступный период – в таблетках 40–80 мг 3 раза в день;
 - Бускопан (гиасцина бутилбромид) 2% – 2 мл внутримышечно, внутривенно капельно, затем в драже по 10 мг × 3 раза в день;
 - Папаверин 2% – 2 мл внутримышечно, внутривенно капельно, затем в таблетках 50 мг × 3 раза в день;
 - Дюспаталин (мебеверин) в капсулах по 200 мг × 2 раза в день;
 - при тяжелом приступе комбинация двух спазмолитических препаратов с Церукалом (метоклопрамид) и обезболивающими средствами;
- 3) купирование болевого синдрома:
- Анальгин 50% – 2 мл внутримышечно;
 - Баралгин 5 мл внутримышечно, внутривенно;
 - Кеторол 1 мл × 2 раза внутримышечно, Кетонал 100 мг × 2 раза внутримышечно, свечи утром и вечером.

Если в течение 5 часов болевой приступ не купируется, больного необходимо госпитализировать в хирургический стационар!

Купирование диспептических расстройств:

- Омез 20 мг × 2 раза;
- Мотилиум 20–40 мг × 2 раза;
- Церукал (метоклопрамид) 2 мл × 2 раза внутримышечно, внутривенно, 10 мг в таблетках × 2 раза;
- Эссенциале форте Н 2 капсулы × 3 раза в день;
- Одестон 200–400 мг в таблетках × 3 раза в сутки;
- Фестал 1–2 драже × 3 раза в день после еды.

При хроническом калькулезном холецистите спазмолитики являются основными лекарственными препаратами выбора для лечения при остром болевом приступе и болях в межприступный

период. Они позволяют купировать болевой синдром, восстановить проходимость пузырного протока и нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку, устранить диспептические нарушения.

Но-шпа относится к классу миотропных спазмолитиков. Механизм действия – ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая играет ведущую роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры.

Фармакодинамические эффекты дротаверина лежат в основе патогенетического действия для снятия острого болевого синдрома при длительной фармакотерапии желчнокаменной болезни. Отсутствие антихолинергической активности сказывается на безопасности дротаверина, расширяя круг лиц, которым он может быть назначен, в частности, у детей, у мужчин пожилого возраста с па-

тологией предстательной железы, при сопутствующей патологии и совместно с другими препаратами при одновременном приеме двух и более препаратов.

Лекарственные формы: для парентерального применения – ампулы 2 мл (40 мг) дротаверина, для приема внутрь – 40 мг дротаверина, 80 мг дротаверина

Преимущества дротаверина:

- быстрая абсорбция и высокая биодоступность, полная элиминация;
- наличие лекарственной формы дротаверина как для перорального, так и парентерального введения делает возможным широкое использование препарата в неотложных ситуациях;
- быстрое начало действия, продолжительный эффект;
- парентеральное введение

дротаверина обеспечивает быстрый (в течение 2–4 мин.) и выраженный спазмолитический эффект, что особенно важно для купирования острых болей;

- высокая клиническая эффективность в небольших дозах;
- проверенная временем безопасность;
- отсутствие серьезных побочных эффектов за период более 50 лет.

Таким образом, использование дротаверина в течение многих лет остается актуальным, вследствие своей эффективности, доступности и невысокой стоимости, наличия как таблетированных, так и инъекционных форм введения, что позволяет использовать препарат в клинических ситуациях разной степени тяжести.

Список литературы

1. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М. и др. Желчнокаменная болезнь. – М.: Видар-М, 2000. – 139 с.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 860 с.
3. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеванию желчных путей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.: ил.
4. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. – М.: Издательский дом Видар-М, 2009. – 568 с.
5. Галеев М.А., Тимербулатов В.М., Гарипов Р.М. и др. Желчнокаменная болезнь и холецистит. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 280 с.: ил.
6. Майстренко Н.А., Нечай А.И., Еременко В.П. и др. Гепатобилиарная хирургия: Рук-во для врачей. – СПб: Специальная литература, 1999. – 268 с.: ил.
7. Королев Б.А., Пиковский Д.Л. Экстренная хирургия желчных путей. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.: ил.
8. Родионов В.В., Вилимонов М.И., Могучев И.М. Калькулезный холецистит (осложненный механической желтухой). – М.: Медицина, 1991. – 320 с.: ил.
9. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е. и др. Хирургия печени и желчевыводящих путей. – К.: Здоров'я, 1993. – 512 с.: ил.
10. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.: ил.
11. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.: ил.
12. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. – М.: Издательство «Атмосфера», 2006. – 416 с.: ил.
13. Бутов М.А., Шелухина С.В., Ардатова В.Б. К вопросу фармакотерапии дисфункции билиарного тракта / Тезисы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 г., Москва. – С. 330–332.
14. Ежовская Е.Н., Мехтиев С.Н., Кравчук Ю.А. и др. Консервативная терапия больных желчнокаменной болезнью в сочетании с хроническим панкреатитом перед лапароскопической холецистэктомией / Материалы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 г., Москва. – С. 360–362.
15. Mathur S.K., Soonawalla Z.F., Shah S.R. et al. Role of biliary scintiscan in predicting the need for cholangiography // Br. J. Surg. – 2000. – №87 (2). – P. 181–185.
16. Papi C.T., Catarci M., Ambrosio L.D. et al. Timing of cholecystectomy fo acute calculous cholecystitis: A meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 145–147.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №2, 2012 г.

Ингибиторы протонной помпы: особенности применения при инфекции НР и ГЭРБ

Мастер–класс с таким названием кандидат медицинских наук, член правления Альянса клинических фармакологов и микробиологов (Смоленск, Россия) Игорь Гучев начал академически – с определения.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, приводящим к поражению нижнего отдела пищевода. При ГЭРБ симптомы являются следствием раздражающего влияния желудочного содержимого на слизистую оболочку нижних отделов пищевода. Повреждающим действием при этом обладает кислота (кислый рефлюкс) или желчь (щелочной рефлюкс). Основная жалоба при этом состоянии – изжога, но могут быть и другие симптомы раздражения пищевода, и внепищеводные проявления заболевания.

Это заболевание страшно, по мнению доктора, тем, что значительно снижает качество жизни человека. К тому же, оно часто может привести к тяжелым осложнениям, например, раку пищевода.

Перейдя к правилам диагностики ГЭРБ и ее этапам, И. Гучев отметил: «Действовать надо по протоколам и не чьим-то, не европейским или американским, а нашим – национальным».

При диагностике необходимо решить несколько задач: определить вид ГЭРБ, степень тяжести рефлюкс-эзофагита и наличие осложнений. Жалобы больного, анамнез являются основанием для постановки предварительного диагноза. Для подтверждения диагноза проводят лабораторные и инструментальные исследования:

- Эзофагогастродуоденоскопия (гастроскопия). Метод позволяет изучить состояние слизистой пищевода при помощи оптических возможностей эндоскопа, а также определить наличие сужений. Для подтверждения диагноза может быть проведена биопсия во время исследования.
- Манометрия – метод позволяет измерить давление нижнего сфинктера пищевода и подтвердить (или исключить) его недостаточность.
- Рентгенологическое исследование – обязательно назначается при наличии симптома дисфагии для выявления стриктур или опухолей пищевода, исключения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.
- 24-часовая рН-метрия показывает уровень кислотности, суточное количество рефлюксов. Методика дает возможность подтвердить диагноз ГЭРБ даже при нормальных значениях рН.



Дифференциальная диагностика ГЭРБ проводится со стенокардией, с опухольями, с заболеваниями верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.

На начальных стадиях заболевания результаты можно получить при использовании немедикаментозных способов лечения, направленных на нормализацию функции нижнего пищеводного сфинктера:

- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- снижение массы тела при избыточном весе;
- нормализация режима питания, ограничение разовых порций, дробное питание;
- исключение продуктов, раздражающих слизистую оболочку и расслабляющих пищеводный сфинктер (кофе, шоколад, цитрусовые, томаты).

После курса лечения проводится контрольная эзофагогастродуоденоскопия для решения вопроса о дальнейшей тактике.

ГЭРБ – принцип фармакотерапии

ИПП в настоящее время – наиболее эффективный класс антисекреторных препаратов, которые широко применяются в лечении неязвенной диспепсии, рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ, язвенной болезни и *H. pylori*-инфекции, а также НПВП-ассоциированных

поражений желудка. Несмотря на общий механизм действия и фармакологические эффекты препаратов данного класса, в клинической практике наблюдается межиндивидуальная вариабельность влияния на продукцию кислоты, зависящая от фармакокинетических и фармакогенетических факторов. В результате наблюдается снижение клинической эффективности лечения кислотозависимых заболеваний:

- ИПП – основа лечения ГЭРБ, (ФД) функциональной диспепсии (синдрома эпигастральной боли, СЭБ) и *H. pylori* диспепсии.

Применяются 2 вида терапии:

- эскалационная,
- де-эскалационная.

Более трети пациентов частично или полностью не отвечают на стандартные дозы ИПП (тест 8 недель).

Лечение должно быть комплексным и последовательным. Первоочередная задача – купирование острых проявлений заболевания, лечение воспалительного процесса в пищеводе, предупреждение развития осложнений ГЭРБ.

Медикаментозное лечение включает назначение антисекреторных, антацидных препаратов, прокинетиков. При кислотном рефлюксе препаратами выбора являются ингибиторы протонной помпы.

«До года приема ингибиторов протонной помпы вы не увидите нежелательных последствий», – уверен И. Гучев.

В чем причина низкой эффективности ИПП при кислотозависимых заболеваниях?

- Неправильно выставленный диагноз (функциональная изжога, гиперчувствительность пищевода к рефлюктанту);
- Неправильный прием препарата, пропуск доз, прием менее чем за 30 минут до еды;
- Быстрый метаболизм ИПП цитохрома;
- Неудовлетворительное качество препарата.

Ночной кислотный прорыв – причина неудовлетворенности пациента терапией и фактор риска аденокарциномы пищевода:

- 40% пациентов, принимающих ИПП 1 раз в сутки, имеют симптомы ГЭРБ;
- 65% – ночные симптомы ГЭРБ.

Только 25% пациентов, принимающих однофазные ИПП 1 раз в сутки, не принимают другие антацидные препараты.

ИПП при ГЭРБ. Вывод мета-анализа 2017 года

ИПП имеют различный потенциал подавления кислотности, и они одинаково эффективны в эквивалентных дозах.

ИПП поддерживают суточную $pH > 4$, только если применяются 2 раза в сутки.

ИПП должен быть принят за 30–60 минут до еды,

но, как свидетельствуют европейские исследования:

- 20% людей пропускают завтрак;
- 60% пропускают > 1 раза в неделю;
- 20% завтракают до 1 раза в неделю.

Ночной кислотный прорыв. Как обеспечить суточную $pH > 4$ при однократном приеме ИПП?

Омепразол действует 13 часов, эзомепразол – 15 часов, дексилант – 17 часов.

Dexlansoprazole (Дексилант™) – ИПП для лечения эрозивного эзофагита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Это – первый длительно действующий двухфазный ИПП. Он создан для удобства пациента и имеет 2 пика концентрации.

ГЭРБ – пищевод Барретта – аденокарцинома

Пищевод Барретта (ПБ) – серьезное осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). ПБ рассматривается мировым гастроэнтерологическим сообществом как предраковое состояние. Актуальность исследования проблемы ПБ связана с увеличенным риском развития аденокарциномы пищевода (АКП).

Частота возникновения АКП среди больных с ПБ в 30–40 раз выше, чем во всей популяции. Факторы риска развития заболевания (мужской пол, возраст старше 60 лет, ожирение и т.д.) оказывают более значимое влияние у генетически предрасположенных лиц.

Вследствие бессимптомного течения, бесконтрольного приема антацидных препаратов ПБ не удается диагностировать своевременно в большом количестве случаев. Современная диагностика метаплазии пищевода производится с помощью эндоскопического исследования с морфологической верификацией диагноза.

Важное значение имеет оценка величины участка метаплазии. Установлено, что риск АКП увеличивается по мере увеличения размера очага метаплазии свыше 3 см. На сегодняшний день препаратами выбора для лечения ГЭРБ и ПБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Антирефлюксная операция при ГЭРБ и пищеводе Барретта рекомендуется только при неэффективности консервативного лечения.

Диспепсия, ассоциированная с *H. pylori* (Требуется обследование в регионах с высоким уровнем *HP* инфицирования).

Обоснование тестирования на *H. pylori* до применения ИПП – длительная поддерживающая терапия ИПП у лиц с *H. pylori* в 9 раз увеличивает риск атрофии.

Способы повышения эффективности эрадикационной терапии (ЭТ)

Повышение эффективности ЭТ, улучшение аспектов безопасности и переносимости протоколов лечения возможно с повышением приверженности



пациента, применении двойных доз ИПП, удлинения терапии, использования адъювантной терапии с применением пробиотиков.

Назначение ИПП в высоких дозах (удвоенная стандартная доза для приема 2 раза в сутки) – еще одно решение проблемы снижающейся эффективности стандартных схем ЭТ. Этот подход разработан на основании большого количества исследований. Использование стандартных доз ИПП повышает эффективность эрадикации на 6,2% (анализ данных в зависимости от назначенного лечения) и 8% (анализ данных в зависимости от реально полученного лечения) в сравнении с половинными дозами. С момента публикации этой работы применение ИПП в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол и рабепразол 20 мг, лансопразол 30 мг и пантопразол 40 мг) 2 раза в сутки стало основой для всех схем ЭТ.

Растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИПП, остается предметом изучения.

Необходимость более мощной кислотоподавляющей терапии в рамках ЭТ.

Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. У пациентов с фенотипом быстрых метаболизаторов осуществляется быстрый метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них меньше выражен, чем у пациентов с фенотипами промежуточных и медленных метаболизаторов, что в контексте ЭТ может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori*. Применение двойной дозы ИПП у быстрых метаболизаторов не всегда позволяет рассчитывать на терапевтический успех. В связи с этим целесообразно использование ИПП с дополнительным неферментативным путем метаболизма, которым является париет, обеспечивающий более предсказуемый антисекреторный эффект. По данным обновлен-

ных рекомендаций Маастрихт V (2015 г.), рабепразол (париет) предложен в качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, так как он преимущественно метаболизируется в результате неферментативного процесса. Это обосновывает предпочтительное его использование в России, где высока распространенность фенотипа быстрых метаболизаторов и, по мнению И. Гучева в северных регионах Казахстана.

Использование адъювантной терапии с применением пробиотиков эффективно, но, по мнению доктора Гучева, довольно дорого для больных из России и Казахстана.

Резюмируя, доктор отметил, что современный этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативной тенденцией к снижению эффективности классических схем ЭТ, что коррелирует с ростом числа резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции. Этот вызов современной медицине делает чрезвычайно актуальным поиск и разработку подходов к оптимизации лечения инфекции *H. pylori*. Среди методов оптимизации, позволяющих значительно повысить эффективность ЭТ, можно выделить добавление препарата висмута и/или ребамипида в схемы ЭТ, использование эффективных ИПП (париет) в схемах ЭТ, использование адъювантной терапии с применением пробиотиков. Достоверное снижение частоты побочных явлений на фоне ЭТ достигается только с использованием адъювантной терапии с применением пробиотиков.

Антибактериальная терапия менее эффективна при недостаточном подавлении кислотности

Какой ИПП выбрать?

Следует отдавать предпочтение ИПП с длительным тканевым (пантопразол) или двухфазным высвобождением.

Рейтинг ИПП при пептической язве ДПК.

Вывод: Пантопразол (Контролок) 40 мг/д. 28 сут. наиболее эффективно способствует заживлению дефекта.

Появление пантопразола – с пролонгирующим антисекреторным действием до 46 часов открывает дополнительные возможности в лечении кислото-зависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Исследования подтверждают рациональность, эффективность и безопасность использования пантопразола в терапии эрозивного и неэрозивного эзофагита, язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки и язвенной болезни желудка, особенно у пациентов старше 50 лет. Особое внимание уделялось предсказуемости фармакокинетики пантопразола при значениях рН, близких к нейтральным, что важно в эрадикационной терапии, а также способности длительное время удерживать показатель рН>6 в теле желудка.

Все ли ИПП одинаковы?

Попадая в кислую среду желудочного сока ИПП с неустойчивой оболочкой преждевременно активируются, превращаясь в сульфенамиды, плохо всасывающиеся в кишечнике.

Особенности дженериков.

Роль дуоденогастрального рефлюкса в «защелачивании» антрального отдела

Врач нередко сталкивается с недостаточной эффективностью дженериков, определяющих сниженную результативность схем ЭТ. Этот недостаток может быть обусловлен использованием некачественных основных и вспомогательных лекарственных веществ, малодоступностью стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции.

8–12-недельный тест с ИПП при ГЭРБ. Качество препаратов как возможная причина ложноотрицательного результата

- Зафиксировано значительное снижение биодоступности дженерика лансопразола и недопустимое высвобождение активного вещества дженериков омепразола в средах с рН=3 и рН=4;
- Выявлена деградация оболочки дженерика рабепразола при физиологическом дуоденогастральном рефлюксе и рН=4;
- Из 6 дженериков пантопразола (+домперидон), один не соответствовал Фармакопее.

С чем может быть связана неэффективность ИПП?

- различная системная биодоступность;
- подавляются только активно секреторирующие протонные помпы;
- наличие *H. pylori*-ассоциированного гастрита;
- различная интенсивность микросомального окисления в печени;
- гиперсекреторный статус;
- «омепразоловая резистентность»;
- дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР).

Другие причины неэффективности ИПП при ГЭРБ включают:

- ошибочный диагноз ГЭРБ;
- действие ятрогенных отягчающих факторов;
- неправильную трактовку симптоматики – сохранение симптомов, не имеющих отношения к рефлюксу;
- наличие клиники или эндоскопической картины, обусловленной развитием метаплазии или раннего рака пищевода;
- формирование пептической стриктуры;
- выраженные нарушения моторики пищевода.

Выбор качественного ИПП, мало зависящего от скорости метаболизма – гарантия успеха ЭТ и канцеропревенции:

- Двухнедельная, 4-компонентная ЭТ ведет к повреждению микробиомы человека;
- Выбирая ЛС, пациенту следует предоставить право на достижение максимального эффекта в ходе 1-го курса ЭТ;
- Результат ЭТ при применении дженериков и подверженных метаболизму ИПП сложно прогнозировать;
- Пантопразол (Контролок) мало подвержен метаболизму и устойчив к преждевременной активации в желудке.

«Курс терапии должен быть один. Второй курс терапии может привести к последствиям: у пожилых, например, может быть отслоение клетчатки, у лиц среднего возраста – суицидальные попытки и другое», – отмечает И. Гучев.

Наивысшие показатели эрадикации возможны только при приверженности пациента прописанной терапии.

«И обязательно запишите после вашего доступного для больного объяснения, в истории болезни с подписью пациента: **«Пациенту подробно разъяснены особенности терапии и правила приема лекарственных средств. Длительность беседы – 9,5+/-2,3 минуты»**, – напоминает врачам И. Гучев».

Подготовила Валентина Владимировна

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Дексилант™

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название

Дексилант™

Международное непатентованное название

Декслансопразол

Лекарственная форма

Капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг и 60 мг

Показания к применению

Применение препарата Дексилант™ показано для взрослых по следующим показаниям:

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- поддерживающая терапия пролежненного эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги;
- кратковременное облегчение симптомов изжоги и отрыжки, связанной с симптоматической неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)

Способ применения и дозы

Дозировка

- *лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита*

Взрослые: Рекомендуемая доза - 60 мг один раз в сутки; курс лечения - 4 недели. При неполном заживлении эрозий, лечение может быть продолжено в той же дозировке в течение следующих 4 недель

- *поддержание ремиссии эрозивного рефлюкс-эзофагита и купирования изжоги*

Рекомендуемая доза - 30 мг один раз в сутки в течение 6 месяцев для пациентов, которым необходимо длительное подавление секреции кислоты.

Продолжительность курса лечения должно быть установлено лечащим врачом.

- *симптомное течение неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)*

Взрослые : Рекомендуемая доза - 30 мг один раз в сутки; курс лечения – до 4 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы в связи

с возрастным снижением клиренса декслансопразола. При отсутствии особых клинических показаний суточная доза у пожилых пациентов не должна превышать 60 мг.

Почечная недостаточность

Коррекции дозы не требуется для пациентов с почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Коррекции дозы не требуется для пациентов с легкой печеночной недостаточностью. При умеренной печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 30 мг; прием препарата осуществляется под постоянным наблюдением врача. Из-за отсутствия клинических исследований применения декслансопразола при тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется назначать препарат таким пациентам.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь.

Капсулы проглатывают целиком, запивая жидкостью. Дексилант™ принимают независимо от приема пищи.

Капсулу можно открыть, а гранулы, содержащиеся внутри, смешать со столовой ложкой яблочного пюре. Получившуюся смесь принимают сразу после приготовления.

Не следует разжевывать гранулы.

Побочные действия

Результаты исследования безопасности препарата

Безопасность Дексилант™ в дозах 30, 60 и 90 мг изучена в клинических исследованиях с участием пациентов, принимавших препарат в течение 1 года. Большинство нежелательных реакций, возникавших при лечении Дексилант™ в ходе исследований, были легкой или умеренной степени, а по общей частоте были сравнимы с группами плацебо и лансопразола. Основными нежелательными реакциями были диарея, боль в животе, головная боль, тошнота, неприятные ощущения в животе, метеоризм и запоры. Частота возникновения указанных реакций не зависела от пола, возраста и расовой принадлежности пациентов.

Перечень нежелательных реакций в табличном виде

Нежелательные реакции Дексилант™ (в дозах 30 мг, 60 мг и 90 мг), зафиксиро-

ванные в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата, представлены ниже в виде предпочтительных терминов медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA), сгруппированных по органам и системам, и распределены в соответствии с абсолютной частотой возникновения. Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В пределах каждой группы частоты нежелательные реакции располагаются в порядке убывания серьезности.

Часто

- головная боль
- диарея
- боль в животе
- тошнота
- дискомфорт в животе
- метеоризм
- запор
- полипы щитовидной железы (доброкачественные)

Нечасто

- переломы костей бедра, запястья или позвоночника
- бессонница
- депрессия
- головокружение
- нарушение вкуса
- гипертензия
- приливы
- кашель
- рвота
- сухость во рту
- отклонение от нормы биохимических показателей функции печени
- крапивница
- зуд
- сыпь
- изменения аппетита

Редко

- слуховые галлюцинации
- судороги
- парестезии
- нарушения зрения
- вертиго
- кандидоз

Неизвестно

- аутоиммунная гемолитическая анемия
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

- анафилактическая реакция
- повышенная чувствительность
- синдром Стивенса-Джонсона
- токсический эпидермальный некролиз
- анафилактический шок
- гипомагнемия
- нечеткость зрения
- глухота
- лекарственный гепатит
- подострая кожная красная волчанка

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Особые указания

При назначении Дексилант™ следует включить возможность злокачественного новообразования, поскольку лечение декслансопразолом может сгладить симптоматику и отсрочить постановку диагноза. Совместное применение декслансопразола не рекомендуется с теми ингибиторами протеазы ВИЧ, для которых абсорбция зависит от внутрижелудочного pH, таких как атазанавир или нелфинавир, из-за значительного снижения их биодоступности.

Декслансопразол с осторожностью назначают пациентам с умеренной печеночной недостаточностью. Не рекомендуется назначать декслансопразол пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Снижение внутрижелудочной кислотности, в том числе при приеме ингибиторов протонной помпы (ИПП), к которым относится и декслансопразол, приводит к повышению обсемененности слизистой оболочки желудка бактериями, в норме населяющими желудочно-кишечный тракт. При лечении ИПП может возрастать риск инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных бактериями *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Данные о безопасности применения препарата более 1 года ограничены, поэтому следует регулярно проводить тщательную оценку соотношения риск/польза.

Имеются сообщения о случаях тяжелой гипомагнемии при длительности приема декслансопразола и других ИПП по крайней мере три месяца, в большинстве случаев в течение года. Могут наблюдаться такие серьезные проявления гипомагнемии, как утомляемость, делирий, судороги, головокружением и желудочная аритмия, тем не менее они могут начинаться незаметно и их могут не распознать. В большинстве случаев состояние пациентов улучшается после заместительной терапии магнием и прекращения лечения ИПП. При назначении длительной терапии ИПП, а также при одновременном применении ИПП с дигоксином или другими препаратами, которые могут вызвать гипомагнессию (например, диуретики), следует определять уровень магния перед началом приема ИПП и периодически в процессе лечения.

Влияние на абсорбцию витамина В₁₂

Декслансопразол, как все препараты блокирующие кислоту, может снизить абсорбцию витамина В₁₂ (цианкобаламин) из-за гипо или ахлогидрии. Данная информация должна быть взята во внимание у пациентов с применением препаратов, снижающих человеческий резерв или с фактором риска снижения абсорбции витамина В₁₂ при длительном лечении, или при выявлении клинических симптомов.

Очень редко сообщалось о случаях колита при лечении лансопразолом. При терапии декслансопразолом также возможно развитие этого нежелательного эффекта. В случае тяжелой и/или упорной диареи следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Прием высоких доз ингибиторов протонной помпы в течение длительного периода времени (более 1 года) может привести к умеренному увеличению риска переломов костей бедра, запястья и позвоночника у пожилых пациентов или при наличии других общепризнанных факторов риска остеопороза. По данным наблюдательных исследований, при приеме ИПП общий риск остеопоротических переломов может возрастать на 10-40%. Подобное увеличение риска может быть связано с другими факторами. Пациентам, находящимся в группе риска, следует назначить профилактическое лечение с учетом современных клинических рекомендаций, включая прием витамина D и кальция в адекватных дозах.

У некоторых пациентов отмечалось повышение концентрации метотрексата после совместного применения с ИПП. При назначении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены декслансопразола.

Поскольку в состав Дексилант™ входит сахароза, его не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ингибиторов протонной помпы связано с очень редким развитием случаев ПККВ. Пациент должен обратиться за медицинской помощью к врачу, а врач, в свою очередь, рассмотреть возможность отмены препарата Дексилант™ при возникновении у пациента повреждений (особенно на участках кожи, подвергшихся солнечному воздействию) и артралгии. ПККВ, индуцированная предыдущим применением ИПП, может увеличивать риск развития рецидива при приеме других ИПП.

Влияния показания на лабораторные анализы

Повышенный уровень сывороточного хромогранина А (CgA) может помешать при исследовании нейроэндокринных новообразований. Для того, чтобы избежать данное взаимодействие, лечение Дексилант™ должно быть прекращено за как минимум 5 дней до исследования CgA. Если уровни CgA и гастрин

не пришли в норму после первого исследования, исследование должно быть повторено через 14 дней после прекращения лечения ИПП.

Беременность

Данные о применении декслансопразола в период беременности ограничены отсутствием. В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного вредного действия препарата на репродуктивную функцию. В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения Дексилант™ в период беременности.

Лактация

Не существуют данных о том, проникает ли декслансопразол в грудное молоко у человека. В ходе исследований на животных было установлено, что лансопразол выделяется с грудным молоком.

При использовании препарата кормящей матерью нельзя исключить риск неблагоприятного воздействия на организм новорожденного/грудного ребенка. Следует прекратить грудное вскармливание, если польза терапии декслансопразолом для матери преобладает над пользой грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

Данных о снижении фертильности при применении лансопразола у животных не выявлено. Такие же результаты могут ожидать с декслансопразолом.

Особенности влияния лекарственно-го средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Из-за вероятности возникновения головокружения и нарушения зрения следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Регистрационное удостоверение

РК-ЛС-5№020861; РК-ЛС-5№020862

Дата государственной регистрации

(перерегистрации): 07.10.2014

Действительно до: 07.10.2019

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона (727) 2444004

Номер факса (727) 2444005

Адрес электронной почты

DSO-KZ@takeda.com

Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта



В.В. Цуканов¹ – д.м.н., профессор, зав. клиническим отделением, А.В. Васютин¹ – к.м.н., старший научный сотрудник, Н.Н. Буторин² – к.м.н., зав. эндоскопическим отделением, Ю.Л. Тонких¹ – к.м.н., ведущий научный сотрудник, О.В. Перетьяко¹ – научный сотрудник, А.С. Пуликов¹ – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск
² ГУЗ «Хакасская республиканская больница им. Г.Я. Ремишевской», г. Абакан

В статье проанализированы сведения о распространенности и принципах лечения пищевода Барретта. Распространенность пищевода Барретта широко варьирует в разных регионах мира и имеет этнические отличия. В диагностике данной патологии наибольшее значение имеют применение эндоскопических методов и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Главной задачей при ведении пациентов с пищеводом Барретта является профилактика рака пищевода. Для определения тактики ведения больных наибольшее значение имеют длина сегмента пищевода Барретта, наличие и степень дисплазии. Для эрадикации участков метаплазии широко применяются эндоскопические методы, среди которых наиболее эффективным является радиочастотная абляция. Длительное лечение ингибиторами протонной помпы является безопасным и позволяет снизить риск трансформации пищевода Барретта в аденокарциному пищевода. Имеются данные о профилактическом действии малых доз аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, статинов и урсодезоксихолевой кислоты по отношению к развитию рака пищевода. Однако возможности применения этих препаратов для данной цели пока ограничены. Антирефлюксная хирургия сохраняет свою актуальность, но вместе с тем не отмечается преимуществ перед медикаментозной терапией для профилактики развития рака пищевода.

Ключевые слова: *пищевод Барретта, рак пищевода, распространенность, лечение.*

V.V. Tsukanov¹, A.V. Vasyutin¹, N.N. Butorin², Yu.L. Tonkikh¹, O.V. Peretyatko¹, A.S. Pulikov¹

¹ Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, a separate subdivision of Research Institute for Medical Problems in the North (NII MPS), Krasnoyarsk

² Remishevskaya Khakas Republican Hospital, Abakan

Prevalence and modern aspects of the treatment of patients with Barrett's esophagus

The article analyzes the prevalence and principles in treatment of Barrett's esophagus. The prevalence of Barrett's esophagus varies widely from region to region of the world and has ethnic differences. The use of endoscopic methods and the histological examination of the biopsies of esophageal mucosa are of utmost importance in the diagnosis of this pathology. The prevention of esophageal cancer is the main task in managing patients with Barrett's esophagus. The length of the Barrett's esophagus segment, the presence and extent of dysplasia is of the greatest importance to select tactics for managing patients. Endoscopic methods are widely used for the eradication of metaplasia sites, among which the radiofrequency ablation is the most effective one. Prolonged treatment with proton pump inhibitors is safe and reduces the risk of transformation of Barrett's esophagus into adenocarcinoma of the esophagus. There is evidence that small doses of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins and ursodeoxycholic acid have the preventive effect on the development of esophageal cancer. However, the possibilities of using these drugs for this purpose are still limited. Anti-reflux surgery still holds relevance, but at the same time, it has no advantages over the drug therapy for the prevention of esophageal cancer.

Keywords: *Barrett's esophagus, esophageal cancer, prevalence, treatment.*

Пищевод Барретта определяется как участок цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода длиной не менее 1 см, который может быть диагностирован при эндоскопическом исследовании проксимальнее зоны пищеводно-желудочного перехода и подтвержден гистологически [1, 2]. Пищевод Барретта является одной из форм и осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при хроническом повреждении слизистой пищевода в результате контакта с компонентами рефлюксата [3, 4]. В настоящее время большое внимание уделяется профилактике новообразований желудочно-кишечного тракта [5]. Пищевод Барретта считается предшественником аденокарциномы пищевода [6]. Так, в американском когортном исследовании 8929 пациентов с пищеводом Барретта со средним периодом наблюдения 5,6 года было показано, что риск развития аденокарциномы пищевода в данной когорте был в 24 раза выше, чем среди населения в целом [7]. Внимание к проблеме пищевода Барретта увеличивается в связи с ростом заболеваемости аденокарциномой пищевода в Западной Европе и Северной Америке [8].

Распространенность пищевода Барретта широко варьирует. В США данная патология в группе, состоявшей из 961 пациента в возрасте 40 лет, регистрировалась у 6,8% [9]. В итальянском исследовании распространенность пищевода Барретта составила 1,3% среди 1033 пациентов [10]. Большой мета-анализ из Азии, включавший 453 147 пациентов, показал распространенность пищевода Барретта 1,3% [11]. В настоящее время определенное внимание уделяется этническим аспектам распространенности патологии [12, 13]. В 2015–2017 гг. в Республике Хакасия было проанализировано 17 423 (6970 мужчин, 10 453 женщины) эндоскопических исследования. При подозрении на пищевод Барретта применялась

функция узкоспектрального осмотра (NBI), проводился забор биоптатов для гистологического исследования. Распространенность пищевода Барретта в обследованной популяции составила 1,2% (2,3% у мужчин и 0,6% у женщин; ОШ=4,18; ДИ 3,08–5,62; $p < 0,001$).

Пищевод Барретта является одной из форм и осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом повреждении слизистой пищевода в результате контакта с компонентами рефлюксата

Ведение пациентов с пищеводом Барретта до настоящего времени остается сложной задачей. В этой связи за последние 5 лет появилась целая серия новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению пищевода Барретта в Европе [2, 14], США [1], Австралии [15] и Азиатско-Тихоокеанском регионе [16]. Скрининг пищевода Барретта рекомендуется проводить у пациентов с симптомами ГЭРБ в возрасте старше 50 лет, с наличием нескольких факторов риска, среди которых выделяют мужской пол, курение, ожирение, длительное течение ГЭРБ и отягощенный семейный анамнез [17]. Вместе с тем надо учитывать, что клинические симптомы у больных с пищеводом Барретта не отличаются от таковых при других формах ГЭРБ. В этой связи сейчас осуществляется поиск методов определения генетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие дисплазии и рака пищевода [18].

Для диагностики пищевода Барретта важное значение имеет эндоскопическое исследование. При описании изменений слизистой оболочки пищевода при подозрении на пищевод Барретта до сих пор сохраняют свою актуальность «Пражские критерии» [19]. Рекомендуется применять увеличительную узкоспектральную эндоскопию и витальное окрашивание участков пищевода (хро-

моэндоскопия), подозрительных на наличие метаплазии. Следует выделять пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта (больше 3 см). У таких пациентов вероятность прогрессирования заболевания в рак пищевода является более высокой [20]. Все современные рекомендации требуют гистологического подтверждения кишечной метаплазии для диагностики пищевода Барретта [1, 2, 14–16]. Существует единодушное согласие во всем мире о том, что Сиэтлский протокол с четырехквadrантными биопсиями каждые 2 см по всей длине сегмента пищевода Барретта – оптимальная методика для получения ткани [17]. При гистологическом описании препарата важным для дальнейшего ведения пациента является регистрация наличия не только метаплазии, но и дисплазии с определением ее степени [17].

Главная задача при ведении пациентов с пищеводом Барретта – профилактика рака пищевода. При отсутствии дисплазии рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии [1] и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии [14] предписывают наблюдение за пациентами с интервалом в 3–5 лет. Британский [2] и Австралийский [15] гайдлайны рекомендуют эндоскопическое наблюдение пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта каждые 3–5 лет, лиц с длинным сегментом пищевода Барретта – каждые 2–3 года. Лица с пищеводом Барретта с дисплазией низкой степени должны наблюдаться эндоскопически через 6–12 мес. У таких пациентов эндоскопическая аблационная терапия является предпочтительным методом лечения [1]. Пациенты с пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени нуждаются в раннем применении эндоскопического или хирургического лечения после определения стадии опухолевого процесса при помощи эндоскопического ультразвукового метода [21].

Для эрадикации участков метаплазии сейчас широко применяются аргоноплазменная коагуляция, фотодинамическая терапия и радиочастотная абляция. Наиболее эффективным методом является радиочастотная абляция, применение которой позволяет добиваться удаления дисплазии у 96,7% пациентов при наблюдении в течение 12–44 мес. и значительно снижать показатели прогрессирования пищевода Барретта в рак пищевода [22].

Продолжает уточняться вопрос о применении ингибиторов протонной помпы (ИПП) для ведения пациентов с пищеводом Барретта. Значительную роль в этом плане имеет мета-анализ, опубликованный в 2014 г. в журнале Gut. Авторы этой работы пришли к заключению, что назначение ИПП уменьшает риск рака пищевода у лиц с пищеводом Барретта на 71%. Курсы ИПП больше 3 лет в сравнении с короткими курсами ИПП имели тенденцию к большей эффективности профилактики рака пищевода [23]. В этой связи Американская гастроэнтерологическая ассоциация и Американский колледж гастроэнтерологии поддерживают применение ИПП у пациентов с пищеводом Барретта как без дисплазии, так и с наличием дисплазии [1, 24]. При этом отмечается безопасность длительного (в течение нескольких лет) непрерывного применения ИПП [24].

Скрининг пищевода Барретта рекомендуется проводить у пациентов с симптомами ГЭРБ в возрасте старше 50

Список литературы

1. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am. J. Gastroenterol. – 2016; 111 (1): 30–50.
2. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Kang J.Y., Watson P. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut. – 2014; 63 (1): 7–42.
3. Wang K.K., Sampliner R.E. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am. J. Gastroenterol. – 2008; 103 (3): 788–797.
4. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амельчугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. – 2014; 86 (2): 23–26. / Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V., Butorin N.N., Amelchugova O.S. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in the elderly: the 5-year prospective study results. Terapevtichesky Arkhiv. – 2014; 86 (2): 23–26.
5. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Третьякова О.В. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. Терапевтический архив. – 2014; 86 (8): 124–127. /

лет с наличием нескольких факторов риска, среди которых выделяют мужской пол, курение, ожирение, длительное течение ГЭРБ и отягченный семейный анамнез

Авторы различных мета-анализов и обзоров в целом отмечают ассоциацию применения малых доз аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов и статинов с уменьшением риска аденокарциномы пищевода [2, 21, 25]. Однако рутинное использование этих препаратов не рекомендуют, учитывая недостаточное количество поддерживающих данных и связанные риски [17]. Следует выделить возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для терапии пациентов с пищеводом Барретта. В нашем 5-летнем проспективном исследовании комбинация препарата урсодезоксихолевой кислоты и ИПП была отчетливо более эффективна для лечения пищевода Барретта и эзофагита в сравнении с монотерапией ИПП [26].

Главной задачей при ведении пациентов с пищеводом Барретта является профилактика рака пищевода, поэтому для определения тактики ведения больных наибольшее значение имеют длина сегмента пищевода Барретта, наличие и степень дисплазии

Сохраняется интерес к методам антирефлюксной хирургии при пищеводе Барретта, среди которых чаще используется фундопликация по Ниссену [27]. Современный мета-анализ показывает, что благодаря антирефлюксной хирургии улучшается качество жизни паци-

ентов с ГЭРБ, но вместе с тем не отмечает преимущества перед медикаментозной терапией [28].

Таким образом, актуальность проблемы пищевода Барретта обусловлена ростом заболеваемости аденокарциномой пищевода. Распространенность пищевода Барретта широко варьирует в разных регионах мира и имеет этнические отличия. В диагностике данной патологии наибольшее значение имеют применение новых эндоскопических методов и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Главной задачей при ведении пациентов с пищеводом Барретта является профилактика рака пищевода, поэтому для определения тактики ведения больных наибольшее значение имеют длина сегмента пищевода Барретта, наличие и степень дисплазии. Для эрадикации участков метаплазии сейчас широко применяются эндоскопические методы, среди которых наиболее эффективным является радиочастотная абляция. Длительное лечение ИПП является безопасным и позволяет снизить риск трансформации пищевода Барретта в аденокарциному пищевода. Возможности применения малых доз аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, статинов и урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития рака пищевода требуют дополнительных исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

- Tsukanov V.V., Amelchugova O.S., Kasparov E.V., Butorin N.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Tretyakova O.V. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer. *Terapevtichesky Arkhiv*. – 2014; 86 (8): 124–127.
6. Rajendra S., Sharma P. Barrett Esophagus and Intramucosal Esophageal Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2017; 31 (3): 409–426.
 7. Cook M.B., Coburn S.B., Lam J.R., Taylor P.R., Schneider J.L., Corley D.A. Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's oesophagus cohort. *Gut*. – 2018; 67 (3): 418–529.
 8. Coleman H.G., Xie S.H., Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. – 2018; 154 (2): 390–405.
 9. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M., Cumings M.D., Wong R.K., Vasudeva R.S. et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. – 2003; 125 (6): 1670–1677.
 10. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.A., Johansson S., Fiocca R., Casanova S. et al. Gastroesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. – 2008; 57 (10): 1354–1359.
 11. Shiota S., Singh S., Anshasi A., El-Serag H.B. Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2015; 13 (11): 1907–1918.
 12. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2010; 20 (4): 16–21. / Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Ryazantseva N.V., Tsukanov V.V. Molecular genetic factors that influence the outcomes of *Helicobacter pylori* infection in the Republic of Khakassia population. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. – 2010; 20 (4): 16–21.
 13. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевтический архив*. – 2013; 85 (1): 62–65. / Butorin N.N., Bichurina T.B., Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Kuklin D.V., Timoshenko V.O., et al. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus among the Eastern Siberia population. *Terapevtichesky Arkhiv*. – 2013; 85 (1): 62–65.
 14. Weusten B., Bisschops R., Coron E., Dinis-Ribeiro M., Dumonceau J.M., Esteban J.M. et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. – 2017; 49 (2): 191–198.
 15. Whiteman D.C., Appleyard M., Bahin F.F., Bobryshev Y.V., Bourke M.J., Brown I. et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J. Gastroenterol Hepatol*. – 2015; 30 (5): 804–820.
 16. Fock K.M., Talley N., Goh K.L., Sugano K., Katelaris P., Holtmann G. et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut*. – 2016; 65 (9): 1402–1415.
 17. Clermont M., Falk G.W. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*, 2018, Apr 18 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s10620-018-5070-z.
 18. Findlay J.M., Middleton M.R., Tomlinson I. Genetic Biomarkers of Barrett's Esophagus Susceptibility and Progression to Dysplasia and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. – 2016; 61 (1): 25–38.
 19. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman J.J., Gossner L., Hoshihara Y. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. – 2006; 131 (5): 1392–1399.
 20. Pohl H., Pech O., Arash H., Stolte M., Manner H., May A. et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. – 2016; 65 (2): 196–201.
 21. Rajendra S., Sharma P. Barrett's Esophagus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. – 2014; 12 (2): 169–182.
 22. Pandey G., Mulla M., Lewis W.G., Foliaki A., Chan D.S.Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*, 2018, Apr 24, [Epub ahead of print], doi: 10.1055/a-0588-5151.
 23. Singh S., Garg S.K., Singh P.P., Iyer P.G., El-Serag H.B. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. – 2014; 63 (8): 1229–1237.
 24. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. – 2017; 152 (4): 706–715.
 25. Liao L.M., Vaughan T.L., Corley D.A., Cook M.B., Casson A.G., Kamangar F. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use reduces risk of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction in a pooled analysis. *Gastroenterology*. – 2012; 142 (3): 442–452.
 26. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека*. – 2015; 2: 62–65. / Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The experience of prolonged therapy of patients with Barrett's esophagus. *Pharmateca*. – 2015; 2: 62–65.
 27. Wassenaar E.B., Oelschlager B.K. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J. Gastroenterol*. – 2010; 16 (30): 3773–3779.
 28. Rayner C.J., Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. *Minerva Chir*. – 2016; 71 (3): 180–191.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №14, 2018 г., стр. 24–27.

Современные аспекты диагностики и лечения функциональных расстройств билиарного тракта



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, М.В. Луныков
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и функциональных расстройств билиарного тракта.

Ключевые слова: дискинезия желчных путей, холецистокинин, спазм сфинктера Одди, синдром желчных протоков и желчного пузыря, гепабене.

V.V. Skvortsov – Ph.D., Associate Professor, M.V. Lunikov
VSMU, Volgograd

Advantages of combined cholecorrectors in treatment of functional disorders of the biliary tract

This article is devoted to the etiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis, therapy and functional disorders of the biliary tract.

Keywords: *biliary dyskinesia, cholecystokinin, sphincter of Oddi spasm, gallbladder cystic duct syndrome, hepabene.*

Пасса́ж желчи в двенадцати-перстную кишку зависит от печеночной секреции желчи и моторики желчного тракта. Билиарная кинетика включает ряд сложных взаимосвязей между желчным пузырем, пузырным протоком, общим желчным протоком, сфинктером Одди и проксимальным отделом тонкой кишки, с контрольной модуляцией различными нервными и гормональными агентами. Применение современной техники для изучения подвижности желчи позволило составить сложную физиологическую картину. Дискинезия желчных путей определяется как симптоматическая желчная колика без желчнокаменной болезни, и диагностируется во время холецистографии путем оценки опорожнения желчного пузыря со стимуляцией холецистокинином (ССК) [1].

Распространенность функциональных расстройств билиар-

ного тракта (ФРБТ) колеблется в широких пределах – от 12% до 58%. Среди женщин они встречаются в 2–3 раза чаще, чем среди мужчин. ФРБТ характеризуются спонтанным длительным течением, разнообразием клиники, сложностью диагностики. Длительный и безрезультатный поиск соматического или неврологического заболевания нередко становится причиной возникновения депрессии у пациента, что ухудшает переносимость боли, усиливает ее интенсивность. Поздняя диагностика и неадекватная терапия существенно ухудшают качество жизни пациентов, формируют мнение о наличии тяжелой и неизлечимой болезни. ФРБТ способствуют формированию и прогрессированию органических заболеваний. В связи с этим ранняя диагностика и адекватная терапия ФРБТ являются важной клинической задачей [2].

Этиология

В настоящее время дискинезии желчевыводящих путей подразделяют на первичные и вторичные. **Первичные** встречаются редко и обусловлены врожденной патологией гладкомышечных клеток, снижением чувствительности к нейрогуморальным стимуляторам. Причинами для проявления данного фенотипа чаще всего становятся: несбалансированное питание, неврозы, пищевая аллергия, атопический диатез, гиподинамия, хронические очаги ЛОР инфекции, консервированная и сублимированная пища и эндокринная патология (ожирение, тиреотоксикоз, сахарный диабет). **Вторичные** дискинезии ЖВП чаще всего являются приобретенными состояниями и проявляются как: воспалительные заболевания гастродуоденальной и гепатобилиарной зоны, ПХЭС, холедохолитиаз, абдоминальные операции, ВЗК, дивертикул ДПК.

Также стоит отметить, что нередко производящими факторами в этой группе могут быть такие состояния, как: беременность, применение гормональных контрацептивов, препаратов соматостатина, простагландинов; системные заболевания (целиакия, СД, склеродермия, амилоидоз, миастения и пр.) [3, 4].

Выделяют ряд экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих различные нарушения моторики желчевыводящих путей. Особое значение уделяется лямблиозу. Вегетируя в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, лямблии прикрепляются к микроворсинкам и вызывают выраженные дистрофические изменения эпителия кишки, что в итоге нарушает координацию работы сфинктерного аппарата двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей.

Прослеживается четкая зависимость возникновения дискинезий от перенесенных инфекционных заболеваний: вирусного гепатита, сальмонеллеза, дизентерии. Определенную роль в возникновении и развитии дискинезии желчевыводящих путей играют очаги хронической инфекции, особенно хроническая патология ЛОР-органов – хронический тонзиллит, гайморит и др. Известна зависимость распространения функциональных заболеваний желчевыводящих путей от различных невротических состояний. Причинами развития дискинезий могут быть нерациональное питание, дисбактериоз кишечника, пищевая аллергия, гипокинезия и т.д. [3].

Патогенез

Основу формирования дискинезии желчевыводящих путей составляет нарушение взаимодействия иннервационной и эндокринной систем, осуществляющих последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и системы сфинктеров Одди, Люткенса, Мирицци, что приводит к дискоординации их деятельности и нарушению пассажа желчи в кишечник [4].

В патогенезе первичных диски-

незий основным звеном является расстройство нейрогуморальной регуляции, преимущественно осуществляемое кишечными пептидными гормонами. Холецистокинин-панкреозимин сокращает желчный пузырь, способствуя поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку. Гастрин, секретин, глюкагон обладают несколько меньшим стимулирующим эффектом. Энкефалины, ангиотензины, нейротензин тормозят моторику желчного пузыря. Нарушение выработки пептидных гормонов и расстройства их взаимосвязи изменяют сократительную функцию не только желчного пузыря, но и остальных отделов желчевыводящей системы и панкреатических протоков. Все это способствует повышению давления в желчном пузыре, гипертонусу сфинктерного аппарата, что проявляется болевым синдромом различного характера [5].

Определенную роль в развитии дискинезий играют эндокринные нарушения, особенно выраженные в период полового созревания.

Раздражение блуждающего нерва приводит к сокращению желчного пузыря и спазму сфинктеров пузырного и общего протоков. Раздражение симпатического нерва, напротив, ведет к ослаблению тонуса желчного пузыря и расслаблению сфинктеров [5, 6].

Клиника

Выделяют две основные формы дискинезии желчевыводящих путей: гипертоническую и гипотоническую, что представляется все же несколько условным, так как существует много вариантов сочетания измененного тонуса желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящей системы.

При пальпации живота при дискинезии желчевыводящих путей максимальная болезненность отмечается в правом подреберье, а при наличии гастродуоденита, язвенной болезни – и в пилорoduodenальной зоне. Наряду с локальной болезненностью при пальпации в правом подреберье определяются

симптомы со стороны желчного пузыря (симптомы Кера, Ортнера, Мерфи), может наблюдаться и легкое мышечное напряжение.

Гиперкинетическая форма (отсутствует воспаление желчных путей, повышена двигательная и снижена концентрационная функция желчного пузыря). Боли обычно острые, приступообразные, режущие, колющие. Возникают боли через 30–40 мин. после приема пищи, особенно холодной, или после эмоциональных нагрузок. Боли локализуются в правом подреберье, реже – в правом подреберье и околопупочной области. Длительность приступа болей обычно не превышает 5–15 мин. Этой форме дискинезии свойственны меньшая длительность заболевания (до 6 месяцев), лабильность вегетативной нервной системы, сопутствующие невротические состояния. При пальпации живота болезненность отмечается в правом подреберье. Увеличение печени встречается редко. Пузырные симптомы слабоположительные.

Гипокинетическая форма (отсутствует воспаление желчных путей, снижена двигательная и повышена концентрационная функция желчного пузыря). Больные предъявляют жалобы на боли в области правого подреберья, слабость, быструю утомляемость, периодическую тошноту. Болевой синдром постоянный, периодически усиливается. Боли тупые, ноющие, давящие. Они возникают через 60–90 мин. после приема пищи, особенно жирной, или после физических нагрузок. Длительность болевого синдрома составляет от 1 до 2 часов. Нейровегетативные симптомы встречаются редко. При пальпации живота болезненность отмечается чаще всего в области правого подреберья или правого подреберья и пупка. Пузырные симптомы положительные. Наблюдается увеличение печени. Длительность заболевания составляет 1–1,5 года [8, 9].

Течение дискинезий у детей отличается выраженным полиморфизмом. Дискинезия желчевы-

водящих путей характеризуется ноющими или схваткообразными болями в животе, преимущественно в правом подреберье, иногда с иррадиацией в правое плечо, диспептическими расстройствами. У больных детей нередко общеневрологические расстройства. Характерной чертой дискинезии является связь болей с нервно-психическими и физическими нагрузками, приемом жирной пищи [7].

Типичным симптомом дискинезии желчных путей у детей является увеличение печени до 2–3 см ниже реберной дуги.

Дифференциальная диагностика различных форм дискинезий желчевыводящих путей у детей возможна на основании клинических данных и данных инструментальных методов исследования [7, 8].

Диагностика

Диагностика функциональных расстройств билиарной системы складывается из скрининговых и инструментальных методов обследования. В процессе диагностики должна соблюдаться преемственность и последовательность. Синдром ФРБТ складывается из следующего симптомокомплекса:

- потеря веса;
- стеаторея;

- всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К;
- гипохолестеринемия;
- оксалатурия и развитие МКБ;
- вторичная экзокринная недостаточность ПЖЖ;
- кишечная диспепсия;
- диарея;
- чередование запоров (при застое желчи) и диареи (при повышенном сбросе желчи);
- оттока желчи и панкреатического сока в ДПК; нарушение всасывания жиров [9, 10].

Однако этого бывает достаточно для появления подозрения об этом заболевании, но для полной верификации необходимо проведение функциональных методов:

ФЭГДС с осмотром Фатерова сосочка. Достаточно субъективный метод исследования, так как базируется на субъективной интерпретации получаемых визуальных данных, но его преимуществом является дифференциальная диагностика истинного стеноза Фатерова сосочка от относительного стеноза [11].

УЗИ с оценкой функции желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди. Сокращение ЖП, индуцированное экзогенным введением ССК или ССК-аналога (карулейн), позволяя одновременную визуализацию желчных протоков, вместе

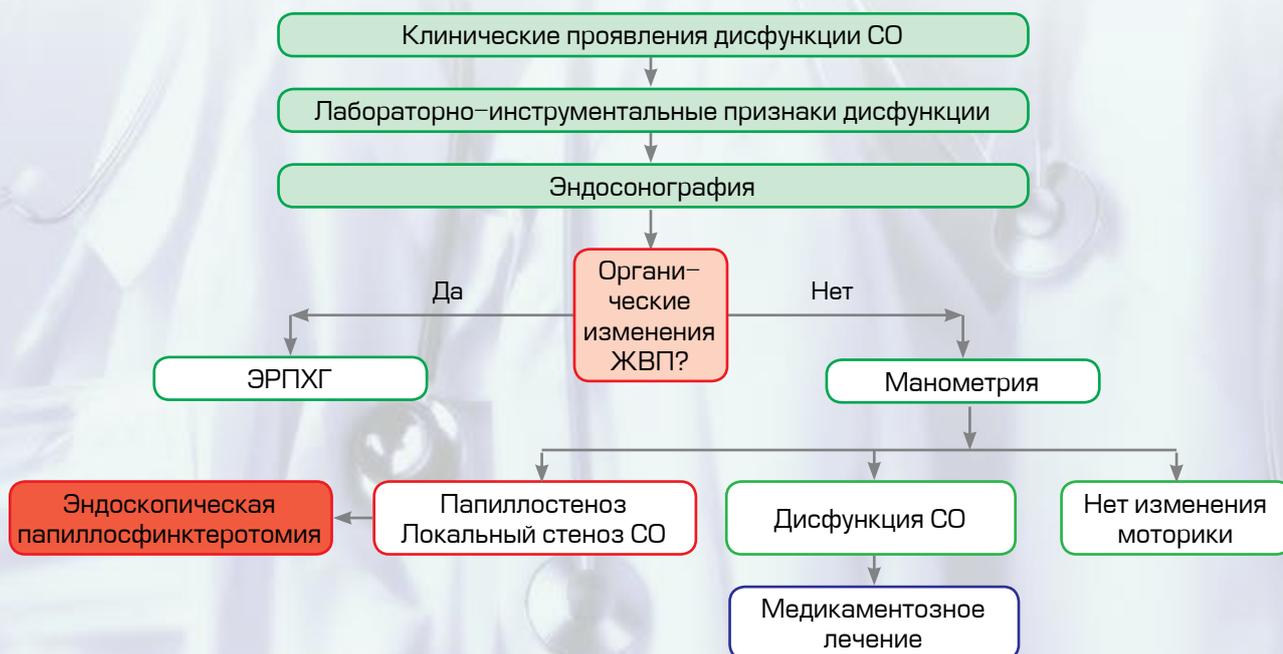
с ней геометрического измерения сжатия ЖП. Однако отсутствие радиационного облучения является благоприятной особенностью методов УЗИ, поскольку его можно повторять несколько раз у одного и того же пациента, что чрезвычайно важно в исследованиях подвижности, если исследуется нормальная физиология.

Гепатобилисцинтиграфия. Количественная гепатобилиарная сцинтиграфия (QHBS) является неинвазивным сцинтиграфическим методом, где можно не только оценить проходимость желчной системы, но и измерить скорость потока желчи [12, 13].

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография ЭРПХГ – помогает исключить другие заболевания поджелудочной железы и желчных путей, вызывающие сходный болевой синдром (например, закупорку протока конкрементом, стриктуры протоков, опухоли фатерова соска и хронический панкреатит). Посредством этого метода также определяют диаметр протоков и время их опорожнения.

Эндоскопическая манометрия СО – наиболее достоверный метод изучения функции сфинктера.

Признаками ДСО при манометрическом исследовании являются:



1. Повышение базального давления в просвете сфинктеров;
2. Увеличение амплитуды и частоты фазовых сокращений;
3. Увеличение частоты ретроградных сокращений;
4. Парадоксальный ответ на введение аналогов ХЦК [14].

Лечение

Цель лечения – восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам.

Задачи лечения:

- Восстановление продукции желчи, двигательной функции ЖП, тонуса сфинктерного аппарата, давления в ДПК;
- **Фармакотерапия** направлена на снятие спазма гладкой мускулатуры и восстановление двигательной активности ЖП [14].

Лечение дискинезии желчевыводящих путей должно быть комплексным, с учетом всех заболеваний и функциональных нарушений органов пищеварительной системы. Лечебная тактика определяется характером дискинетических расстройств и выраженностью вегетативных реакций.

Всем больным, независимо от формы дискинезии, рекомендуется лечебное питание (диета №5) с исключением острых, соленых, копченых и жареных блюд, экстрактивных веществ, тугоплавких жиров. Необходимо обеспечить оптимальную возрастную потребность в белках, жирах, углеводах, витаминах. Белки животного происхождения должны составлять не менее 60% от общего количества белка. Пища должна готовиться на пару. Принимать пищу рекомендуется не менее 5 раз в сутки [15].

Одно из ведущих мест в комплексной терапии больных с билиарной патологией занимает назначение желчегонных средств, которые могут быть разделены на 2 группы:

I. Усиливающие образование желчи клетками печеночной паренхимы (холеретики):

- 1) препараты, содержащие желчные кислоты;

- 2) препараты химического синтеза – никотин, оксафенамид, циквалон и др.;
- 3) препараты растительного происхождения и отвары лекарственных трав (бессмертник, кукурузные рыльца, мята, пижма, плоды шиповника, куркума и др.).

II. Способствующие продвижению желчи по желчевыводительным путям и выделению ее в кишечник (холекинетики):

- 1) препараты, вызывающие повышение тонуса желчного пузыря и снижение тонуса желчных путей, – сульфат магния, ксилит, холецистокинин, растительные препараты из барбариса, куркумы;
- 2) препараты, вызывающие расслабление тонуса желчных путей – атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, эуфиллин [16].

Желчегонную терапию необходимо проводить длительно, прерывистыми курсами, систематически чередуя желчегонные средства, что предотвращает дистрофию гепатоцитов и привыкание организма к лекарственным средствам.

При выборе препарата в первую очередь необходимо учитывать форму дискинезии желчевыводящих путей, исходный тонус желчного пузыря и сфинктерного аппарата. У детей наилучшими желчегонными средствами являются препараты растительного происхождения, обладающие щадящим физиологическим действием и редко вызывающие побочный эффект.

При гиперкинетической дискинезии желчного пузыря, обусловленной повышением тонуса сфинктеров билиарной системы, для купирования спазмов и достижения вазодилатации, назначают:

- 1) **спазмолитики:** прямого действия, с прямым миотропным действием, которые селективно расслабляют гладкие мышцы пищеварительного канала, не влияют на гладкомышечную стенку сосудов (по 1 табл. 2 раза в день);

- 2) **холеретики:** с прямым действием на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивающие гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей (3 раза в день за 30 минут до еды) [16, 17].

■ При приеме этих препаратов может наблюдаться ряд побочных эффектов: сухость во рту, задержка мочеиспускания, нарушение зрения, тахикардия, запоры, сонливость.

■ Сочетание довольно низкой эффективности с широким спектром побочных действий ограничивает применение препаратов этой группы при дисфункции сфинктера Одди.

■ Препараты указанных групп оказывают в основном спазмолитический эффект и не влияют на характер патологических изменений в печени.

Тактика лечения гипотонической формы дискинезии желчевыводящих путей:

1. **Прокинетики** – по 1 табл. 3 раза в день за 20 минут до еды в течение 10–14 дней.
2. **Холецистокинетики** – 2–3 раза в день за 30 минут до еды или через 1 час после еды.

■ **Дуоденальное зондирование** является не только диагностической, но и лечебной процедурой.

■ «Слепое зондирование» – тюбаж.

■ В большинстве случаев больные с ФРБТ могут лечиться амбулаторно. Госпитализация целесообразна в терапевтический стационар в случае выраженного болевого синдрома, диспепсии и частых (более 3 раз в год) рецидивов.

■ При наличии невротических расстройств показаны седативные или тонизирующие средства, препараты, нормализующие сон.

■ Длительный спазм сфинктера Одди может вызвать холестаз и вторичные изменения печени (холестатический гепатит, вторичный билиарный цирроз). По-

этому ФРБТ требует эффективного комплексного лечения [18].

В рамках рассматриваемой клинической проблемы хочется сделать акцент на современный препарат Гепабене®.

Препарат относится к фитопрепаратам с гепатопротекторным и желчегонным действием.

Содержание действующих компонентов в 1 капсуле:

Трава дымянки лекарственной в виде сухого экстракта – 275,1 мг, в том числе протопина – 4,13 мг; дымянка лекарственная (в виде экстракта) содержит алкалоид фумарин, благодаря чему нормализуется количество секретируемой желчи, снижается выраженность спазмов желчного пузыря и желчных протоков, облегчается поступление в кишечник желчи.

Плоды расторопши пятнистой в виде сухого экстракта – 83,1 мг, в том числе силимарина – 50 мг, с содержанием силибинина не менее 22 мг. Плоды расторопши пятнистой (в виде экстракта) содержат силимарин, обладающий гепатопротекторным действием и мембраностабилизирующей активностью. Растение эффективно на фоне острых и хронических интоксикаций, поскольку связывает свободные радикалы и токсические вещества в ткани печени. Также расторопша способствует восстановлению гепатоцитов и стимулированию синтеза белка [19, 20].

Особое внимание обращает на себя использование Гепабене® в терапии пожилых пациентов, у которых изменения гепатобилиарной системы формируются при

сердечно-сосудистой патологии, а также при нарушениях экскреторной функции печени, психоэмоциональных перегрузках, стрессовых ситуациях.

Включение в терапевтический комплекс Гепабене® привело к клиническому улучшению течения заболевания, что характеризовалось уменьшением болевого синдрома, а также сокращением диспепсических и астенических проявлений [4, 5].

Показания к применению Гепабене®

Растительный лекарственный препарат для стимуляции желчной секреции и для облегчения жалоб при расстройстве пищеварения легкой степени тяжести, а также спастического характера (боли, вздутие, метеоризм).

Противопоказания к применению Гепабене®:

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- ЖКБ;
- острые воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей;
- возраст до 18 лет.

Способ применения – по 1 капсуле 3 раза в сутки перед едой, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости.

Продолжительность курса лечения составляет:

- при ФРБТ – 2 недели.

Если жалобы усугубляются или, если пациент не испытывает улучшения самочувствия через 2 недели, следует проконсультироваться с врачом.

Побочные действия

Иногда:

- небольшой слабительный эффект;
- небольшой диуретический эффект.

Особые указания

- Не рекомендуется применение при беременности и в период грудного вскармливания.
- Данные влияния на фертильность отсутствуют.
- Не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Клинические эффекты Гепабене®:

- через 2 недели приема повышается фракция выброса желчи на 6–7 мл у 75% пациентов;
- в течение 7–14 дней у большинства больных купируются боли и диспепсический синдром;
- при лечении от 1 до 2 мес. в 60–100% случаев исчезает билиарный сладж;
- при систематическом применении снижается активность трансаминаз в крови, т.е. уменьшаются клинические проявления цитолиза [8].

Таким образом, Гепабене® – комплексный препарат растительного происхождения, широко используемый при заболеваниях печени и билиарной патологии. Благодаря разноплановой биологической активности, хорошей переносимости Гепабене® также целесообразно применять при сочетанной патологии органов пищеварения [8].

Список литературы

1. Ильченко А.А. Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция. Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2012; 5: 25–9.
2. Дегтярева И.И., Оседло Г.В., Скрыпник И.Н. Обоснование применения гепабене для лечения больных с хроническими гепатитами токсической этиологии и жировой дистрофией печени в сочетании с хроническими заболеваниями желчного пузыря. Гастроэнтерол. – 2011; 3: 51–4.
3. Григорьев П.А., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика. Лечащий врач. – 2012; 6: 26–32.
4. Ильченко Л.Ю. Гепабене в лечении гепатобилиарной системы у пожилых. РМЖ. – 2013; 5 (1): 158–63.
5. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пребиотиком Хилак® форте. РМЖ. – 2012; 10 (4): 158–63.
6. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2012; 4: 1: 30–31.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: «Анахарсис», 2016. – 448 с.

8. Орлова Ю.Н., Вихрова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Гепабене при холестерозе желчного пузыря в сочетании с билиарным сладжем. Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012; 5: 106.
9. Агафонова Н.А. Состояние после холецистэктомии. Патогенез, клиника и лечение. Симпозиум «Механизмы регуляции желчеобразования и методы его коррекции». – 2012. – С. 9–11.
10. Griffen W.O., Bivins B.A., Rogers E.L. et al. (2010) Cholecystokinin cholecystography in the diagnosis of gallbladder disease. *Br. J. Surg*; 191: 636–639.
11. Tsakayannis D.E., Kozakewich H.P.W., Lillehei C.W. (2016) Acalculous cholecystitis in children. *J. Pediatr Surg*; 31: 127–131.
12. Gollin G., Raschbaum G.R., Moorthy C., Santos L. (2009) Cholecystectomy for suspected biliary dyskinesia in children with chronic abdominal pain. *J. Pediatr Surg*; 34: 854–857.
13. Michail S., Preud'Homme D., Christian J. et al. (2011) Laparoscopic cholecystectomy: effective treatment for chronic abdominal pain in children with acalculous biliary pain. *J. Pediatr Surg*; 36: 1394–1396.
14. Balon H.R., Fink-Bennett D.M., Brill D.R. et al. (2007) Procedure guideline for hepatobiliary scintigraphy. *J. Nucl Med.*; 38: 1654–1657.
15. Chen P.F.M., Nimeri A., Pham Q.H.T. et al. (2011) The clinical diagnosis of chronic acalculous cholecystitis. *Surgery*; 130: 578–583.
16. Sorenson M.K., Fancher S., Lang N.P. et al. (2013) Abnormal nuclear ejection fraction predicts success of cholecystectomy in patients with biliary dyskinesia. *Am J. Surg*; 166: 672–675.
17. Misra D.C., Bossom G.B., Fink-Bennett D., Glover J.L. (2011) Results of surgical therapy for biliary dyskinesia. *Arch Surg*; 126: 957–960.
18. Yost F., Margenthaler J., Presti M., et al. (2009) Cholecystectomy is an effective treatment for biliary dyskinesia. *Am J. Surg*; 178: 462–465.
19. Goncalves R.M., Harris J.A., Rivera D.E. (2008) Biliary dyskinesia: natural history and surgical results. *Am. Surg*; 64: 493–497.
20. Miltenburg D.M., Schaffer R., Breslin T., Brandt M.L. (2011) Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics*; 105: 1250–1253.

Гепабене®



Краткая Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства.

Торговое название: Гепабене®.

Международное непатентованное название: нет.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав: одна капсула содержит активные вещества – дымянки лекарственной травы экстракта сухого 275,10 мг, расторопши пятнистой плодов экстракта сухого (эквивалентно силимарину) 83,10 мг.

Показания к применению: растительный лекарственный препарат для стимуляции желчной секреции и для облегчения жалоб при расстройстве пищеварения легкой степени тяжести, а также спастического характера (боли, вздутие, метеоризм).

Способ применения и дозы: Гепабене® назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки перед едой, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости. Если жалобы усугубляются, или если пациент не испытывает улучшение самочувствия через 2 недели, следует проконсультироваться с врачом.

Побочные действия: иногда – небольшой слабительный эффект, небольшой диуретический эффект; редко – тошнота, диспепсия, диарея, аллергические реакции (сыпь, зуд).

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, желчекаменная болезнь, острые воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей, детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: при одновременном применении Гепабене® и пероральных контрацептивов и препаратов, которые используются для гормональной замещающей терапии, возможно уменьшение эффектов последних; силимарин может усилить эффект таких лекарств, как диазепам, алпрозолам, кетоконазол, ловастатин, винбластин из-за его подавляющего действия на систему цитохрома P 450.

Особые указания: не рекомендуется применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания из-за недостаточности данных. Противопоказано применение в детском возрасте до 18 лет.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Перед применением ознакомьтесь с полной версией Инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «Ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тай, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

Reg. номер РК-ЛС-5№010703 от 16.11.2017., бессрочно.

Қолдану бойынша Қысқаша Нұсқаулық.

Саудалық атауы: Саудалық атауы: Гепабене®.

Халықаралық патенттелмеген атауы: жоқ.

Дәрілік түрі: капсулалар.

Құрамы: бір капсуланың құрамында белсенді заттар – 275,10 мг дәрілік көгілдір шөбінің құрғақ экстрактісі, 83,10 мг алатікен жемісінің құрғақ экстрактісі (силимаринге баламалы).

Қолданылуы: өсімдік тектес дәрілік препарат өт секрециясын стимуляциялауға және ауырлық дәрежесінің жеңіл ас қорыту бұзылысы кезінде шағымдарды жеңілдетуге арналған, сондай-ақ спастикалық сипатта (ауыру, кебуі, метеоризм).

Қолдану тәсілі және дозалары: Гепабене® тәулігіне 3 рет 1 капсуладан тағайындайды тамақ ішер алдында, шайнамай, жеткілікті мөлшердегі сумен ішке қабылдайды. Егер шағымдар үдесе немесе пациент 2 аптадан кейін өзін жақсы сезінбесе, дәрігермен кеңескен жөн.

Жағымсыз әсерлері: кейде – азғантай іш жүргізетін әсер, азғантай диуретикалық әсер; сирек – жүрек айну, диспепсия, диарея, аллергиялық реакциялар (бөртпе, қышыну).

Қолдануға болмайтын жағдайлар: препараттың компоненттеріне жоғары жеке сезімталдық, өт-тас ауруы, бауыр мен өт шығару жолдарында жедел қабыну аурулары, 18 жасқа дейінгі балалар.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі: бір мезгілде Гепабене және пероральді контрацептивтер мен гормональді орын басатын ем үшін қолданылатын препараттарды қолданғанда соңғыларының әсері төмендеуі мүмкін; силимарин цитохрома P 450 жүйесіне басатын әсер ететіндіктен, диазепам, алпрозолам, кетоконазол, ловастатин, винбластин сияқты дәрілердің әсерін күшейтуі мүмкін.

Айрықша нұсқаулар: 18 жасқа дейінгі балаларға қолдануға болмайды. Деректердің жеткіліксіздігіне байланысты препаратты жүктілік және емшек емізу кезеңінде қолдану ұсынылмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары: рецептісіз.

Қолданар алдында Препаратты қолдану бойынша нұсқаулықтың толық нұсқасымен танысыңыз.

Тева компаниялары тобының препараттары туралы қосымша ақпарат алу үшін, жағымсыз реакциялар туралы және сапа жөніндегі шағымдарыңызды хабарлау үшін келесі мекенжай бойынша хабарласыңыз: «Ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ., Өл Фараби д., 17/1, Нұрлы Тай БО, 5Б, 6-қабат. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

Тіркеу куәлігінің нөмірі РК-ЛС-5№010703, берілген күні 16.11.2017 ж., мерзімсіз.

Хроническая диарея у взрослых: общие рекомендации по диагностике 2018 г.

Британского общества гастроэнтерологии (BSG)

Хроническая диарея является довольно распространенной проблемой, требующей четкого руководства для клиницистов. В 2018 г. рабочая группа BSG по заказу Комитета клинических услуг и стандартов (Clinical Services and Standards Committee), Великобритания, обновила рекомендации по диагностике причин хронической диареи. Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций соответствует системе GRADE. Рекомендации предназначены для клинической оценки в рамках оказания первичной и вторичной специализированной медицинской помощи пациентам с диареей, дифференциальной диагностики рака или воспалительных состояний и прочих распространенных заболеваний, таких как хологенная диарея, микроскопический колит, мальабсорбция лактозы, диарея после радиационного облучения, а также более редких причин.

Определение диарей

Диарея определяется, исходя из частоты, объема, массы стула и его консистенции, причем последний признак наиболее часто ассоциируется с понятием диареи. Однако в клинике задача классификации требует использования определенных инструментов, таких как Бристольская шкала, в которой диареей считается тип оформленности кала от 5-го и выше. Установленные в прошлом нормы массы стула (≥ 200 г/сут.) неактуальны в настоящее время, учитывая количество людей, диета которых отличается от преваляровавшего ранее западного типа, и не может быть рекомендована в качестве критерия определения диареи. Сложность в первичной оценке может возникать по причине несоответствия между медицинским и непрофессиональным (бытовым) пониманием диареи. В частности, недержание кала иногда ошибочно расценивается как диарея, в то же время симптомы, указывающие на функциональное заболевание кишечника трудно отличить от таковых при органической патологии, основываясь на одном лишь анамнезе.

В вопросе продолжительности симптомов, определяющей отличие между хронической и острой формой диареи, все еще не достигнут консенсус. В настоящее время большинство исследовательских групп, включая BSG, признают, что симптомы, сохраняющиеся дольше 4 нед.,

указывают на неинфекционную этиологию, что требует более пристального исследования. Повышенная частота дефекации, наравне с измененной консистенцией каловых масс, чаще свидетельствует об органической этиологии диареи. Таким образом, прагматический подход в определении хронической диареи требует одновременной оценки по Бристольской шкале (от 5-го типа и выше) и продолжительности симптомов (до 4 нед.).

Хроническая диарея в практике семейного врача

В большинстве случаев начальную консультацию при диарее проводят врачи первичной медико-санитарной помощи, в практике которых около 10% всех обращений касаются гастроэнтерологических проблем. Большинство диарей являются самоограничивающимися или функциональными нарушениями, и лишь незначительная часть приходится на долю хронических состояний. Не выходя за рамки предложенного определения, при наличии частого (≥ 3 /сут.) жидкого стула в течение более 4 нед. и распространенности 3–5%, врач первичной медико-санитарной помощи при средних объемах нагрузки (1700 пациентов) может зарегистрировать 50–85 случаев хронической диареи в год. При этом лишь часть пациентов в решении данной проблемы обратятся за помощью к семейному врачу. Поскольку нет достаточного

объема данных пациентов с хронической диареей на уровне вторичной медицинской помощи, можно предположить, что количество таких пациентов невелико.

Изменение частоты и формы стула характерно также для синдрома раздраженного кишечника. Основой диагностики этого состояния является симптоматика, тогда как масса стула не увеличивается. В остальном наблюдается значительное перекрытие симптомов с истинной диареей. Поскольку синдром раздраженного кишечника возможен у 10–13% популяции, очевидна высокая вероятность неадекватных диагнозов. Однако важно помнить, что диареей могут проявляться начальные стадии серьезных органических заболеваний, таких как неоплазия толстой кишки. Кроме того, диарея может быть результатом воспалительных заболеваний, мальабсорбции, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и нарушения моторики кишечника. Широкий диагностический диапазон, обусловленный схожестью симптомов, и разнообразие условий, приводящих к диарее, затрудняют разработку конкретных рекомендаций. Решение о назначении определенного вида исследований по-прежнему в большей степени зависит от клинического мышления, однако распространенность и потенциальная опасность некоторых состояний (например, неоплазия толстой кишки) требуют их определения на ранней стадии исследований пациента.

Хроническая диарея на вторичном уровне медицинской помощи

Подробная история болезни при хронической диарее дает возможность оценить вероятность наличия органического нарушения на основе «признаков тревоги», – необъяснимых изменений в частоте и характере стула, постоянном присутствии крови в каловых массах и непроизвольной потере массы тела (подобные изменения являются достаточным основанием для направления пациента на вторичный уровень медицинской помощи), отличить мальабсорбцию от диареи и конкретизировать ее причины. Симптомы органического заболевания включают диарею продолжительностью <3 мес., преимущественно ночную или непрерывную при значительной потере массы тела. Отсутствие указанных признаков в сочетании с положительными симптомами, подобными описанным в Римских критериях IV, и нормальными результатами физикального исследования свидетельствуют о функциональном нарушении работы кишечника со специфичностью около 52–74%. К сожалению, эти критерии не позволяют достоверно исключить воспалительное заболевание кишечника и микроскопический колит.

Признаки органических нарушений

При мальабсорбции часто наблюдается стеаторея с выделением большого объема зловонных каловых масс бледного цвета. Мягкие формы этого заболевания могут вообще не проявляться никакими аномалиями стула. Толстокишечная, воспалительная или секреторная формы диареи обычно характеризуются жидким стулом с кровью или слизистым отделяемым. Конкретные факторы риска, повышающие вероятность органической причины диареи, или указывающие на необходимость проведения соответствующего исследования, включают:

- семейную историю, особенно случаи неоплазии, воспалительных заболеваний кишечника или целиакии;

- предшествующие операции, такие как обширная резекция подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки, которые приводят к диарее из-за недостатка абсорбирующей поверхности и, следовательно, мальабсорбции жира и углеводов, уменьшения времени транзита или изменений метаболизма желчных кислот. В таких случаях частой проблемой оказывается избыточный бактериальный рост, особенно после шунтирующих операций, таких как еюноилеальный байпас или вертикальная гастропластика, производимых с целью устранения ожирения. Менее обширные резекции терминального отдела подвздошной кишки могут приводить к хологенной диарее, которая появляется типично после еды и обычно связана ответной реакцией с голоданием и применением секвестрантов желчных кислот. Хроническая диарея может развиваться у 10% пациентов после холецистэктомии по причине ускоренного кишечного транзита, хологенной диареи и повышенной энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- предшествующие заболевания поджелудочной железы;
- системные состояния, такие как тиреотоксикоз и гипопаратиреоз, сахарный диабет, заболевания надпочечников или системный склероз. Все из перечисленных состояний могут повышать предрасположенность к диарее различными путями, включая эндогенные эффекты, вегетативную дисфункцию, избыточный рост микробиоты, сопутствующую фармакотерапию;
- злоупотребление алкоголем, который оказывает прямое токсическое воздействие на кишечный эпителий, способствует ускорению кишечного транзита, снижает активность кишечных дисахаридаз и функцию поджелудочной железы;
- диету с чрезмерным употреблением кофеина, молока при дефиците лактазы, пищевых добавок

(например, сорбитола), фруктозы и других FODMAPs;

- применение лекарственных средств, с которым связано около 4% всех случаев хронической диареи, в частности с препаратами магния, антигипертензивными средствами (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), нестероидными противовоспалительными препаратами, новейшими классами глиптинов (ингибиторами дипептидилпептидазы-4), теофиллинами, антибиотиками, антиаритмическими препаратами и противоопухолевыми средствами;
- недавние зарубежные поездки и прочие предположительные причины инфицирования желудочно-кишечного тракта;
- недавнюю антибактериальную терапию и инфекцию *Clostridium difficile*.

Скрининг при хронической диарее

Анализ крови

Аномальные результаты анализа крови, такие как повышенная скорость оседания эритроцитов, анемия или сниженные уровни альбумина, являются высокоспецифичными признаками органического заболевания. Железодефицит является чувствительным показателем энтеропатии тонкого кишечника, особенно целиакии, но не является специфическим тестом. Базовое исследование для выявления мальабсорбции должно включать развернутый анализ крови, оценку электролитного состава, печеночные пробы, измерение уровня мочевины, витамина B₁₂, фолатов, кальция, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. На этом этапе также выполняется оценка функционального состояния щитовидной железы, при этом пониженный уровень тиреотропного гормона является лучшим предиктором гипертиреоза.

Серологические тесты на целиакию

Целиакия определяется как состояние повышенной иммунологической реактивности на глютен у генетически восприимчивых ин-

дивидуумов. Распространенность целиакии в западных странах составляет 0,5–1% и, по имеющимся свидетельствам, постоянно повышается. Несмотря на глобальный характер этого заболевания, его диагностика довольно часто задерживается. Разработка высокоточных серологических тестов и проведение крупных эпидемиологических исследований последних лет способствовали более глубокому пониманию целиакии. В текущее время общепризнано, что у большинства пациентов могут быть слабовыраженные симптомы, что распространенность целиакии выше среди взрослых пациентов, чем среди детей, и существует состояние предцелиакии. Структура заболеваемости подобна айсбергу, верхушку над ватерлинией которого составляют пациенты с типичной симптоматикой непереносимости глютена, такими как диарея и потеря массы тела. Все остальные пациенты имеют атипичные симптомы, такие как вздутие живота или железодефицитная анемия, остеопороз и стабильно аномальные результаты печеночных проб. Распространенность целиакии выше среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и семейной историей целиакии.

Диарею выявляют у 43–85% пациентов с недавно диагностированной целиакией. Напротив, ее распространенность у пациентов вторичного уровня медицинской помощи с хронической диареей не превышает 3–10%. С учетом задержки в диагностике и доступности серологических тестов рекомендуется выполнять исследование на целиакию у пациентов с хронической диареей в обязательном порядке. В отдельных ситуациях диагностическая ценность серологического тестирования резко снижается, однако, чтобы устранить имеющиеся сомнения в отношении диагноза, целесообразно дополнительно выполнить биопсию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, учитывая, что серонегативный подтип целиакии отмечают у 6,4–7% общего числа пациентов с непереносимостью глютена.

Иммунодефицитное состояние и инфекция

Хроническая диарея вследствие инфицирования у пациентов со здоровым иммунитетом – нетипичное явление. Напротив, иммунодефицитные состояния (например, при ВИЧ-инфекции) характеризуются хронической диареей на ранней стадии выявления. Клиницисту необходимо учитывать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ в своем регионе и предлагать соответствующее тестирование. После выявления иммунодефицита рекомендуется исследовать пациента на наличие хронических инфекций такими патогенами, как *Cryptosporidia* или норовирус. Довольно часто причиной хронической инфекции является лямблиоз и амебиаз, диагностика которых основывается на повторном анализе свежих образцов кала (достоверность выявления яиц и кист составляет 60–90%). Выявление инфекции *Giardia* значительно облегчилось с использованием теста ELISA (чувствительность – 92%, специфичность – 98%), который наряду с тестом непрямой гемагглютинации может быть полезным дополнением в случаях амебного абсцесса печени, особенно в эндемичных районах. Эффективными для протозойных инфекций признаны краткие курсы фармакотерапии метронидазола или тинидазола. Клиницистам рекомендуется периодически консультироваться со специалистами по микробиологии для своевременного перехода к новым диагностическим тестам на основе ELISA с большей чувствительностью и специфичностью.

Диагностика инфекции *Clostridium difficile* является исключением из общего алгоритма и требует вначале выявить наличие самого микроорганизма методом EIA (glutamate dehydrogenase enzyme immunoassay), амплификации нуклеиновых кислот или полимеразной цепной реакции (ПЦР), а затем отследить активное производство токсичных веществ возбудителя. Такая комбинация чувствительного, а затем специфичного теста при их согласованности дает высокие прогностические значения

и определяет необходимость лечения. Клиницистам важно избегать чрезмерной антибиотикотерапии, основанной лишь на результатах ПЦР-тестирования и отсутствии конкретных данных о производстве токсинов, поскольку в случае с *Clostridium difficile* это может привести к постинфекционному синдрому раздраженного кишечника.

Рак или воспаление

Фекальный кальпротектин

Во время воспаления кальпротектин находится в просвете кишечника в достаточно стабильном состоянии, позволяющем выполнять необходимую диагностическую оценку. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), Великобритания, рекомендует использовать фекальный кальпротектин в качестве показателя при дифференциальной диагностике синдрома раздраженного кишечника и воспалительного заболевания кишечника у взрослых пациентов с недавними симптомами в нижних отделах желудочно-кишечного тракта при отсутствии предполагаемого онкозаболевания. Низкий уровень кальпротектина соответствует низкой вероятности воспалительного заболевания кишечника. По данным NICE, уровень кальпротектина, выше которого наличие воспалительного заболевания кишечника можно предположить с большей вероятностью, соответствует 50 мг/г фекалий. При этом следует помнить, что другие причины его повышения включают колоректальный рак, инфекционный гастроэнтерит и последствия применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Анализ на скрытую кровь/фекальный иммунохимический метод

Многие годы анализ на скрытую кровь в фекалиях использовали при диагностике колоректального рака. Относительно новый, иммунохимический метод, позволяет выявлять гемоглобин в каловых массах и обладает высоким прогностическим значением (0,99) с оптимальным граничным значением (7–10 мг/г фекалий). При надлежащем качестве исследования и клинического суж-

дения использование фекального иммунохимического метода позволяет снизить необходимость в колоноскопии.

Эндоскопическая и гистологическая оценка

Большинство случаев хронической диареи требуют той или иной формы дополнительного эндоскопического исследования. Диагноз «синдром раздраженного кишечника» у пациентов молодого возраста (младше 40 лет) с диареей и прочей типичной симптоматикой функционального расстройства кишечника при отрицательных результатах начального исследования может быть установлен в условиях первичного уровня медико-санитарной помощи. Так, при колоноскопии в ходе скрининга выявляют аденому толстой кишки у бессимптомных пациентов в 14,4–37,5% случаев, в 7–31% – воспалительные заболевания кишечника и микроскопического колита. Илеоскопия еще больше повышает результативность эндоскопического исследования (до 18%), а в комплексе с биопсией позволяет выявить терминальный илеит. Фибросигмокопия – еще один эндоскопический метод, используемый в основном при выявлении микроскопического колита, болезни Крона и язвенного колита. При хронической диарее неясной этиологии многие источники указывают на целесообразность выполнения полномасштабной колоноскопии. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта бывает необходимо при диарее, обусловленной мальабсорбцией.

Визуализирующее исследование тонкого кишечника

Благодаря неинвазивности и доступности в качестве визуализирующего метода в последние десятилетия используют ультразвуковое исследование тонкого кишечника. Этот метод обладает высокой чувствительностью при выявлении терминального илеита, уступая в информативности только компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Недостатки ультразвукового исследования включают трудность обзора всего пищевари-

тельного тракта и высокую зависимость метода от оператора. Поэтому все чаще предпочтение отдается магнитно-резонансному и компьютерно-томографическому сканированию, в рамках которого разработаны специализированные процедуры визуализации тонкой кишки, такие как энтерография и энтероклизис. Выполнение обеих требует дополнительного контрастирования. Анализ фактических данных указывает на то, что в текущее время магнитно-резонансная и компьютерно-томографическая энтерография – наиболее эффективные методы диагностики малых кишечных аномалий у пациентов с хронической диареей, причем магнитно-резонансное сканирование оказывает меньшее лучевое воздействие на организм пациента, чем компьютерно-томографическая визуализация.

Капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия рассматривается либо как метод для выявления малых аномалий в тонком кишечнике, либо дополнительной диагностики после нерезультативного радиологического исследования (магнитно-резонансного или компьютерно-томографического). Однако с учетом неинвазивного характера, хорошей переносимости и одобрения со стороны пациентов данный тип эндоскопии в некоторых клиниках используют в числе первых. Капсульная эндоскопия не рекомендована при сероположительном результате теста на целиакию, поскольку для верификации диагноза необходимо выполнить биопсию двенадцатиперстной кишки. Однако у пациентов, которые не могут или не желают проходить фиброгастроскопию, этот метод поможет выявить атрофию ворсинчатого эпителия.

Энтероскопия

Энтероскопия рассматривается как дополнительный метод (помимо капсульной эндоскопии и пассажа бариевой взвеси) выявления малых аномалий тонкого кишечника, либо оценки состояния тонкого кишечника после нерезультативного радиологического исследования. Ключевой особенностью энтероскопии при оценке воспаления или кровотече-

нии неясной этиологии является неизменно высокая частота ложноотрицательных результатов предшествующей эндоскопии верхних и нижних отделов кишечника, что подтверждает важность адекватной визуализации и биопсии двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Активная энтероскопия имеет определенную ценность для получения биопсийного материала в тощей кишке при определении редких причин диареи, например, циклоспориазе, стронгилоидозе, повышении уровня IgA к тканевой трансглутаминазе.

Хологенная диарея

В текущее время известно, что 1/3 всех пациентов с синдромом раздраженного кишечника, где преобладающим симптомом является диарея, на самом деле имеют хологенную диарею по результатам SeHCAT-тестирования. Этот тип диареи отмечают также при болезни Крона, после холецистэктомии или инфицирования. При отсутствии позитивного ответа на лечение следует искать дополнительные причины (например, избыточный бактериальный рост, панкреатическую недостаточность или микроскопический колит), даже если результат SeHCAT-тестирования был отрицательным. Хологенная диарея также распространена (>50%) в группе пациентов с онкозаболеваниями, перенесшими химио- и лучевую терапию тазовой области.

Микроскопический колит

Микроскопический колит, включающий две формы заболевания – коллагенозный и лимфоцитарный колит, обычно сопровождается хронической водянистой диареей без кровавистого отделяемого при незначительных (или отсутствии) эндоскопических аномалиях. Гистологические признаки этого заболевания отличают его от неспецифического язвенного колита и болезни Крона, но на макроскопическом уровне эти отличия не заметны. Микроскопическое исследование выявляет увеличение числа внутриэпителиальных и ламиналь-

ных лимфоцитов (>20/100 клеток) при обеих формах заболевания и утолщение субэпителиального коллагенового слоя (>10 мкм) при коллагенозном колите.

Общая распространенность микроскопического колита колеблется от 50 до 200 на 100 тыс. населения, причем обе его формы типичны для женщин (коллагенозного – 77%, лимфоцитарного – 68%), а средний возраст начала заболевания – около 60 лет. У пациентов молодого возраста (младше 45 лет) микроскопический колит отмечают приблизительно в 25% случаев. Нередко заболевание сопровождается ночной диареей и недержанием кала; также возможны прочие функциональные расстройства кишечника, включая синдром раздраженного кишечника смешанного типа или с преобладанием запоров. С микроскопическим колитом ассоциированы такие заболевания, как ревматизм, аутоиммунный тиреоидит и целиакия (около 5–7%). Хологеновая диарея (диагностированная на основе SeHCAT) распространена как при коллагенозном (в среднем 41% (37–45%)), так и при лимфоцитарном типе (в среднем 29% (24–34%)) микроскопического колита. Улучшению симптомов может способствовать отмена текущей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами протонной помпы.

Диагноз микроскопического колита устанавливают на основе гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки, для чего обычно необходимо выполнить ряд биопсий. При этом макроскопические результаты колоноскопии могут быть нормальными. Надежного биомаркера для определения микроскопического колита не существует, однако может быть выявлено повышение уровня кальпротектина, предполагающее необходимость дальнейшего колоноскопического исследования. Наличие эффективного лечения (будесонидом) при микроскопическом колите ставит в обязанность задачу его диагностики у пациентов с хронической диареей.

Мальдигестия фруктозы, лактозы и многоатомных спиртов

Мальдигестия ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и многоатомных спиртов является причиной диареи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и других групп пациентов (например, с воспалительным заболеванием кишечника в ремиссии). Диета современного человека довольно часто содержит избыточное количество свободной фруктозы и глюкозы, превышающее абсорбционную способность тонкого кишечника (например, безалкогольные напитки, подслащенные кукурузным сиропом). Таким образом, неусвоенная фруктоза переходит в толстую кишку и ферментируется тем же способом, что и лактоза у пациентов с дефицитом лактазы. Фруктоза, представляющая собой гексозный моносахарид, содержится в пищевых продуктах в двух основных формах – в виде дисахарида с глюкозообразующей сахарозой и в виде длинноцепочечных полимеров – фруктанов. Последние в высокой концентрации присутствуют в продуктах из пшеницы (хлеб, макаронные изделия). Ферментация фруктанов бактериями толстого кишечника является причиной «непереносимости пшеницы» у многих пациентов без целиакии. Аналогично сорбитол и другие неусваиваемые полиолы, используемые в качестве искусственных подсластителей, проходят неизменными в толстый кишечник и при употреблении в больших количествах способны вызывать диарею.

Распространенность обусловленной генетически первичной лактазной недостаточности среди населения Северной Европы составляет 2–15%. Однако мальабсорбция фруктозы или фруктанов не имеет подобного генетического субстрата. У здоровых пациентов употребление 25 г фруктозы может повысить показатель выдыхаемого водорода до 40%, но при этом не будет связано с появлением симптомов. Этот факт вынуждает интерпретировать результаты водородного дыхательного теста с большой осторожностью, а

углеводные нагрузки целесообразно использовать в целях идентификации причины симптомов и прогнозирования результатов лечения. По итогам ряда исследований в настоящее время диагностическая роль водородных дыхательных тестов для оценки непереносимости фруктозы не нашла достаточного обоснования.

Диарея после радиационного облучения

В последние годы наблюдается трехкратное повышение выживаемости пациентов, перенесших радиотерапию при онкозаболеваниях. Соответствующим образом возросло число пациентов с диареей после радиационного облучения. В целом исследование этих пациентов не отличается от такового при других типах диареи, за исключением узких диагностических рекомендаций для оценки поздних эффектов лучевой терапии.

Ускоренный кишечный транзит

Оценка нарушения моторики при ускоренном кишечном транзите усложняется тем, что:

- 1) это состояние имеет многофакторную этиологию;
- 2) используемые тесты ограничены в способности идентифицировать причину симптомов;
- 3) широкая вариабельность индивидуальной реакции исключает возможность определения окончательного диагноза во всех случаях, кроме особо тяжелых.

Детализировать изменения подвижности можно с помощью манометрии кишечника, особенно с использованием технологии высокого разрешения, позволяющей отчетливо визуализировать пропульсивные и ретроградные сокращения, препятствующие и способствующие кишечному транзиту. Аномальные результаты манометрии наблюдают при обструкции и тяжелой нервно-мышечной дисфункции, но они, как правило, не коррелируют с данными патоморфологического исследования биопсийного материала тонкого кишечника. Пациенты с синдромом раздраженного кишечника плохо пе-

реносят подобные вмешательства, а их результаты чаще всего не выявляют никаких аномалий. Поэтому данные методы исследований показаны в случае невозможности установить диагноз по итогам обширного традиционного комплекса оценки и отсутствия ответа на фармакотерапию. В будущем манометрия кишечника может быть заменена неинвазивной магнитно-резонансной томографией.

Оценка мальабсорбции

Мальабсорбция может возникнуть в результате недостаточности желчных кислот, снижения ферментативной активности, нарушения эпителиального транспорта при заболеваниях слизистой оболочки или структурных изменениях (фистулах, хирургической резекции). Как правило, дефицит абсорбции жиров, углеводов, белков, витаминов и минералов при этом состоянии сосуществует, однако эффекты одного из них могут преобладать. К примеру, экзокринная недостаточность поджелудочной железы является наиболее частой причиной тяжелой стеатореи, при которой экскреция фекального жира превышает 13 г/сут. (47 ммоль/сут.). Данная ситуация редко наблюдается при поражении слизистой оболочки или структурных заболеваниях кишечника, хотя более мягкая форма стеатореи является общим симптомом при мальабсорбции. Диагностические подходы включают либо выявление соответствующих соединений в фекалиях, либо определение уровня абсорбции веществ по анализу крови, мочи и других источников. Вариантом последнего является дыхательный тест, основанный на расщеплении и бактериальной ферментации искомого вещества.

Жировая мальабсорбция у взрослых обычно является следствием хронического панкреатита, панкреокарциномы или оперативного вмешательства на поджелудочной железе. Мальдигестия жира при этом может привести к стеаторее и потере массы тела, но может и не иметь клинически очевидных проявлений. Симптомы экзокринной недостаточности поджелудочной железы

обычно развиваются спустя 10–15 лет после первых проявлений хронического панкреатита и характеризуются снижением секреции липазы и других ферментов до <10% нормы. Диагноз прогрессирующего хронического панкреатита у пациентов с диареей часто обосновывается клинической историей и подтверждается при исследовании (ультразвук, функциональные тесты), однако методы диагностики хронического панкреатита в начальной стадии или его легкой формы в настоящее время не разработаны.

Фекальная эластаза

Эластаза, наряду с химотрипсином и трипсином, относится к семейству пищеварительных ферментов, сериновых протеаз, и обладает уникальными свойством к деградации эластина. Определение уровня эластазы стало предпочтительным методом определения функции поджелудочной железы и в значительной степени заменило прочие инвазивные и непрямые тесты. Нормальное содержание фекальной эластазы составляет 200–500 мкг/г; значение 100–200 мкг/г соответствует умеренной недостаточности и <100 мкг/г – тяжелой недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. На результаты теста не влияют одновременное проведение ферментотерапии или диеты, а для его выполнения достаточно единоразового забора материала в объеме 100 мг. Однако следует помнить, что данный метод малопригоден для определения легких форм недостаточности поджелудочной железы и не дает возможности отличить ее от мальабсорбции, не связанной с панкреатической функцией.

Визуализирующие методы исследования поджелудочной железы

Прогрессирующий воспалительный процесс, отмечаемый при хроническом панкреатите, приводит к значительным изменениям в структуре поджелудочной железы. Фокальная сегментарная или диффузная деструкция паренхимы происходит на ранних стадиях, в то время как

структурные изменения, дилатация протока и кальцификация, как правило, происходят на поздних стадиях заболевания. Диагностика на стадии развития значительных морфологических изменений, а также оценка злокачественности выполняются предпочтительно с помощью компьютерной томографии. Чувствительность этого метода на ранних стадиях заболевания уступает магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и эндоскопическому ультразвуковому исследованию. Последний метод, в частности, способен выявить умеренные изменения протоков и паренхиматозные аномалии, не наблюдаемые при компьютерно-томографическом исследовании. К тому же эндоскопическое исследование поджелудочной железы имеет эквивалентную диагностическую точность при выявлении хронического панкреатита на ранней и поздней стадии с тестами прямой секреторной функции поджелудочной железы.

Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике

По сравнению с толстым кишечником, в здоровом состоянии уровень бактериальной колонизации тонкого кишечника не столь высок (порядка 10^4 КОЕ/мл по сравнению с 10^9 – 10^{20} КОЕ/мл соответственно). Ряд исследователей сообщают, что анатомические или функциональные причины аномального ороекального транзита повышают риск диареи и/или мальабсорбции. К таким предрасполагающим факторам относятся сахарный диабет, склеродермия, псевдообструкция кишечника, предшествующие хирургические вмешательства (например, терминальная резекция подвздошной кишки), дивертикулез или стриктуры тонкой кишки. Также есть свидетельства о высокой распространенности избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, связанного с ахлоргидрией у пациентов старческого возраста или в результате применения ингибиторов протонной помпы.

Одним из золотых стандартов выявления избыточного бактери-

ального роста в тонком кишечнике является посев содержимого тонкой кишки. Положительным считается результат присутствия $>10^6$ КОЕ/мл в анаэробных или аэробных условиях, хотя возможны более низкие пороговые значения. Однако иногда избыточный рост энтерококков и колиформных бактерий возможен у явно здоровых людей, не имеющих признаков мальабсорбции.

Фекальное недержание

При фекальном недержании целесообразно направить пациента к специалисту хирургического профиля в том случае, если диарея не является основным тревожащим симптомом. Такие пациенты могут иметь недостаточность сфинктерного комплекса, который проявляется при диарее. Зачастую это люди с когнитивными или поведенческими нарушениями, трудностями в обучении или неврологическими и спинальными заболеваниями. Основной осмотр включает исследование аноректальной реактивности для выявления возможного пролапса прямой кишки.

Постоперационная диарея

Этиология постоперационной диареи обусловлена пилорической дисфункцией, мальабсорбцией желчных кислот, избыточным бактериальным ростом и байпас-редукцией, уменьшающей поглотительную способность кишечника. Операции на верхних отделах пищеварительного тракта могут привести к повреждению или делению блуждающего нерва, сопровождающегося снижением функции желудка. В результате быстрого опорожнения желудка может привести к осмотической диарее и связанному с ней демпинг-синдрому. Такие хирургические вмешательства, как операции по Бильрот-II или гепатикоеюностомия по Ру, могут предрасполагать к застою и чрезмерному бактериальному росту из-за аномальной перистальтики и неэффективного расщепления задерживаемой пищи и ферментов. Такому же риску подвержены пациенты, которым выполнено еюноилеальное шунтирование, терминолатеральный

энтероэнтеральный анастомоз или создание дистального подвздошного мешка Коха. Подобным образом к застою и избыточному бактериальному росту могут приводить стриктуры тонкого кишечника. Иногда похожие нарушения сопровождают болезнь Крона, возникают после лучевой терапии и как вторичные проявления лекарственной терапии.

Малые и обширные резекции кишечника явно снижают его поглотительную способность. В крайних случаях это приводит к развитию синдрома короткого кишечника, который клинически характеризуется хронической диареей, обезвоживанием, аномалиями электролитного баланса и потерей массы тела. Отдельную группу составляют структурные изменения, не связанные с хирургическим вмешательством, такие как фистулы при болезни Крона. Дивертикулы тонкого кишечника, отмечаемые у 1–6% населения, также могут быть причиной избыточного бактериального роста.

Редкие причины хронической диареи

Нейроэндокринные опухоли

Гормональные секретирующие опухоли относятся к одной из наиболее редких причин хронической диареи, развитие которой во многом зависит от типа опухоли (функциональная панкреатическая, гастринома, глюкагонома). Подтверждение диагноза в каждом отдельном случае требует выявления повышенной концентрации соответствующего гормона в сыворотке крови. Поскольку уровень гормона колеблется, анализ необходимо проводить во время эпизода диареи. Следует учесть, что повышению уровня гормонов могут способствовать сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, почечная недостаточность, ревматоидный артрит, пернициозная анемия, атрофический гастрит и массивная терапия ингибиторами протонной помпы. Диарея также является характерным симптомом (до 50% случаев) при карциноидном синдроме, на долю которого приходится 20% нейроэндокринных опухолей средней кишки.

Ложная диарея

Ложная диарея, обусловленная злоупотреблением слабительными средствами, умышленным или неумышленным добавлением в каловые массы воды или мочи, признана относительно распространенным явлением (до 20%). В таких случаях может быть целесообразным проведение повторных анализов, поскольку прием слабительных может быть не постоянным. Установить вероятность злоупотребления слабительными средствами можно с помощью выявления антрахинонов, бисакодила и фенолфталеина в моче, определения уровня магния и фосфатов в кале.

Заключение

Первоначальная оценка пациентов с хронической диареей прежде всего должна направить усилия клинициста на определение необходимости дальнейшего исследования, сосредоточенного на конкретной области – тонком, толстом кишечнике или поджелудочной железе. Этот комплекс диагностических процедур целесообразно выполнить на уровне первичной медико-санитарной помощи. Поскольку большинство случаев хронической диареи обусловлены нарушениями в толстом кишечнике, ее исследование должно быть стратифицировано по возрасту, риску неоплазии и воспаления с учетом высокой распространенности хологенной диареи наряду с целиакией. Нормальные результаты базовых исследований у пациентов с хронической диареей свидетельствуют в пользу благоприятного прогноза заболевания, носящего идиопатический, самоограничивающийся характер, или являющегося ложным. Для данной группы пациентов может быть назначено симптоматическое лечение, а дальнейшие исследования не оправданы.

Список литературы

1. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A. et al. (2018) Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd ed., Gut, 67: 1380–1399.

Подготовил А.В. Гузий

Редакция «Украинского медицинского журнала», 4 (1) (126), VII/VIII 2018 г. www.umj.com.ua

Инфекция *Helicobacter pylori* в Украине. Как повысить эффективность эрадикации?



А.Э. Дорофеев¹, Н.Н. Руденко²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Инфекция *Helicobacter pylori* (Hр) остается одной из самых распространенных в нашей стране. До 80% взрослых инфицированы этой бактерией. Известно, что данная инфекция может проявляться в очень широком диапазоне – от бессимптомного носительства до рака желудка. К сожалению, в Украине инфицирование происходит в достаточно раннем возрасте, из-за чего пациенты успевают дожить до одного из самых неблагоприятных проявлений хеликобактериоза – рака желудка. Целью работы было изучение эффективности антихеликобактерной терапии первой линии, включающей ингибиторы протонной помпы (ИПП), кларитромицин, амоксициллин с добавлением коллоидного субцитрата висмута у больных с высоким риском развития устойчивости к кларитромицину. Предварительно мы проанализировали данные последних четырех лет. Оценивали эффективность стандартной трехкомпонентной эрадикационной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин) у больных, принимавших в предшествующие 3 месяца любые макролиды. Таких пациентов было 59. Устранение инфекции было достигнуто у 41 из них, т.е. у 69,5%, что явно недостаточно эффективно. Затем среди вновь обращающихся больных мы выявили 27 человек (8 с пептической язвой и 19 с функциональной диспепсией), принимавших макролиды на протяжении предшествующих трех месяцев, т.е. относящихся к группе повышенного риска развития резистентности к кларитромицину. У всех этих пациентов наличие *Helicobacter pylori* подтверждалось ¹³C-уреазным дыхательным тестом (IRIS) и/или быстрым уреазным тестом, проводившимся во время эндоскопии. В группе больных высокого риска резистентности к кларитромицину добавление к стандартной трехкомпонентной терапии коллоидного субцитрата висмута привело к увеличению эффективности эрадикации на 22,1% (с 69,5 до 92,6). Четырехкомпонентные висмут-содержащие схемы первой линии эрадикации Hр показали свою высокую эффективность (более 90%) во всех регионах Украины. Таким образом, выделение группы пациентов с высоким риском устойчивости к кларитромицину позволяет дифференцированно подходить к выбору стартовой антихеликобактерной терапии. У людей с предшествующим лечением макролидами добавление к стандартной трехкомпонентной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин) коллоидного субцитрата висмута позволяет более чем на 22% увеличить эффективность эрадикации Hр.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эффективность эрадикации.

Helicobacter pylori (Hр) infection is currently one of the most common in our country. Up to 80% of adults are infected with this bacterium. It is known that this infection can manifest itself in a very wide range – from asymptomatic carriage to gastric cancer. Unfortunately, in Ukraine infection occurs at a fairly early age, because of which patients manage to survive to one of the most unfavorable manifestations of helicobacteriosis – gastric cancer. The purpose of the study was to investigate the effectiveness of the first line anti-*Helicobacter* therapy, including proton pump inhibitors (PPI), clarithromycin, amoxicillin, with the addition of colloidal bismuth subcitrate in patients at high risk of clarithromycin resistance. Previously, we analyzed the data of the last 4 years. The effectiveness of standard triple eradication therapy (PPI, amoxicillin, clarithromycin) was evaluated in patients taking any macrolides in the preceding 3 months. There were 59 such patients. Elimination of infection was achieved in 41 of them, i.e. in 69,5%, which is clearly insufficiently effective. Then, among the newly treated patients, we identified 27 people (8 with peptic ulcer and 19 with functional dyspepsia) who took macrolides during the previous three months, i.e. those at increased risk of clarithromycin resistance. In all these patients, the presence of *Helicobacter pylori* was confirmed by a ¹³C-urease respiratory test (IRIS) and/or a rapid urease test conducted during endoscopy. In the group of patients at high risk of clarithromycin resistance, addition of colloidal bismuth subcitrate to the standard triple therapy resulted in an increase of eradication efficiency by 22,1%

(from 69,5 to 92,6%). First line bismuth-containing quadruple schemes of *Hp* eradication showed their high efficiency (more than 90%) in all regions of Ukraine. Thus, the isolation of a group of patients at high risk of clarithromycin resistance allows for a differentiated approach to the choice of initial anti-*Helicobacter* therapy. In people with prior treatment using macrolides, addition of colloidal bismuth subcitrate to standard triple therapy (PPI, amoxicillin, clarithromycin) allows to increase the eradication efficiency of *Hp* by more than 22%.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication efficiency.

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта важное место занимает патология, ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*). По сути являясь инфекционным заболеванием, она традиционно лечится гастроэнтерологами и врачами общей практики. Поэтому для повышения качества диагностики и лечения такой патологии на протяжении двух последних десятилетий уже в пятый раз выходят международные рекомендации – Мaastricht V/ Florence Consensus Report опубликована в 2017 году в журнале «Gut» (Malfertheiner P. et al., 2017). Подробный анализ этого консенсуса дан в статье Ю.М. Степанова и И.Я. Будзак (2018). Хорошо известно, что распространенность *Hp*-инфекции значительно различается в экономически развитых и развивающихся странах (Hooi J.K.Y. et al., 2017). Для нашей страны характерен тип инфицирования, присущий развивающейся стране, – начало в достаточно раннем детском возрасте и очень широкая распространенность у взрослых, доходящая до 80% (Наказ, 2012). Еще одной особенностью нашего «национального» *Hp* является выраженный канцерогенный потенциал, что сопровождается высокой заболеваемостью раком желудка (РЖ).

Известна тесная корреляция между инфицированностью *Hp* и некардиальным РЖ (Venneman K. et al., 2018). В 2016 году в Украине более 8 тыс. человек заболели РЖ и почти 60% из них умерли в течение первого года. Для нашей страны характерно достаточно позднее выявление РЖ (при профосмотре он был найден только у 8% больных), поэтому 56% пациентов получали только симптоматическое лечение (Колесник О.О., 2018). Становится понятным, что весьма актуальной проблемой для Украины является не только раннее

выявление РЖ, но и его первичная профилактика. Одним из самых перспективных способов такой профилактики служит своевременная борьба с *Hp* (Malfertheiner P. et al., 2017). В настоящее время доказано, что эрадикация *Hp* приводит к достоверному снижению заболеваемости РЖ как при первичной, так и при вторичной его профилактике (Lee Y.C. et al., 2016; Choi I.J. et al., 2018). Следует помнить, что *Hp*-ассоциированный канцерогенез – процесс длительный и многоэтапный, поэтому своевременное устранение инфекции способно значительно уменьшить частоту развития РЖ. Существует своеобразная «точка невозврата» (по-видимому, это стадия дисплазии либо выраженной метаплазии), при достижении которой даже полное устранение *Hp* уже не в состоянии остановить канцерогенез (Cheung K.S., Leung W.K., 2018). Поэтому для канцеропревенции следует проводить эрадикацию *Hp* еще на стадии атрофического гастрита (Malfertheiner P. et al., 2017).

Однако одной канцеропревенцией показания к эрадикации *Hp* не ограничиваются. Хорошо известно, что устранение *Hp* приводит к ускорению заживления и предупреждению рецидивов при пептической гастродуоденальной язве. Для профилактики ulcerации и кровотечений целесообразно устранять *Hp*-инфекцию перед назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или «кардиальных» доз ацетилсалициловой кислоты, особенно при высоком риске изъязвления (Malfertheiner P. et al., 2017). К сожалению, в нашей стране большинство кардиологов, ревматологов и неврологов для этой цели в лучшем случае назначают антисекреторные препараты, а антихеликобактерное лечение проводят лишь единицы. Еще одним показанием к эрадикации *Hp* является наличие симптомов диспепсии.

В настоящее время доказано, что исчезновение диспептических симптомов после успешного устранения инфекции *Hp* является основанием для выставления диагноза диспепсии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (Sugano K. et al., 2015). И хотя, по нашим данным, в Украине симптоматика прекращается только у четверти подобных больных, успешная эрадикация в качестве «бонуса» также уменьшает риск развития пептической язвы и РЖ (Дорофеев А.Э. и соавт., 2014; El-Serag H.B. et al., 2018). Еще одной группой пациентов, требующих эрадикации, являются больные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), нуждающиеся в длительной антисекреторной терапии. Известно, что *Hp* в таких случаях увеличивает риск развития атрофического гастрита с последующим запуском каскада канцерогенеза. Реже к устранению *Hp*-инфекции приходится прибегать при МАЛТоме желудка и таких заболеваниях, как железодефицитная анемия, дефицит витамина В₁₂ и тромбоцитопеническая пурпура (Malfertheiner P. et al., 2017).

Лечение *Hp*-инфекции должно носить максимально персонализированный характер и учитывать, как региональные особенности резистентности возбудителя, так и индивидуальный опыт применения антибактериальных препаратов на протяжении предшествующего года (El-Serag H.B. et al., 2018). В идеале также следует обращать внимание на этническую принадлежность, от которой зависит распространенность полиморфизма гена цитохрома P450 – CYP2C19, влияющего на скорость печеночного метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП). В недавно опубликованном Хьюстонском консенсусе по диагностике *Hp* подчеркивается, что в настоящее время вполне возможен подбор антихеликобактерной терапии, обеспечивающий более чем

95% эффективность эрадикации. Там же отмечается, что для подтверждения эрадикации следует использовать ^{13}C -уреазный дыхательный тест, определение антигена *Hp* в фекалиях, а в случае проведения эндоскопии – морфологическую диагностику (El-Serag H.B. et al., 2018). Другие, не ^{13}C дыхательные тесты, к сожалению, широко применяемые в нашей стране, неинформативны.

Во всем мире актуальна проблема резистентности *Hp* к антибактериальным препаратам. По данным WHO Pathogens Priority List Working Group, инфекция *Helicobacter pylori* является проблемой мирового масштаба и отличается широкой распространенностью штаммов, резистентных к антибиотикам (Taccaroni E. et al., 2018). Так, в Италии резистентность к кларитромицину достигает 35,9%, к метронидазолу – 40,2%, левофлоксацину – 29,3%. Интересно отметить, что на протяжении последних 3 лет наблюдается стабилизация этих показателей и прекращение нарастания резистентности (Fiorini G. et al., 2018). Эти данные достаточно важны и для Украины, так как наши соотечественники, достаточно часто работающие в Италии, оказываются инфицированы подобными резистентными штаммами. В то же время в соседней с Италией Словении резистентность *Hp* к кларитромицину меньше 15%, поэтому в этой стране 7-дневные 3-компонентные схемы, содержащие кларитромицин, сохраняют высокую (более 85%) эффективность (Terpes V. et al., 2017).

Распространенность резистентных штаммов *Hp* в нашей стране мало изучена, поэтому часто приходится ориентироваться на исследования у ближайших соседей. В небольшом польском исследовании найдена высокая распространенность *Hp*, устойчивой к метронидазолу, – 56,7%, кларитромицину – 55,2%, левофлоксацину – 5,9%. Одновременная устойчивость к двум препаратам выявлялась у 39,2% больных (Ferenc S. et al., 2017). В более ранней работе отмечалась меньшая распространенность резистентности к кларитромицину – 15,4%, при близкой частоте устойчи-

вости к метронидазолу – 41,7% (Iwanczak B. et al., 2014). В обоих исследованиях практически отсутствовали штаммы *Hp*, резистентные к амоксицилину и тетрациклину. В соседней с нами России стабильно высокая резистентность к метронидазолу составляет 55–85%, устойчивость к левофлоксацину достигает 27%. При этом резистентность к кларитромицину превысила критический уровень только в некоторых мегаполисах (Санкт-Петербург, Москва, Уфа). В этой стране также отсутствует клинически значимая резистентность *Hp* к амоксицилину и тетрациклину (Маев И.В. и соавт., 2014; Симаненков В.И. и соавт., 2015). В граничащей с Украиной Ростовской области резистентность к кларитромицину составляет 8%, к метронидазолу – 38% (Березняк Е.А. и соавт., 2011). По данным мультицентрового регистра, в России для эрадикации *Hp* чаще использовались 10-дневные схемы эрадикации со средней эффективностью 82,6% (Бордин Д.С. и соавт., 2016).

Каковы же методы лечения *Hp*-инфекции в регионах с высокой распространенностью резистентных штаммов микроорганизма? Оптимальным вариантом подбора антибактериальной терапии в странах с такими штаммами является предварительное определение мутаций генов микроорганизма, обеспечивающих резистентность к кларитромицину и фторхинолонам. Такой подход даже при семидневном режиме лечения обеспечил более чем 90% эрадикацию резистентных штаммов *Hp* (Papastergiou V. et al., 2018). Однако в настоящее время в нашей стране о таком подходе приходится только мечтать.

Одним из предложенных способов преодоления резистентности *Hp* к метронидазолу может быть увеличение его суточной дозы более 1,5 г, что позволяет повысить эффективность эрадикации на 25% (Ji Y., Lu H., 2018). К сожалению, в популяции с широкой распространенностью резистентности к метронидазолу (74%), кларитромицину (24%) и к обоим препаратам (18%) тройная терапия (эзомепразол, кларитромицин и метронидазол 1,6 г/

сут.) оказалась недостаточно эффективной – всего 67,7%. Только добавление висмута (суточная доза 480 мг) позволило повысить уровень эрадикации до 90,3%. Отмечается, что частота побочных эффектов при добавлении препаратов висмута не увеличивалась (Long X. et al., 2018). Еще одним методом лечения пациентов, инфицированных *Hp*, резистентными к метронидазолу, является замена последнего на фуразолидон. По данным мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых исследований, такая замена увеличивает эффективность эрадикации на 10%, и в 4-компонентных схемах с висмутом она достигает 92,9%. Однако использование фуразолидона сопровождается увеличением числа побочных эффектов – в первую очередь тошноты и рвоты (Zhuge L. et al., 2018).

В ситуации с высокой распространенностью резистентности к кларитромицину существует достаточно простой способ выявления подгруппы таких пациентов. В испанском исследовании у людей, получавших макролиды в течение предшествующего года, эффективность тройной терапии с включением кларитромицина составляла 60%, а у не получавших – более 90% (Muñoz-Gómez P. et al., 2018). В нашем исследовании учитывался прием макролидов на протяжении предшествующих 3 месяцев. По-видимому, именно более коротким интервалом объясняется меньшая эффективность 3-компонентной терапии (85%), полученная нами, по сравнению с испанским исследованием – 90% (Дорофеев А.Э. и соавт., 2016).

Одной из причин недостаточной эффективности антибиотиков в устранении *Hp* является способность бактерии образовывать биопленку, расположенную в глубине желудочных желез. Поэтому *Hp* оказывается защищенным от антибиотиков и воздействия иммунной системы белково-гликопротеиновым матриксом такой пленки. Для преодоления подобного типа резистентности предложено воздействовать на биопленку с помощью муколитиков или препаратов висмута

(Hathroubi S. et al., 2018). В настоящее время показано, что комплексные соединения висмута, особенно в сочетании с антибиотиками, способны разрушать биопленку, образуемую некоторыми микроорганизмами, и повышать их чувствительность к антибиотикам (Varposhti M. et al., 2014).

С чего же на практике следует начинать антихеликобактерную терапию? В итальянском обзоре в странах с низкой распространенностью резистентности к кларитромицину рекомендуется использование стандартной 3-компонентной терапии первой линии (ИППП + кларитромицин + амоксициллин) продолжительностью 10–14 дней. В ситуации высокой региональной резистентности к кларитромицину (>15%) или при предшествующем использовании кларитромицина начинать лечение лучше с 4-компонентной терапии, включающей ИППП, висмут, тетрациклин и метронидазол. В качестве терапии второй линии целесообразно использовать 4-компонентную терапию с обязательным включением солей висмута. Альтернативой может быть 3-компонентная схема, содержащая левофлоксацин, либо индивидуально подобранная терапия с определением чувствительности *Нр* к антибиотикам. При отсутствии возможности определить резистентность *Нр* в качестве терапии третьей линии можно использовать схемы, содержащие рифабутин и фуразолидон. Также надо помнить, что продолжительность лечения не должна быть меньше 10 дней (Yuan Y. et al., 2013). Отмечается, что последовательная терапия оказалась менее эффективной, чем сопутствующая (Wang Y. et al., 2018). Следует подчеркнуть, что 10-дневное использование у итальянских пациентов, инфицированных мультирезистентными штаммами *Нр* (73% одновременно резистентных к метронидазолу, кларитромицину и левофлоксацину), препарата висмута в сочетании с эзомепразолом, тетрациклином и метронидазолом позволило добиться удовлетворительного уровня эрадикации – 81% (Fiorini G. et al., 2017). У пациентов с ускоренным метабо-

лизмом ИППП, большинство которых относятся к этническим европейцам, рекомендовано удваивать дозу ИППП и/или назначать ИППП с другим путем метаболизма (рабепразол или эзомепразол) (Malfertheiner P. et al., 2017). Также возможна замена ИППП на калий-конкурентный блокатор секреции соляной кислоты – вонопразан (Pellicano R. et al., 2018). В случае аллергии к бета-лактамам амоксициллин в терапии первой линии можно заменить на высокую (более 1,5 г) суточную дозу метронидазола либо на нитрофураны. Еще одним из методов, позволяющих повысить эффективность эрадикационной терапии, может быть одновременное использование некоторых штаммов пробиотических микроорганизмов. В настоящее время достаточно хорошо изучена роль *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* и *Saccharomyces boulardii* в эрадикационных схемах. Показано, что они увеличивают частоту эрадикации на 17% и вдвое уменьшают число побочных эффектов антибиотиков (Wang F. et al., 2017; Goderska K. et al., 2018). В мета-анализе 16 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что добавление пробиотика к висмутосодержащей 4-компонентной терапии увеличивает частоту достижения эрадикации с 80,4 до 90,8% (Si X.B. et al., 2017).

Как видно из приведенных данных, в странах с широкой распространенностью антибиотикорезистентных штаммов *Нр* чаще всего для его эрадикации используют препараты висмута, среди которых предпочтение отдается коллоидному субцитрату висмута. Чем же объясняется такое предпочтение? Только в форме коллоидного субцитрата висмут оказался растворим в воде и смог обеспечить разрушение микроорганизма. Подробнее это описывается в статье М.Р. Доре et al. (2016). Также подчеркивается, что имеются различия в эффективности висмутосодержащей терапии между странами Азии и Европы, а также в группах с высокой и низкой распространенностью антибиотикорезистентных штаммов. Делается вывод, что добавление коллоидного

субцитрата висмута к стандартной 3-компонентной терапии увеличивает эффективность эрадикации на 30–40%, особенно при наличии резистентных штаммов. В то же время у «быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов» ИППП, часто встречающихся в европейских странах, может потребоваться дополнительная кислотосупрессия. Считается, что среди пациентов с неудачей первой и второй линии эрадикационной терапии могут накапливаться именно такие «метаболизаторы» (Dore M.P. et al., 2016). Важным преимуществом висмутосодержащей терапии второй линии является ее высокая эффективность в эрадикации даже мультирезистентных штаммов *Нр*. Именно благодаря такой эффективности оказалось возможным назначение лечения без определения чувствительности бактерии к антибиотику, что особенно актуально для нашей страны (Malfertheiner P. et al., 2017).

Эффективность висмутосодержащих схем антихеликобактерной терапии в Украине изучалась рядом ученых. По данным Ю.М. Степанова и соавт. (2016), при использовании 10-дневной четырехкомпонентной схемы (висмута субцитрат, амоксициллин, кларитромицин, ИППП) в качестве терапии первой линии эрадикация была достигнута в 94,3% случаев. По нашим данным, использование 4-компонентной терапии первой линии, содержащей коллоидный субцитрат висмута, позволило после 10 дней лечения добиться эрадикации почти у 93% больных, причем даже у пациентов с предшествующим применением макролидов (Дорофеев А.Э. и соавт., 2016). В качестве терапии второй линии целесообразно использовать 4-компонентную висмутосодержащую схему эрадикации (включающую ИППП, амоксициллин, субцитрат висмута и нитрофураны) длительностью не менее 14 дней (Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al., 2017).

Также следует заметить, что в Украине и соседних странах практически отсутствуют штаммы *Нр*, резистентные к амоксициллину и тетрациклину. К сожалению, в нашей стране зарегистрированы только 100-миллиграммовые таблетки

тетрациклина. Поэтому для достижения целевой суточной дозы приходится принимать большое количество лекарственных средств, что доставляет неудобство пациенту и значительно снижает приверженность к лечению. Распространенность резистентности *Hp* к левофлоксацину в нашей стране мало изучена.

Еще одним, по нашему мнению, важным компонентом эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции являются пробиотики. Основываясь на нашем многолетнем опыте и данных из других регионов Украины, можно рекомендовать использование штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* и *Saccharomyces boulardii* параллельно с антибактериальными препаратами (Дорофеев А.Э. и соавт., 2012; Бондаренко А.О., Агибалов А.Н., 2018).

Выводы

1. В Украине широко распространена инфекция *Helicobacter pylori*. Инфицирование наступает в достаточно

раннем возрасте и может приводить к развитию рака желудка.

2. Резистентность *Hp* к антибиотикам в нашей стране имеет региональные особенности, что необходимо учитывать при назначении лечения.
3. По данным Dore M.P. et al. (2016), добавление коллоидного субцитрата висмута к стандартной 3-компонентной терапии увеличивает эффективность эрадикации на 30–40%, особенно при наличии резистентных штаммов.
4. В качестве терапии первой линии в регионах с высокой распространенностью резистентности к кларитромицину (или пациентам с предшествующим приемом макролидов) следует назначать 4-компонентную схему с обязательным включением коллоидного субцитрата висмута. У остальных больных возможно использование стандартной 3-компонент-

ной терапии длительностью 10–14 дней.

5. В качестве терапии второй линии целесообразно использовать 4-компонентную висмутосодержащую схему эрадикации (включающую ИПП, амоксициллин, субцитрат висмута и нитрофураны) длительностью не менее 14 дней.
6. Для повышения приверженности к лечению и уменьшения побочных эффектов следует назначать пробиотики.
7. Контроль эффективности эрадикации следует проводить не ранее чем через 4 недели после окончания антибактериальной терапии и через 2 недели после приема ИПП.
8. Для контроля следует применять только методы с доказанной информативностью (¹³C-уреазный дыхательный тест или стул-тест с использованием моноклональных антител).

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Березняк Е.А., Игнатов В.Н., Карпова И.О., Терентьев А.Н. Антибиотикорезистентность штаммов *Helicobacter pylori*, циркулирующих в Ростовской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011; 6 (1): 66–70.
2. Бондаренко О.А., Агибалов А.Н. Маастрихтский консенсус V: персонифицированный подход к эрадикационной терапии с учетом региональных особенностей Украины // Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія». – 2018; №1 (47): 39–40.
3. Бордин Д.С., Янова О.В., Абдулхаков В.В. и соавт. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты российских центров // Терапевт. архив. – 2016; 88 (2): 33–38.
4. Дорофеев А.Э., Агибалов А.Н., Руденко Н.Н. и соавт. Аспекты диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины // Сучасна гастроентерол. – 2012; 6 (68): 22–26.
5. Дорофеев А.Э., Агибалов А.Н., Руденко Н.Н. и соавт. Функциональная диспепсия и хеликобактерная инфекция: практические аспекты ведения больного // Здоров'я України. Гастроентерологія. – 2014; №3: 19–20.
6. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Ткач С.М., Сибилев А.В. Лечение хеликобактер-ассоциированных заболеваний в Украине, место препарата коллоидного висмута субцитрата в комплексной терапии таких больных // Гастроентерологія. – 2015; №4 (58): 15–20.
7. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Сибилев А.В. Коллоидный субцитрат висмута в лечении хеликобактерной инфекции // Гастроентерологія. – 2016; №1 (59): 25–29.
8. Колесник О.О. Рак в Україні, 2016–2017 // Бюл. нац. канцер-реєстру Укр. – 2018; 19: 24–25.
9. Маев В.И., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и соавт. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов // Леч. врач. – 2014; №2.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 №600. Ведення диспепсії у дорослих. – К., 2012.
11. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // Леч. врач. – 2015; №4.
12. Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М. Роль висмуту в лікуванні гастродуоденальної патології (огляд літератури та власні дослідження) // Гастроентерологія. – 2016; №3 (61): 9–16.
13. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений // Новости медицины и фармации. Гастроентерологія. Проктологія. – 2018; 644: 39–47.
14. Фадеенко Г.Д. Антихеликобактерная терапия в Украине: результаты исследований // Здоров'я України. Тематичний

- номер «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология». – 2016; 2 (40): 4.
15. Cheung K.S., Leung W.K. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori* // World J. Gastrointest. Oncol. – 2018 May 15; 10 (5): 115–123.
 16. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I. et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer // N. Engl. J. Med. – 2018 Mar 22; 378 (12): 1085–1095.
 17. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy // Gut. – 2016 May; 65 (5): 870–8.
 18. El-Serag H.B., Kao J.Y., Kanwal F. et al. Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018 Mar 17. pii: S1542–3565. [Epub ahead of print].
 19. Ferenc S., Gnus J., Kościelna M. et al. High antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* and its effect on tailored and empiric eradication of the organism in Lower Silesia, Poland // Helicobacter. – 2017 Apr; 22 (2). doi: 10.1111/hel.12365.
 20. Fiorini G., Saracino I.M., Zullo A. et al. Rescue therapy with bismuth quadruple regimen in patients with *Helicobacter pylori*-resistant strains // Helicobacter. – 2017 Dec; 22 (6). doi: 10.1111/hel.
 21. Fiorini G., Zullo A., Saracino I.M. et al. Antibiotic resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains isolated in Italy during 2010–2016 // Scand. J. Gastroenterol. – 2018 Apr 24: 1–4. [Epub ahead of print].
 22. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2018 Jan; 102 (1): 1–7.
 23. Hathroubi S., Servetas S.L., Windham I. et al. *Helicobacter pylori* Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2018 May 9; 82 (2).
 24. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // Gastroenterology. – 2017 Aug; 153 (2): 420–429.
 25. Iwanczak B., Laszewicz W., Iwanczak F. et al. Genotypic and clinical differences of seropositive *Helicobacter pylori* children and adults in the Polish population // J. Physiol. Pharmacol. – 2014 Dec; 65 (6): 801–7.
 26. Ji Y., Lu H. Meta-analysis: High-dose vs. low-dose metronidazole-containing therapies for *Helicobacter pylori* eradication treatment // PLoS One. – 2018 Jan 25; 13 (1): e0189888.
 27. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K. et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis // Gastroenterology. – 2016 May; 150 (5): 1113–1124.
 28. Long X., Chen Q., Yu L. et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple *Helicobacter pylori* therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance // Helicobacter. – 2018 Apr 25: e12485. [Epub ahead of print].
 29. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017 Jan; 66 (1): 6–30.
 30. Muñoz-Gómez P., Jordán-Castro J.A. et al. Macrolide use in the previous years is associated with failure to eradicate *Helicobacter pylori* with clarithromycin-containing regimens // Helicobacter. – 2018 Feb; 23 (1). doi: 10.1111.
 31. Papastergiou V., Mathou N., Licousi S. et al. Seven-day genotypic resistance-guided triple *Helicobacter pylori* eradication therapy can be highly effective // Ann. Gastroenterol. – 2018 Mar-Apr; 31 (2): 198–204.
 32. Pellicano R., Zagari R.M., Zhang S. et al. Pharmacological considerations and step-by-step proposal for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the year 2018 // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2018 Mar 30. [Epub ahead of print].
 33. Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of *Helicobacter pylori* // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2017 Oct 1; 56 (10): 752–759.
 34. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015; 64: 1353–67.
 35. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // Lancet Infect. Dis. – 2018 Mar; 18 (3): 318–327.
 36. Tepes B., Kastelic M., Vujasinovic M. et al. *Helicobacter pylori* Treatment Results in Slovenia in the Period 2013–2015 as a Part of European Registry on *Helicobacter pylori* Management // Radiol. Oncol. – 2017 Dec 7; 52 (1): 1–6.
 37. Varposhti M., Abdi Ali A., Mohammadi P. Synergistic Effects of Bismuth Thiols and Various Antibiotics Against *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm // Jundishapur J. Microbiol. – 2014 Mar; 7 (3): e9142.
 38. Venneman K., Huybrechts I., Gunter M.J. et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review // Helicobacter. – 2018 Apr 10: e12483. [Epub ahead of print].
 39. Wang F., Feng J., Chen P. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2017 Sep; 41 (4): 466–475.
 40. Wang Y., Zhao R., Wang B. et al. Sequential versus concomitant therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review and meta-analysis // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2018 Jan; 74 (1): 1–13.
 41. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013 Dec 11; (12): CD008337.
 42. Zhuge L., Wang Y., Wu S. et al. Furazolidone treatment for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis // Helicobacter. – 2018 Apr; 23 (2): e12468.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Де-Нол®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – висмута трикалия дицитрат 304,6 мг, в пересчете на висмута оксид Bi_2O_3 120 мг вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, повидон К30, калия полиакрилат, макрогол 6000, магния стеарат состав оболочки: опадри OY-S-7366 (гипромеллоза 5 мПа с, макрогол 6000)

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой кремово-белого цвета, с надписью «fbg 152», выдавленной на одной стороне, и графическим рисунком в виде квадрата с прерывистыми сторонами и закругленными углами, выдавленным на другой, без запаха или с легким запахом аммиака.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса (GORD). Висмута трикалия дицитрат. Код АТХ A02BX05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. Де-Нол® является поверхностно-активным агентом, ничтожно малые количества висмута, производные субцитрата висмута, абсорбируются в ходе лечения (менее 0,2% дозы). **Распределение**

Висмут главным образом откладывается в почках, остальные органы также содержат следы висмута.

Биотрансформация. Де-Нол® откладывается в желудке в нерастворимые комплексные соединения висмута, возможно в оксихлорид висмута и цитрат висмута.

Выделение. Основная часть висмута, принимаемого внутрь, выводится с калом. Клиренс мочи при небольшом количестве абсорбированного висмута составляет приблизительно 50 мл/мин. Однако, большая часть абсорбированного висмута выводится в период полураспада, составляющий 5–11 дней.

Фармакодинамика

Де-Нол® – противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Обладает также противовоспалительным и вяжущим действием. В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуются хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивая синтез простагландинов E, образование

слизи и секрецию гидрокарбоната, стимулирует активность цитопротекторных механизмов, повышает устойчивость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к воздействию пепсина, соляной кислоты, ферментов и солей желчных кислот. Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Снижает активность пепсина и пепсиногена.

Показания к применению

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Helicobacter pylori*

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым Де-Нол® назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 минут до приема пищи и на ночь или по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи. Максимальная разовая доза 240 мг, максимальная суточная 480 мг.

Таблетки следует принимать за 30 мин. до еды и запивать небольшим количеством воды.

Продолжительность курса лечения 4–8 недель. В течение следующих 8-ми недель не следует применять препараты, содержащие висмут. Для эрадикации *Helicobacter pylori* целесообразно применение Де-Нола® в комбинации с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингибиторами протонной помпы, так называемая квадротерапия.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута, однако его можно легко отличить от мелены

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- тошнота, рвота, запор, диарея
- аллергические реакции: умеренные аллергические кожные реакции

Очень редко ($< 1/10000$), неизвестно

- анафилактические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- тяжелое нарушение функции почек
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

В течение получаса после приема Де-Нола® не рекомендуется применение внутрь других лекарственных средств, а также прием пищи и жидкости, в частности, антацидов, молока, фруктов и фруктовых соков. Это связано с тем, что они при одновременном приеме внутрь могут оказывать влияние на эффективность Де-Нола®. Де-Нол® уменьшает всасывание тетрациклина.

Особые указания

Длительный прием соединений висмута в высоких дозах не рекомендуется, поскольку были случаи развития обратимой энцефалопатии.

Риск развития обратимой энцефалопатии, яв-

ляется минимальным, при условии применения препарата Де-Нол® в рекомендованных дозах. Не рекомендуется применять препарат в комбинации с другими висмутсодержащими лекарственными средствами.

При применении Де-Нола® возможно окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута. Иногда отмечается потемнение языка.

Не рекомендуется детям до 18 лет.

Не рекомендуется во время терапии прием алкоголя.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: диспепсия, сыпь, воспаление слизистой оболочки рта, характерное потемнение в виде голубых линий на деснах, нарушение функции почек.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием активированного угля, солевых слабительных средств. Показан контроль функции почек, концентрации висмута в крови и моче. В дальнейшем проводят симптоматическую терапию. При нарушении функции почек, сопровождающихся высоким уровнем висмута в плазме крови, можно ввести комплексообразователи – димеркаптоянтарную и димеркаптопропан-сульфоновую кислоты. При тяжелой почечной недостаточности показан гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой ламинированной.

По 7 или 14 упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Наименование и страна

организации-производителя

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна

организации-упаковщика

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна владельца

регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

10.21518/2079-701X-2018-3-15-17

Функциональная диспепсия в практике врача-терапевта



С.А. Баранов – к.м.н., В.М. Нечаев – к.м.н.
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Функциональная диспепсия есть распространенный синдром, проявлениями которого могут быть боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающиеся в течение последних 3 месяцев, возникшие не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и которые нельзя объяснить органическими заболеваниями. В соответствии с Римскими диагностическими критериями IV пересмотра диагноз «функциональная диспепсия» ставится методом исключения с органическими заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Традиционно и вполне обоснованно считается, что функциональная диспепсия относится к группе психосоматических заболеваний, однако в ее патогенезе большая роль отводится местным моторным нарушениям (антродуоденальная дискоординация вследствие дисбаланса кишечных нейромедиаторов и гастроинтестинальных гормонов), а также бихевиоральным факторам (пищевой стереотип, алкоголь и табакокурение) и хроническому поражению интрамуральных нервных сплетений пищеварительного тракта токсинами патологической кишечной микрофлоры. Функциональная диспепсия значительно снижает качество жизни пациентов, что требует своевременного ее выявления и лечения.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, психосоматические расстройства, двигательные нарушения.

S.A. Baranov – PhD in medicine, V.M. Nechaev – PhD in medicine
Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Health-care of the Russian Federation, Moscow

Functional dyspepsia in practice of the doctor-therapist

Functional dyspepsia (FD) is the widespread syndrome the pain or sensation of a burning sensation in epigastriums, feeling of early saturation and overflow in an anticardium can be which implications, becoming perceptible during last 3 months which have arisen not less than 6 months prior to statement of the diagnosis and which it is impossible to explain organic diseases. According to the Roman diagnostic criteria of IV revision, diagnosis FD is put by process of elimination with organic diseases of the top department of a gastroenteric tract (a peptic ulcer, a chronic gastritis, gastroesophageal reflux illness). Traditionally and quite soundly it is considered that FD concerns group of psychosomatic diseases, however in its pathogenesis the big role is taken away to local motor disturbances (an antroduodenal dyscoordination owing to a disbalance of intestinal neuromediators and gastrointestinal hormones), and also to behavior factors (an alimentary stereotype, alcohol and a tobacco smoking) and to a chronic lesion of intramural nervous plexuses of a digestive tube by toxins of a pathological intestinal microflora. FD considerably reduces quality of life of patients that demands its timely revealing and treatment.

Keywords: functional dyspepsia, psychosomatic disorders, impellent disturbances.

Функциональная диспепсия (ФД) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в практике врача-терапевта. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, диспепсия выявляется у 5–40% населения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачам общей практики [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 60 лет заболеваемость различными функциональными расстройствами пищеварительной системы возросла в 24 раза. Однако в России, в отличие от других стран, диагноз ФД ставится достаточно редко, традиционно фигурирует диагноз хронического гастрита.

В настоящее время в большинстве европейских стран хронический гастрит используется как морфологический термин, характеризующий качественные изменения слизистой оболочки желудка. Клинические симптомы рассматриваются как проявление функциональных расстройств, не связанных с морфологическими изменениями, т.е. с хроническим гастритом.

ФД можно определить как комплекс клинических симптомов, включающих в себя боль или ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области, отмечающихся в течение последних 3 месяцев и возникших не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [4].

Согласно последним Римским критериям IV пересмотра, в зависимости от преобладания у больных тех или иных симптомов выделяют 2 варианта ФД:

- 1) синдром боли в эпигастриальной области (прежнее название – язвенноподобный вариант);
- 2) постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

При первом варианте ФД в клинике ведущими являются боль или чувство жжения в эпигастриальной области, возникающие после приема пищи или натошак и отмечающиеся у больного не реже чем один раз в неделю.

Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающее после еды при приеме обычного количества пищи несколько раз в неделю.

Изжога не входит в определение ФД, т.к. является проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рвота не характерна для ФД и предполагает наличие другой патологии, требующей соответствующей диагностики [4].

Необходимо помнить, что ФД может сочетаться с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Одновременное наличие ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечается в 33,8% случаев, а синдрома раздраженного кишечника – в 37%, так называемый синдром перекреста [5, 6].

ФД – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные факторы.

Важную роль в развитии ФД отводят состоянию центральной нервной системы. У большинства больных развитию заболевания или ухудшению его течения предшествуют психосоциальные факторы (семейные, финансовые, производственные, жилищные и др.). Этому способствует психоэмоциональное перенапряжение и неспособность справиться с жизненными трудностями. Расстройства психоэмоциональной сферы, особенно депрессия и беспокорство, связаны с ФД и могут предшествовать началу расстройства [7, 8].

Результаты психиатрического обследования больных ФД с применением шкал Бека и Гамильтона для оценки депрессии показали, что психопатологические нарушения, выявлявшиеся у всех пациентов, укладываются в картину соматоформного расстройства. У всех больных, согласно их оценке по шкалам Бека и Гамильтона, наблюдались признаки депрессии [9].

Одним из важнейших патогенетических факторов ФД большинство авторов считают различные нарушения двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Замедленное опорожнение желудка отмечается в среднем у 25–35% пациентов с ФД, в то время как быстрое опорожнение не является характерным и наблюдается менее чем у 5% больных [10].

В основе моторно-эвакуаторной дисфункции лежит дискоординация работы нейрогуморальных регуляторных звеньев на различных уровнях: местном (нервная система желудка и двенадцатиперстной кишки), периферическом (проводящие пути) и центральном (головной мозг).

Одной из причин ФД является висцеральная гиперчувствительность желудка, которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения, растяжение стенок желудка пищей, секреция HCl, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др.

При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка (чаще тела желудка) на прием пищи, особенно при неритмичном приеме пищи в больших объемах, при приеме раздражающей пищи, проявляющееся отсутствием адаптационного расслабления проксимального отдела желудка. Это влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появление таких симптомов, как чувство раннего насыщения и переполнения в эпигастриальной области после еды [10].

Нарушение эвакуации пищи, которое наблюдается при ФД, связано в первую очередь с нарушением антроудоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка. Одной из причин этих нарушений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов.

Гастроинтестинальные гормоны, такие как секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид, тормозят моторику желудка. После ваготомии у пациентов отмечается замедление опорожнения желудка и растяжение его стенок. Раздражение блуждающего нерва, наоборот, приводит к активизации двигательной функции желудка [11].

Большое внимание при ФД уделяется инфекции *H. pylori*, которая выявляется у многих больных с диспептическими симптомами [12]. Однако у большинства пациентов эрадикация *HP* не приводит к исчезновению диспепсических симптомов [13]. *H. pylori* можно рассматривать как возможный причинный фактор ФД, только когда при успешном лечении инфекции исчезают симптомы диспепсии. Предполагается, что под влиянием эрадикации могут нормализоваться желудочная секреция и гормональный статус.

Инфекции, вызывающие острый гастроэнтерит, могут стать причиной ФД у 10–20% больных

[8]. *Salmonella gastroenteritis*, а также *Giardia lamblia*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* и норовирус могут вызвать ФД [14]. Проявления постинфекционной ФД определяются особенностями инфекционного агента и объясняются наличием вялотекущего воспалительного процесса, способствующего развитию висцеральной гиперчувствительности.

Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено, что такие пациенты плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [15]. Пища с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде всего уровня холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и

моторики желудка, а также аппетита и чувства насыщения [8].

У некоторых больных, особенно с синдромом боли в эпигастральной области, диспепсические нарушения связаны с повышенной секрецией соляной кислоты. Видимо, возникновение боли связано с увеличением продолжительности контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительностью ее хеморецепторов с формированием неадекватного ответа. Гиперчувствительность к кислоте, даже при ее нормальном количестве, через нервные и гуморальные механизмы может обуславливать задержку эвакуации содержимого из желудка и вызывать болевую симптоматику [16].

В происхождении ФД определенную роль играют наследствен-

ные факторы. Получены данные, указывающие на увеличение риска развития диспепсии у людей, имеющих близких родственников с данной патологией [17, 18].

Курение и злоупотребление алкоголем являются факторами риска ФД. Курение, по данным некоторых авторов, повышает риск развития ФД в два раза [19].

Следовательно, ФД достаточно часто встречается в практике терапевта. Вот почему так важно, чтобы врачи знали ФД, могли разумно использовать исследования и диагностические тесты и проводить эффективное лечение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Список литературы

1. EL-Serag H.B., Talley N.J. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2004; 19: 643–654.
2. Mahadeva S., Goch K. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J. Gastroenterol.* – 2006; 12: 2661–2666.
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* – 2006; 130: 1466–1479.
4. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* – 2016; 150 (6): 1380–92.
5. Piessevaux H., De Winter B., Louis E., Muls V., De Looze D., Pelckmans P. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol Motil.* – 2009; 21: 378–388.
6. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2010; 8: 401–409.
7. McQuaid K.R. Dyspepsia. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* Ed.: M. Feldman et al. 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo. – 2002; 102–118.
8. Tally N., Ford A. Functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* – 2015; 373: 1853–1863.
9. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГГК.* – 2012; 3: 80–92. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., et al. The Russian Gastroenterological Association Clinical Guidelines: diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *RJGGK.* – 2012; 3: 80–92.
10. Stanghellini V., Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* – 2014; 63: 1972–1978.
11. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antrofundic dysfunction in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* – 2003; 124: 1202–1229.
12. O'Morain C. Role of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *World J. Gastroenterol.* – 2006; 12: 2677–2680.
13. Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *Br. Med. J.* – 1999; 318: 833–837.
14. Hanevik K., Dizdar V., Langeland N., Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *Gastroenterol.* – 2009; 21 (9): 27.
15. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. *Life Science Communications.* London. – 2000. – 88 p.
16. Simren M., Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2003; 285: G309–G315.
17. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Talley N.J., et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorder. *Mayo Clin. Proc.* – 2000; 122: 907–912.
18. Buonavolonta R., Goccorullo P., Boccia G. et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *Gut.* – 2008; 57 (Suppl. II): A3.
19. Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general dutch population. *DDW – New Orleans, 1998.* Abstract A1070.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №3, 2018 г., стр. 15–17.



УДК: 616.337-003.7

Современная тактика лечения при дисбиозе кишечника у больных с дискинезией желчевыводящих путей



У.А. Халилова, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клиники и лечения ДЖВП, а также применение препарата Хилак® форте при дисбиозе кишечника вследствие ДЖВП.

Ключевые слова: микобиотики, дискинезия, спазмолитики, ДЖВП, холестаз, Хилак® форте.

U.A. Khalilova, V.V. Skvortsov

VSMU, Volgograd

Contemporary tactics in patients with intestinal dysbiosis and dysfunction of biliary tract

This article is devoted to the etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment of JVP, as well as the use of the drug Hilak® forte in intestinal dysbiosis as a result of biliary tract disorders.

Keywords: *mycobiotics, dyskinesia, antispasmodics, JVP, cholestasis, Hilak® forte.*

Дискинезии желчевыводящих путей представляют собой заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики (развитие преходящей функциональной обструкции) и висцеральной чувствительности. Выделяют дискинезию ЖП (ДЖП, ДЖВП) и дискинезию сфинктера Одди (ДСО) [11].

Первичная дискинезия возникает вследствие нарушения корковых механизмов регуляции; вторичная – по принципу висцеро-висцеральных рефлексов, в основном при патологии пилородуоденальной зоны. В зависимости от тонуса сфинктерного аппарата и кинетики желчного пузыря выделяют гипер- и гипотонический, гипер- и гипокинетический типы. Следует подчеркнуть, что понятия «гипертоническая дискинезия ЖП» и «гипотоническая дискинезия ЖП» в настоящее время не выделяют [1, 2].

ДЖВП – наиболее частая патология гепатобилиарной системы у детей дошкольного и школьного возраста. В структуре холепатий она составляет более 8%, встречается либо в сочетании с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, либо без таковых. Женщины болеют в 3–4 раза чаще, чем мужчины [10].

Этиология и патогенез

Основные факторы риска и причины развития ДЖВП:

- нарушения функции центральной и вегетативной нервной системы (неврозы, вегетосудистая дистония, диэнцефальные расстройства);
- стрессовые ситуации в семье, на работе. Эти два фактора являются доминирующими в возникновении первичной ДЖВП;
- заболевания ЖКТ (патология дуоденально-гастральной системы, паразитозы, перенесен-

ный вирусный гепатит);

- хронические очаги инфекции, частые ОРВИ;
- пороки и аномалии развития желчевыводящей системы;
- алиментарный фактор (дефекты питания, насильственное кормление, переизбыток)

В патогенезе ДЖВП большое значение имеет диссинергизм моторики желчного пузыря и его сфинктеров (Одди, Люткенса), а также изменение гомеостаза интестинальных гормонов. Эти нарушения возникают при ослаблении общих адаптационных механизмов регуляции, вследствие чего формируется психовегетативный синдром на фоне наследственной или приобретенной неполноценности билиарной системы. Дисфункция моторики желчного пузыря и протоков приводит к развитию холестаза, сущность которого сводится к расстройствам печеночно-кишечной циркуля-

ции желчи и ее компонентов, изменению физико-химических и бактериостатических свойств желчи, что обуславливает болевой, диспептический синдромы и развитие осложнения в виде холецистита или желчнокаменной болезни [9].

Возрастной аспект. Первые признаки болезни проявляются в дошкольно-школьном возрасте, пик заболеваемости приходится на 7–9 лет.

Семейный аспект. Больные с ДЖВП чаще встречаются в семьях, где имеются конфликтные ситуации, приводящие к развитию невроза у детей. Значение наследственных факторов в возникновении ДЖВП прямо не доказано, но нужно иметь в виду, что организм ребенка может иметь наследственную предрасположенность к слабости адаптационных механизмов, проявляющуюся частыми простудными заболеваниями, аллергическими реакциями, неврологическими нарушениями [4].

Диагностические критерии

Опорные признаки:

1) боли в правом подреберье и (или) около пупка, кратковременные, приступообразные, иногда иррадиирующие в правое плечо (при гипертоническом типе) или постоянные, ноющие (при гипотоническом типе);

2) диспептические явления: снижение аппетита, отрыжка, тошнота, горечь во рту, вздутие живота и периодические расстройства стула (при гипертоническом типе) или запоры (при гипотоническом типе);

3) положительные пузырные симптомы, появление или усиление боли при:

- пальпации в области проекции желчного пузыря (симптом Кера);
- перкуссии в области проекции желчного пузыря (симптом Лепэне);
- пальпации в области желчного пузыря при вдохе и втя-

нутом животе, когда больной внезапно прерывает вдох (симптом Мерфи);

- поколачивании по реберной дуге справа (симптом Грекова-Ортнера);
- пальпации и перкуссии в эпигастриальной области, особенно на высоте вдоха;
- пальпации в холедохо-панкреатической зоне Шоффара, расположенной справа и несколько вверх от пупка [7].

Факультативные признаки:

1) изменение функций центральной и вегетативной нервной системы (головная боль, утомляемость, раздражительность, патологический дермографизм, дистальный гипергидроз);

2) изменение функции сердечно-сосудистой системы в виде:

- тахи- или брадикардии;
- экстрасистолии;
- приглушенности тонов сердца;
- систолического шума функционального характера;
- пароксизмальной тахикардии со склонностью к повышению АД (при гипертоническом типе ДЖВП);
- синдрома слабости синусового узла и снижения АД (при гипотоническом типе ДЖВП) [11].

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Основные методы:

- общие анализы крови и мочи (норма);
- УЗИ желчевыводящих путей;
- фракционное дуоденальное зондирование (при отсутствии аппарата УЗИ), где выделяют 5 фаз, каждая из которых имеет определенную продолжительность во времени [1, 5, 6].

1-я фаза – продолжительность выделения желчи из двенадцатиперстной кишки, состоящей из дуоденального сока, желчи из общего желчного протока и примеси панкреатическо-

го сока. Длительность фазы – 10–20 мин.

2-я фаза – время закрытия сфинктера Одди после введения в двенадцатиперстную кишку сернокислой магнезии или других желчегонных средств (4–8 мин.). Если сфинктер Одди зияет, то желчь истекает сразу в двенадцатиперстную кишку, при спазме желчь отсутствует более 8 мин. (гипертонус сфинктера Одди).

3-я фаза – время появления светлой желчи из общего желчного протока до появления пузырной желчи (3–6 мин.). При гипотонии желчных путей время удлиняется.

4-я фаза – выделение пузырной желчи темного цвета (20–30 мин.). При гипотонии желчного пузыря этот период удлиняется более 30 мин.

5-я фаза – выделение желчи (светлого цвета) из печеночных протоков. Время не указывается, так как желчь выделяется постоянно в течение суток;

- химический, физический, бактериологический анализы желчи (нет признаков воспаления) [2].
- Дополнительные методы:
- определение в крови уровня билирубина;
 - ферментов (аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы);
 - тепловизионный метод.

Этапы обследования

В кабинете семейного врача: сбор и анализ анамнестических данных, при этом следует обратить особое внимание на социально-психологический климат в семье; объективный осмотр ребенка по органам и системам [4].

В поликлинике: общие анализы крови и мочи; УЗИ желчевыводящих путей; дуоденальное зондирование; химический, физический и бактериологический анализ желчи; биохимический анализ крови (белок и его фракции, СРБ, сиаловая кислота, билирубин, АлАТ, АсАТ, ЛДГ).



Течение, осложнения, прогноз

Варианты клинического течения

Многообразие клинических проявлений ДЖВП обуславливается сочетанными расстройствами со стороны желудка, двенадцатиперстной кишки и других отделов кишечника. Приступообразная кратковременная боль в правом подреберье характерна для гипертонической формы, и связана она с отрицательными эмоциями. В промежутках между приступами болей больные жалоб не предъявляют. Обилие диспептических симптомов (тошнота, горечь во рту, снижение аппетита), ноющая постоянная боль в правом подреберье характерна для гипотонической дискинезии, которая встречается значительно чаще, чем гипертоническая [7].

Течение болезни характеризуется волнообразностью – периодами обострения и ремиссии.

Тяжесть состояния определяется выраженностью болевого, диспептического синдромов, а также характером сочетанного поражения других отделов желудочно-кишечного тракта [10].

Длительность болезни. Острый период при адекватном лечении продолжается 3–4 дня, по истечении которых болевой и диспептический синдромы исчезают. Длительность самой болезни составляет в среднем 2–3 года.

Развитие дисбактериоза кишечника и хронического холецистита

Для процесса переваривания пищи нужно, чтобы желчный пузырь выделил желчь, а поджелудочная железа выделила пищеварительные ферменты. Если этого не происходит, то пища не переваривается должным образом и возникает риск развития синдрома избыточного микробного обсеменения тонкого кишечника, дисбактериоза и в последующем синдрома раздраженного кишечника. Начинает размножаться

патогенная флора, в которой, как правило, преобладает грибок кандиды (*candida albicans*) и развивается кандидоз кишечника. Плохая работа и заболевания желчного пузыря влекут за собой, в частности, реактивный панкреатит (воспаление поджелудочной железы). Плохая работа поджелудочной усугубляет процесс и замыкает порочный круг развития дисбактериоза и формирования синдрома раздраженного кишечника [9].

Лечение

Рекомендации по дисбиоза на фоне ДЖВП заключаются в следующем (в порядке приоритета):

1. Соблюдение диеты и питание по режиму. Не употреблять в пищу колбасы, кондитерские и консервированные изделия. Больше натурального мяса, рыбы и овощей, приготовленных в пароварке. Важно соблюдать режим питания, стараться не допускать голодных спазмов. Диета и режим необходимы для снятия воспаления верхних отделов желудочно-кишечного тракта: желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника.

2. Исключение алкоголя в любом виде. Коварная особенность алкоголя заключается в том, что его разрушающее действие на желудочно-кишечный тракт в момент употребления не заметно, так как он обладает анестезирующим (обезболивающим) свойством. Может даже казаться, что после употребления алкоголя становится намного лучше, неприятные ощущения в животе проходят.

По мере выхода алкогольного анестетика из организма проблемы вернуться, а вот слизистые ЖКТ будут воспалены и проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) раз от раза будут все сильнее. Мало кто задумывается о связи приема алкоголя и последствиями в виде нарушения работы ЖКТ через два-три дня.

Кроме раздражения и воспаления слизистых ЖКТ алкоголь

вызывает спазм сфинктера Одди, панкреатических и желчных протоков, нарушая одновременно работу как поджелудочной железы, так и желчного пузыря. Как уже писалось выше, сбои в работе этих органов приводят к формированию дисбактериоза и развитию хронического холецистита [4].

3. Желательно сильно ограничить, а лучше исключить совсем, продукты, содержащие кофеин: черный и зеленый чай (в зеленом чае кофеина больше, чем в черном), кофе, газированные напитки с содержанием кофеина (пепси-кола, кока-кола, различные тоники), шоколад. Вместо напитков лучше пить теплую воду (чуть выше температуры тела). Такая теплая вода вместо чая – бальзам для желудка и желчного пузыря.

4. Отказ от курения.

5. Ужинать только один раз и желательно не перед самым сном. Ложиться спать с полным желудком – плохо для всего ЖКТ и для желчного тоже. Гораздо лучше проснуться утром с легкостью в желудке и хорошим утренним аппетитом. Выполнение этой рекомендации очень помогает наладить работу желчного пузыря и способствует сохранению стройной фигуры и лучше всех диет для похудения, потому что изнурительные диеты не полезны для ритмичной работы пузыря и не способствуют устранению хронического холецистита.

6. Для снятия спазма желчевыводящих путей хорошо помогает дыхание диафрагмой. В момент возникновения стресса, длительной нервной напряженности, когда ради достижения цели вы забываете о состоянии собственного комфорта, в районе солнечного сплетения может возникнуть «энергетический зажим» вызывающий спастическое состояние желчного пузыря. Для снятия такого состояния нужно сосредоточиться на глубоком медленном дыхании

диафрагмой. Представьте себе, как в момент выдоха, или вдоха, или непрерывно (у кого как происходит максимальный эффект) через основание позвоночника, вдоль него, затем через шею и теменную область свободно проходит поток энергии. Достаточно три-четыре вдоха-выдоха с прокачкой энергетического потока для улучшения состояния. Если в течение дня выполнять это упражнение периодически, то со временем можно получить ощущение подъема жизненной энергии после его выполнения [1].

Для снятия спазма желчного пузыря и лечения хронического холецистита можно принимать такие препараты как: дюспаталин, дицетел, одестон и др. Без выполнения выше указанных условий эти лекарства могут быть недостаточно эффективны или вообще бесполезны.

Для купирования клинических проявлений дискинезии желчевыводящих путей используется довольно широкий список лекарственных средств:

1. Спазмолитические препараты (Бускопан, Дюспаталин, Тримедат, Дицетел). Возможен приём Но-шпы, Папаверина, Дротаверина. Желчегонные препараты (Аллохол, Одестон, Холензим, Хофитол).
2. Препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсоглив, Урсосан, Урдокса, Урсофальк). Ферментативные средства (Креон, Микразим, Панзинорм).
3. Прокинетики (Мотилиум, Церукал).
4. Нестероидные противовоспалительные препараты (Диклофенак, Мелоксикам, Кетопрофен) [2, 5].
5. Антидепрессанты (Амитриптилин).
6. Метабиотики. В настоящее время одним из перспективных направлений в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза является метабиотическая терапия [8].

Метабиотики – это новое по-

коление препаратов для устранения и профилактики дисбактериоза.

Метабиотики – полезные метаболические продукты пробиотических бактерий, которые не только способствуют росту полезной микрофлоры, но и подавляют вредоносную. Метабиотики создают благоприятное окружение как для полезных бактерий, так и для эпителия кишечника.

Метабиотики содержат уже готовые активные метаболиты известных представителей естественной микрофлоры. При попадании в кишечник они начинают действовать немедленно, не требуя времени для активации.

Метабиотики, являясь продуктами метаболизма, а не живыми организмами, не разрушаются под воздействием желудочного сока, пищеварительных ферментов и не повреждаются в случае приёма антибиотиков [8, 9].

На Российском рынке метабиотиком №1 является Хилак® форте. Хилак® форте – метабиотик, содержащий продукты метаболизма 4 видов бактерий: кишечной палочки, *Enterococcus faecalis* (раньше он назывался *Streptococcus faecalis*) и двух лактобацилл. Дополнительно в состав препарата входят биосинтетическая молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (кислый фосфорнокислый натрий и калий), лактоза и ряд аминокислот. Хилак® форте – это капли для приема внутрь по 30 или 100 мл во флаконах. Одна капля препарата по активности действия соответствует биосинтетическим веществам 10^{10} бактерий. Поддержанию низких значений pH способствует не только биосинтетическая молочная кислота, но и буферные соли, восстанавливающие pH среды до необходимых значений [3]. Отличительными особен-

ностями данной категории препаратов являются отсутствие в их составе живых культур микроорганизмов и присутствие продуктов обмена веществ представителей нормальной микрофлоры человека с разными типами метаболизма – сахаролитическим (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) и протеолитическим (*Escherichia*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*).

В связи с этим применение препарата Хилак® форте показано для профилактики нарушений микрофлоры под воздействием антибиотиков [6].

Основные механизмы лечебного действия Хилак® форте опосредуются широким спектром разнообразных взаимосвязанных эффектов, включающих нормализацию процессов электролитного обмена и окислительного фосфорилирования, синтеза витаминов группы В и К, восстановление нарушенных иммунологических реакций. Хилак® форте оказывает одновременно санирующее действие и стимулирует регенерацию физиологической флоры. Молочная кислота создает неблагоприятные для патогенных микроорганизмов условия. Продукты метаболизма нормальной микрофлоры, входящие в состав препарата Хилак® форте, являются субстратом для роста и размножения полезных микроорганизмов и стимулируют регенерацию всего спектра физиологической флоры [8].

Для удобства применения разработан Хилак® форте в форме саше. Одно саше представляет собой разовую дозу препарата. То есть не требуется дозировать препарат, как в случае с каплями. Маленький пакетик удобно носить с собой. Для него достаточно места даже в изящной женской сумочке. Ну и наконец, он может применяться не только у взрослых, но и у детей, для которых есть одна дополнительная дозировка [11].

Хилак® форте

содержит продукты обмена микрофлоры кишечника — метаболиты, которые способствуют восстановлению работы кишечника!



Показания к применению: метеоризм, диарея, запоры, диспепсия; во время и после лечения антибиотиками и сульфониламидами; желудочно-кишечные расстройства, вызванные сменой климата (диарея путешественников при поездке в теплые страны); гастроэнтерит, вызванный сальмонеллой, у младенцев и маленьких детей, для ускорения элиминации сальмонелл.

Способ применения и дозы: перед применением рекомендуется встряхивать флакон. Хилак® форте разбавляют в небольшом количестве жидкости (вода, чай, сок, компот, кроме молока) и принимают внутрь до или во время приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет — по 40 капель (2 мл) 3 раза в сутки, детям с 2 лет до 12 лет — в первые дни по 40 капель (2 мл) 3 раза в сутки, детям с периода новорожденности до 2 лет — в первые дни по 20 капель (1 мл) 3 раза в сутки. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена на половину. Лицам с изжогой и гиперацидным состоянием суточную дозу рекомендуется разделить на несколько приемов (более чем 3 дозы). Длительность лечения зависит от типа и течения заболевания, в среднем составляет 30 дней, может быть длительной в случае необходимости.

Побочные действия: редко — реакции гиперчувствительности кожи и слизистых оболочек.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата; острая диарея с сильным жаром и кровью в стуле.

Особые указания: беременность и период лактации — необходима индивидуальная оценка пользы/риска при назначении Хилак® форте беременным и кормящим грудью женщинам.

Условия отпуска из аптек: без рецепта. РК-ЛС-5-№009498 от 28.10.2015 г. до 28.10.2020 г. За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, БЦ «Нурлы-Тай», 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с. 616.3 Г22 6 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., eds. Gastroenterology: national manual. – М.: GEOTAR-Media, 2008. – 700 p. 616.3 G22 6].
2. Калинин А.В., Хазанов А.И., ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. – М.: Миклош, 2007. – 600 с. 616.3 Г22 [Kalinin A.V., Khazanov A.I., eds. Gastroenterology and hepatology: diagnostics and treatment: Manual for physicians. – М.: Miklosh, 2007. – 600 p. 616.3 G22].
3. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., Wiersema M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L. et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc.* – 2001; 53: 294–9.
4. Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy.* – 2011; 43: 202–7.
5. Wilcox C.M. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J. Gastroenterol.* – 2015 May 21; 21 (19): 5755–61.
6. Yaghoobi M., Pauls Q., Durkalski V., Romagnuolo J., Fogel E.L., Tarnasky P.R. et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy.* – 2015; 47 (10): 884–90.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В. и соавт. Оценка эффективности Дюспаталина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Эксперимент. и клин. гастроэнт.* – 2007; 2: 20–125. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Ulyankina Ye.V. et al. Efficacy of Duspatalin in comprehensive treatment of chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction. *Ekspieriment. kiln. gastroenterol.* – 2007; 2: 20–125].
8. Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Адаптогенные свойства метаболитного пребиотика Хилак® форте. *Инфекционные болезни.* – 2010; 8, 1: 21–26. [Ploskireva A.A., Usenko D.V., Gorelov A.V. Adaptogenic properties of the metabolite prebiotic Hilak® forte. *Infectious diseases.* – 2010; 8, 1: 21–26].
9. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2008. – 170 с. 616.3 Н20 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O. The most common gastrointestinal and liver diseases: manual for general practitioners. – М.: Litterra, 2008. – 170 p. 616.3 Н20].
10. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А. и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2011; 21 (3): 28. [Pantsyrev Yu.M., Shapovalyants S.G., Chernyakevich S.A. et al. Functional postcholecystectomy sphincter of Oddi disorders. *Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproktol.* – 2011; 21 (3): 28].
11. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. – М.: Литтерра, 2009. – 624 с. 615.2 Р27 [Rational pharmacotherapy in hepatology: manual for general practitioners/editors: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. – М.: Litterra, 2009. – 624 p. 615.2 Р27].



Диета, микробиота, пре- и пробиотики: основные данные за последние 5 лет

Обзор современного состояния вопроса с позиций доказательной медицины

Кишечные микробы играют ключевую роль во многих аспектах здоровья человека, включая иммунные, метаболические и нейрорепродуктивные особенности. Эта роль подтверждена на различных уровнях доказательности: от животных моделей до клинических исследований. Наиболее ценные данные получены в ходе рандомизированных контролируемых исследований. Количественную оценку микробного состава производят с помощью секвенирования, а измерение уровня различных продуктов их жизнедеятельности – с помощью метаболического метода.

Данная тема в последнее время выносятся на широкое обсуждение, где находит своих сторонников и противников. В этой связи представляется интересным недавний аналитический обзор современного состояния вопроса о кишечной микробиоте, питании и здоровье человека, опубликованный в июне 2018 г. в журнале «BMJ». Работа выполнена совместно британскими, канадскими и израильскими учеными.

Ключевые понятия

Микробиота кишечника – это сообщество микробов – бактерий, вирусов, грибов и простейших, существующих в желудочно-кишечном тракте, тогда как понятие микробиома относится к коллективному геному микроорганизмов определенной среды обитания. В настоящее время микробиом рассматривается как некий виртуальный орган целого организма. Геном человека состоит приблизительно из 23 тыс. генов, тогда как микробиом кодирует более 3 млн. генов, производящих тысячи метаболитов. Многие из них замещают функции организма-хозяина, влияют на его физическое состояние, фенотип и здоровье.

Разнообразие микробиоты – это показатель того, сколько разных видов (индекс разнообразия) равно-

мерно распределены в сообществе. Более низкое разнообразие считается маркером дисбактериоза (микробный дисбаланс). Обычно такое состояние наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, ожирении и кардиометаболических патологиях, а также у людей пожилого возраста.

Функция кишечной микробиоты

Микробиота кишечника обеспечивает необходимые возможности для ферментации неперевариваемых субстратов, таких как пищевые волокна и эндогенная кишечная слизь. Эта ферментация является важной предпосылкой для роста микроорганизмов, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты и газ. Ферменты микробиоты вносят свой вклад в метаболизм желчных кислот через производство несвязанных и вторичных желчных кислот, выполняющих роль сигнальных молекул в регуляции метаболизма хозяев. К наиболее важным из короткоцепочечных жирных кислот относятся ацетат, пропионат и бутират.

Метаболиты микробиома

Бутират является основным источником энергии для колоноцитов, он может индуцировать апоптоз раковых клеток толстой кишки и активировать глюконеогенез в ки-

шечнике, что благотворно влияет на энергетический гомеостаз. Потребность эпителиальных клеток в бутирате объясняется необходимостью потребления большого количества кислорода путем β -окисления, при котором возникает состояние гипоксии. Таким способом поддерживается баланс кислорода в кишечнике, предотвращающий дисбактериоз. Пропионат переносится в печень, где участвует в сигнальной регуляции глюконеогенеза и чувства насыщения, взаимодействуя с рецепторами жирных кислот кишечника. Ацетат – одна из самых распространенных в организме короткоцепочечных жирных кислот и важный метаболит для роста других бактерий. Достигнув периферических тканей, он включается в метаболизм холестерина и липогенез, принимая участие в центральной регуляции чувства голода. Результаты рандомизированных исследований показали, что более высокое продуцирование короткоцепочечных жирных кислот коррелирует с более низким уровнем алиментарного ожирения и меньшей инсулинорезистентностью.

Другие специфические продукты микробиоты кишечника, такие как индолпропионовая кислота и триметиламин, также оказывают непосредственное влияние на состояние здоровья человека. Продукция три-

метиламина из фосфатидилхолина и карнитина, поступающих с пищей (мясом и молочными продуктами), зависит от микробиоты кишечника, и, следовательно, его количество в крови у людей отличается. Триметиламин, окисляясь в печени до N-окситриметиламина, в последующем связан с повышением риска атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Индолпропионовая кислота выражено коррелирует с потреблением пищевых волокон и обладает мощной антиоксидантной активностью.

Микробиота кишечника и ожирение

В большинстве исследований микробиоты людей с ожирением выявлен дисбиоз со сниженным разнообразием, причем эта ситуация усугубляется при недостаточном потреблении пищевых волокон. Механизм ожирения при дисбиозе включает сбой иммунных и энергетических процессов, нарушение гормональной регуляции в кишечнике и провоспалительные реакции (такие как проникновение липополисахаридов через кишечный барьер в портальную циркуляцию).

Разнообразие микробиоты и здоровье

Более низкое бактериальное разнообразие наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника, псориатическом артрите, сахарном диабете 1-го типа, атопической экземе, целиакии, ожирении, сахарном диабете 2-го типа и артериальной жесткости. При болезни Крона и у курильщиков этот показатель еще ниже. Недавние интервенционные исследования выявили, что значительное увеличение количества пищевых волокон может временно уменьшить разнообразие из-за конкурентного взаимодействия с микроорганизмами, ферментирующими эти волокна.

Микробиота под воздействием пищи

Отдельные пищевые продукты и диеты могут существенно изменить количественное соотношение

различных типов бактерий в кишечнике. Так, в исследованиях на животных выявили, что высокоинтенсивные подсластители (сукралоза, аспартам, сахарин), используемые в качестве альтернативы сахару, могут отрицательно влиять на микробиоту кишечника, нарушая ее баланс и разнообразие. Также установлено, что эмульгаторы (карбоксиметилцеллюлоза и полисорбат-80) способствуют уменьшению числа *Bacteroidales* и *Verrucomicrobia*, но параллельно происходит увеличение количества *Proteobacteria*, которые, как известно, связаны с воспалением.

Другой вопрос, вызывающий беспокойство, касается побочного эффекта популярных ограничительных диет. К ним относятся некоторые виды строгого вегетарианства, сыроедение или так называемое чистое питание, безглютеновая и «low FODMAP» (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы) диеты, обычно применяемые при лечении синдрома раздраженного кишечника. Исследования на животных и *in vitro* доказывают, что хлеб без глютена способствует уменьшению дисбиоза микробиоты, наблюдаемого у людей с чувствительностью к глютену или целиакией. Однако большинство избегающих глютена не имеют установленной целиакии или восприимчивости к глютену. Доказано, что такое пищевое поведение повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний из-за отсутствия в рационе цельнозерновых продуктов. В дополнение к сказанному еще одно исследование сравнивало профили микробиоты до эксперимента и спустя 4 нед. исключения глютеносодержащих продуктов. Выявлено, что у участников были, по сути, различные профили микробиоты в начале и конце исследования, причем у большинства уменьшилось количество нескольких полезных видов микроорганизмов. Анализ микробиома участников исследования влияния диеты low FODMAP выявил снижение доли *Bifidobacterium*. Также эта диета приводила к глубоким изменениям микробиоты и

метаболизма, продолжительность и клиническая значимость которых еще не изучены.

Микробиота под воздействием лекарственных средств

Одним из ключевых модуляторов композиции микробиоты кишечника являются лекарственные средства. В одном из исследований показано, что различные средства (включая осмотические слабительные, прогестерон, ингибиторы фактора некроза опухоли- α и рупатадин) оказывают слабое влияние на состав микробиоты (около 10% вариативности). В других исследованиях выявлены более масштабные эффекты на микробное сообщество распространенных ингибиторов протонной помпы, что может объяснить более высокие показатели желудочно-кишечных инфекций у пациентов, принимающих эти средства. Антибиотики, несомненно, оказывают воздействие на микробиом, однако низкие дозы антимикробных средств используются в интенсивном животноводстве и птицеводстве. Пестициды и вещества со схожими химическими свойствами довольно часто применяются для обработки пищевых продуктов. Для определения потенциального ущерба здоровью от этих веществ нет достаточного количества данных.

Пребиотики и пищевые волокна

Пищевые волокна, по общепринятому определению, – это съедобные углеводные полимеры, которые не гидролизуются и не всасываются в тонкой кишке из-за устойчивости к эндогенным пищеварительным ферментам. Подмножество источников пищевых волокон служит субстратом для роста микроорганизмов в дистальном отделе кишечника. Те из них, которые не усваиваются организмом человека, а специфически или селективно подпитывают полезную кишечную микробиоту, называются пребиотиками. Пребиотическая концепция в текущее время подвергается



критике за то, что она недостаточно определена и излишне узка, поэтому некоторые ученые предпочитают термин «доступные для микробиоты углеводы», что, по сути, эквивалентно понятию ферментируемого пищевого волокна.

В ряде исследований доказано, что у отдельных участников устойчивые крахмалы обогащали определенные группы бактерий (*Bifidobacterium adolescentis*, *Ruminococcus bromii* и *Eubacterium rectale*). При этом обогащенные таксоны отличались в зависимости от типа потребляемых пищевых волокон, то есть соответствующие изменения связаны с химической структурой углеводов, ферментативной способностью микроорганизмов, степенью адгезии по отношению к субстрату и благоприятными условиями для ферментации (например, низкий уровень рН). При наличии достаточного объема доступных углеводов отдельные виды микроорганизмов достигают 30% фекальной микробиоты. Эти изменения имеют индивидуальный характер и сохраняются только при условии поступления пищевых волокон, что дает основу для персонализированного подхода в модуляции микробиоты.

Недостаточное потребление клетчатки снижает выработку короткоцепочечных жирных кислот и модулирует метаболизм микробиоценоза кишечника на использование менее благоприятных питательных веществ, что приводит к продукции потенциально вредных метаболитов. Имеются убедительные доказательства, что диета с низким содержанием сложных углеводов способствует деградации барьера слизистой оболочки кишечника, повышая восприимчивость к патогенам, активность воспаления и риск хронических заболеваний. Однако доказано, что отрицательный эффект потребления большого количества жирной пищи на проницаемость слизистой оболочки кишечника и метаболические функции может быть предотвращен с помощью диетического введения инулина. В целом четкая взаимосвязь

между потреблением диетических волокон и пользой для здоровья прослеживается в широком диапазоне патологий.

Пробиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые в адекватных количествах приносят пользу для здоровья хозяина. Пробиотики (в основном виды *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) могут содержаться в пище, различных пищевых добавках, а также быть предложены в виде отдельных препаратов. Существуют опасения, что большинство пробиотиков не могут обосноваться в кишечнике и не способны изменить микробное сообщество. Однако пробиотики могут оказывать прямое воздействие на хозяина; например, в результате иммунной модуляции или выработки биологически активных соединений.

Терапевтический эффект пробиотических добавок изучался в широком спектре заболеваний. В Кокрейновской базе и ресурсе Medline были отобраны 22 опубликованных за последние 5 лет систематических обзоров, где в качестве основного лечения использовали пробиотики (а не пищевые добавки в целом). Анализ 313 исследований, в которых приняли участие 46 826 пациентов, выявил весомые доказательства благотворного влияния пробиотиков на предотвращение диареи, некротизирующего энтероколита, острых инфекций верхних дыхательных путей, обострений легочных заболеваний у детей с муковисцидозом и экземой. Пробиотики также, по-видимому, улучшают кардиометаболические параметры и снижают концентрацию сывороточного С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Прогрессивные области пробиотического лечения включают использование новых комбинаций микроорганизмов, сочетающих пробиотики с пребиотиками (так называемые синбиотики) и персонализированные подходы, основанные на профилях микроорганизмов при раке, ожирении, воспалении и т.д.

Персонализированная диета и общие тенденции

Оптимальной диетой является та, которая адаптирована к индивидуальной микробиоте. В одном из исследований у 900 участников контролировали потребление пищи, уровень глюкозы в крови и физическую активность в течение одной недели. Авторы разработали алгоритм машинного обучения для персонализированного прогнозирования уровня глюкозы после приема пищи на основе клинических характеристик и данных о микробиоме. Результаты данной модели достигали значительно более точных результатов, чем обычный подсчет углеводов или показателей гликемического индекса. На основе авторского алгоритма в последующем рандомизированном перекрестном исследовании индивидуальные диетические вмешательства успешно нормализовали уровень глюкозы в крови. В другом исследовании авторы пытались найти взаимосвязь гликемического ответа с типом употребляемого хлеба. Выявлено, что предсказать наиболее низкий ответ возможно только на основе данных о микробиоме, собранных до вмешательства.

Выводы авторов

По мнению авторов, мы вступаем в эпоху, когда с помощью диеты становится возможным изменять состояние здоровья и определять эффект по характеристикам микробиоты и ее метаболитов. Пищевые волокна в этом аспекте (а отнюдь не сахар и жиры) являются ключевым питательным веществом для здорового микробиома. Нельзя игнорировать негативные последствия применения лекарственных средств и употребления глубоко переработанных продуктов в их влиянии на микробиоту.

Список литературы

1. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. (2018) Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361: k2179.

Подготовил А.В. Гузий

Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей



И.А. Беляева – д.м.н., М.Д. Митиш – д.м.н., Л.К. Катосова – д.м.н.
 Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Биоценоз пищеварительного тракта у новорожденных, а особенно у недоношенных детей после рождения находится в процессе формирования [1]. Особое влияние на эти процессы оказывает наличие очагов хронической инфекции у матери ребенка; течение острых инфекционных заболеваний и обострение хронических во время беременности. Гипоксия плода, перинатальная патология ребенка, искусственное вскармливание, прием антибактериальных препаратов также могут вести к дисбалансу микроорганизмов, принадлежащих к симбиотической микрофлоре кишечника ребенка, нарушая детоксикационную, пищеварительную, защитную, иммунную и другие ее функции [2]. При нарушении микроэкологии нижних отделов пищеварительного тракта, дефиците бифидофлоры и лактобактерий, беспрепятственном заселении кишечника условно-патогенными и патогенными микроорганизмами возникают условия для снижения общей резистентности организма, нарушаются резорбция и усвоение питательных веществ, появляются клинические признаки различных функциональных нарушений пищеварения (диарея, запор, кишечные колики, метеоризм и др.) [3, 4]. Поэтому коррекция биоценоза у новорожденных, в том числе недоношенных детей с сочетанной (инфекционный процесс и поражение центральной нервной системы) перинатальной патологией, получающих массивную комплексную медикаментозную терапию, в том числе антибактериальную, является неотъемлемой составной частью их благополучной постнатальной адаптации и реабилитации.

Состояние микробиоценоза основных локусов у новорожденных рассматривают как достаточно информативный маркер, отражающий систему адаптационных процессов [5, 6].

Цель исследования: оценка эффективности пробиотика «Бифиформ Бэби» в формировании ранних адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей с перинатальной патологией.

Краткая характеристика: биологически активная добавка «Бифиформ Бэби» (Компании «Ферросан А/С», Дания) предназначена для восстановления баланса кишечной микрофлоры у детей, начиная с первых дней жизни. Дневная доза составляет 0,5 г препарата в виде суспензии.

В состав 1 дозы препарата входят:

Bifidobacterium lactis BB-12 – 10^9 КОЕ

Streptococcus thermophiles TH-4 – 10^8 КОЕ.

Вспомогательные вещества: мальтодекстрин, кремния диоксид, триглицериды средней цепи, полученные из кокосового и пальмового масла.

Материалы и методы

Проведено открытое продольное проспективное медицинское наблюдение. В исследование были включены 25 недоношенных детей, рожденных с гестационным возрастом менее 34 недель, в возрасте 5–6 дней жизни, с дисбиозом кишечника, в том числе антибиотик-ассоциированным, риском развития некротического энтероколита, а также имеющих функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром, запоры, колики, неустойчивый стул, метеоризм). Методом слепой выборки дети разделены на две однородные группы: 1 группа (n=15) – дети, по-

лучающие биологически активную добавку «Бифиформ Бэби»; 2 группа (n=10) (группа сравнения) – пациенты, получающие симптоматическое лечение. У всех пациентов изучался анамнез (характер течения беременности и родов, наличие хронических заболеваний у их матерей, тяжесть состояния при рождении); проводилось ежедневное врачебное исследование с оценкой характера вскармливания, показателей физического развития и патологических изменений у детей в периоде ранней адаптации.

Критерии оценки эффективности проводимой терапии:

- Клиническая оценка периода ранней адаптации:
 - величина первичной потери массы тела;
 - возраст восстановления массы тела при рождении;
 - длительность физиологической желтухи;
 - время появления устойчиво-



- го сосательного рефлекса;
- время эпителизации пупочной ранки;
- среднесуточная прибавка массы тела.
- Оценка переносимости препарата по появлению или усилению срыгиваний, метеоризма, изменению частоты и консистенции стула, а также состоянию кожных покровов.
- Микробиологическое исследование состава (качественное и количественное) микрофлоры кишечника в кале перед назначением биологически активной добавки «Бифиформ Бэби» и через 10 дней от начала его использования.
- Динамика клинико-лабораторных показателей:
 - копрологическое исследование;
 - клинические анализы крови и мочи;
 - биохимических показателей (общий белок, триглицериды, холестерин, трансаминазы, электролиты) в сыворотке крови – в начале исследования и через 10 дней от начала исследования.

С использованием всех перечисленных методик обследовано 15 детей основной группы и 10 детей группы сравнения. В соответствии с рекомендациями производителя пациентам основной группы пробиотик «Бифиформ Бэби» назначался в дозе 0,5 г 1 раз в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 10 дней. Дети группы сравнения получали симптоматическое лечение.

Гестационный возраст, весовые показатели, характер основной и сопутствующей патологии, объем проводимой в неонатальном периоде комплексной терапии у пациентов группы сравнения соответствовали показателям основной группы.

Основную группу наблюдения составили 15 недоношенных детей, отобранных методом слепой выборки. Все дети родились преждевременно у женщин с отягощенным анамнезом – хроническая гинекологическая и соматическая

Таблица 1. Клиническая характеристика детей основной группы

Показатели	Средние показатели \pm SD*	От min до max
Срок гестации, нед.	31,2 \pm 2,4	31–34
Масса тела при рождении, г	1550,7 \pm 418,4	1590–2250
Длина тела при рождении, см	43,8 \pm 3,0	35–49
Оценка по шк. Апгар на 1 мин.	6,6 \pm 1,2	3–8
Оценка по шк. Апгар на 5 мин.	7,8 \pm 0,8	6–9
Возраст на момент начала исследования, дни	7,2 \pm 3,8	5–6

патология, эндокринопатии, угроза прерывания и гестозы во время настоящей беременности. Путем кесарева сечения родились 7 детей. Двое детей основной группы – из двойни (рожденные с помощью ВРТ). После рождения состояние всех детей основной группы было тяжелым из-за СДР и церебральной ишемии; 4 ребенка получали респираторную поддержку с помощью ИВЛ (перед поступлением в клинику). Данные о гестационном возрасте, весовых показателях, тяжести состояния при рождении представлены в таблице 1.

Основной клинический диагноз у всех детей – церебральная ишемия 2–3-й степени, причем у 13 (86%) детей отмечалось сочетание угнетения с элементами возбуждения; у 7 детей наряду с этим отмечались вегето-висцеральные нарушения, выразившиеся в наличии лабильности ЧСС и ЧД, выраженных микроциркуляторных расстройств, диспепсии (срыгивания, вздутие живота, метеоризм, изменение характера стула).

У 4 детей установлен диагноз внутриутробной пневмонии. Двое из них были угрожаемые по генерализации внутриутробной инфекции и развитию сепсиса. У остальных детей первой группы не отмечено инфекционно-воспалительных заболеваний (хотя большинство детей расценивались, как потенциально угрожаемые по риску реализации внутриутробного инфицирования и соответственно получали антибактериальную терапию).

При поступлении состояние детей было тяжелым; положительная клиническая динамика – улучшение

состояния до среднетяжелого, уменьшение явлений церебральной депрессии и ликвидация очагов инфекционно-воспалительных заболеваний отмечались, как правило, не раньше 3-й недели жизни.

В качестве сопутствующих состояний отмечалось СДР, конъюнкционная желтуха 1–2 степени, внутриутробная гипотрофия.

Все дети получали комплексную терапию (оксигенотерапию, антибактериальную и инфузионную терапию, метаболиты, по показаниям – гормоны и нейротрофические средства). Большинство (12 детей) находились на смешанном вскармливании (грудное молоко в сочетании с индивидуально подобранной адаптированной молочной смесью), 3 ребенка получали искусственное вскармливание (специализированные смеси для недоношенных).

Группу сравнения составляли 10 недоношенных детей, также отобранных методом слепой выборки из контингента пациентов клиники, удовлетворяющих требованиям включения в исследование.

В группе сравнения все дети родились при сроке гестации 31–33 недели. Масса тела составила от 1020 до 2210 г. Как и в основной группе, анамнез детей был отягощен (заболевания матери, патология беременности и родов), 4 ребенка рождены путем операции кесарева сечения. 4 детей получали респираторную поддержку с помощью ИВЛ. Все дети родились в тяжелом состоянии вследствие перенесенной внутриутробной и интранатальной гипоксии. Основной клинический диагноз – церебральная ишемия 2–3 степени. Характер сопутствующей

шей патологии соответствовал таковому в основной группе. На смешанном вскармливании находились 6 детей, 4 – на искусственном. Таким образом, группы сопоставимы по степени зрелости детей, выраженности патологических процессов и характеру вскармливания; сравнимы они также и по особенностям базисной терапии (антибиотики, метаболиты, ферменты, билирубин-связывающие и желчегонные средства).

Клиническая оценка периода ранней адаптации представлена в таблице 2.

В основной группе величина первичной потери массы (%) составила $12,7 \pm 3,2$. На фоне приема БАД «Бифиформ Бэби» у большинства детей первичная потеря компенсировалась в среднем к $10,5 \pm 0,5$ дню жизни. У детей группы сравнения отмечены несколько более поздние темпы восстановления первоначального веса (в среднем к $13,0 \pm 2,5$ дню жизни).

Эпителизация пупочной ранки у детей основной группы наблюдалась в среднем к $12,3 \pm 2,7$ дню жизни, физиологическая желтуха угасла к $16,0 \pm 3,0$ дню жизни, устойчивый сосательный рефлекс появился к $17,5 \pm 5,2$ дню жизни.

Среднесуточная прибавка массы у детей основной группы составила $20 \pm 7,5$ г/кг/сутки и с учетом тяжести состояния детей расценивалась как удовлетворительная, так же, как и в группе сравнения ($18,2 \pm 5,3$ г/кг/сутки).

Таким образом, основные показатели периода ранней адаптации были сопоставимы у детей обеих групп. Тем не менее можно отметить более быстрое восстановление первичной массы тела и несколько более раннее появление сосательного рефлекса у недоношенных детей основной группы, что свидетельствовало о благоприятном влиянии комплексного лечения, включающего биологически активную добавку «Бифиформ Бэби» на физиологическое созревание недоношенных детей.

Переносимость пробиотика оценивалось по появлению или усиле-

Таблица 2. Клиническая оценка периода ранней адаптации

Показатели	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=10)
Величина первичной потери массы тела (%)	$12,7 \pm 3,2$	$12,5 \pm 3,5$
Возраст восстановления массы тела при рождении (дни)	$10,5 \pm 0,5$	$13,0 \pm 2,5$
Длительность физиологической желтухи (дни)	$16,0 \pm 3,0$	$17 \pm 2,0$
Время появления устойчивого сосательного рефлекса (дни)	$17,5 \pm 5,2$	$20,3 \pm 3,5$
Время эпителизации пупочной ранки	$12,3 \pm 2,7$	$13,0 \pm 4,3$
Среднесуточная прибавка массы тела (г/кг/сут.)	$20 \pm 7,5$	$18,2 \pm 5,3$

нию срыгиваний, метеоризма, изменению частоты и консистенции стула, а также состоянию кожных покровов.

Ни у одного ребенка основной группы не отмечено возникновения аллергических изменений со стороны кожных покровов.

Появление срыгиваний (1–2 раза в сутки, объемом 3–5 мл) на 1–2-й день от начала использования биологически активной добавки (как проявление адаптационного синдрома) отмечено у 2 детей основной группы (13,3%).

Усиление диарейного синдрома (увеличение кратности стула и изменение его консистенции до водянистого), нарастание метеоризма не отмечено ни у одного ребенка основной группы.

До начала использования пробиотика «Бифиформ Бэби» у всех детей основной группы отмечались диспептические явления с изменением характера стула: у большинства детей (73,3%) наблюдался разжиженный стул с примесью слизи, зелени, неперевавшими комочками. Подобные изменения стула связаны с ранним возрастом детей, их морфофункциональной незрелостью, использованием антибактериальной терапии (у 3 детей – двумя препаратами) с первых дней жизни, что создает угрозу развития антибиотик-ассоциированной диареи.

У 3 детей к моменту назначения пробиотика отмечалась диарея: стул был учащен до 8–12 раз, желто-

го цвета, имел водянистую консистенцию, кислый запах, «пенистый» характер. Наряду с этим у 2 детей обнаруживалась примесь слизи в кале. Данные изменения были расценены как проявления лактазной недостаточности и дисбиоза у недоношенных детей, что в дальнейшем было подтверждено исследованием экскреции углеводов с калом (содержание лактозы в кале $0,5–0,75$ г%). Этим детям в состав комплексной терапии была включена лактаза.

У одного ребенка, получавшего искусственное вскармливание, отмечались запоры. Стул был только после клизмы, имел плотный гомогенный характер, желто-зеленоватый цвет, отмечалась примесь слизи.

Наряду с изменением характера стула у всех детей основной группы имелись другие проявления диспепсии: метеоризм от выраженной (у детей с лактазной недостаточностью) до умеренной интенсивности, вздутие живота, колики. У 5 детей наблюдался синдром срыгиваний.

Как показали наблюдения, **комплексное лечение с использованием биологически активной добавки «Бифиформ Бэби» сопровождалось удовлетворительным клиническим эффектом** – у большинства детей к 7–9-му дню удалось устранить колики, метеоризм, нормализовать стул. Важно отметить, что использование пробиотика «Бифиформ Бэби» у недоношенных детей с лактазной недостаточностью не



Таблица 3. Динамика основных клинических проявлений на фоне использования биологически активной добавки «Бифиформ Бэби»

Симптомы заболевания	До начала терапии (n=15)	Сроки исчезновения (дни лечения)					
		1-3	5	7	9	10	10 и >
Срыгивания	5	5	3	1	1	-	-
Метеоризм	11	9	5	2	1	1	-
Колики	15	13	8	5	3	2	1
Разжиженный стул с примесью слизи, зелени, неперевавшими комочками	11	10	7	5	3	-	-
Диарея	3	3	3	1	1	-	-
Запоры	1	1	1	1	1	-	-

сопровождалось усилением диарейного синдрома. Динамика основных клинических проявлений на фоне использования биологически активной добавки «Бифиформ Бэби» представлена в таблице 3.

Клиническая эффективность биологически активной добавки «Бифиформ Бэби» подтверждалась результатами исследования копрологии кала и микробиоценоза толстой кишки.

Копрологическое анализы кала были выполнены у всех детей перед назначением пробиотика и после окончания курса терапии.

Лишь у 2 детей основной группы исходные анализы были в пределах нормы; у остальных детей (86,5%) отмечена примесь слизи, эритроциты, лейкоциты, крахмал (внеклеточный и внутриклеточный), значительное количество нейтрального жира. Наибольшие изменения отмечались у детей с лактазной недостаточностью. По окончании терапии (к 15–16-му дню жизни) у 12 детей копрологический анализ нормализовался: исчезла слизь, лейкоциты, эритроциты, у 3 детей, получавших искусственное вскармливание, сохранялось умеренное количество нейтрального жира в кале.

Недоношенные дети группы сравнения также имели диспептические явления: разжиженный стул с примесью слизи, неперевавшими комочками наблюдался у 7 детей, диарея, обусловленная лактазной недостаточностью у 2 детей, у 1 ребенка были запоры.

В группе сравнения у 2 детей с лактазной недостаточностью и 5 детей с разжиженным стулом в

копрологических анализах на протяжении всего периода наблюдения сохранялась примесь слизи, лейкоциты, значительное количество нейтрального жира, отмечалась положительная реакция на кровь – 7 детей, у 3 детей определялся внеклеточный крахмал, у 1 – внутриклеточный. Нормализация показателей копрологического исследования отмечалась к 19–23-му дню жизни.

У всех детей были выполнены исследования микробного пейзажа кала. При сравнительном анализе до и после проведенного лечения у детей основной группы были обнаружены следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий (при уровне разрешения ≥ 106 КОЕ/г) в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 25%. На фоне проводимого лечения происходило достоверное ($p < 0,05$) повышение этого показателя до 97%. Кроме того, происходило и достоверное увеличение количественного уровня бифидобактерий, среднее количество которых до приема препарата составляло $9,8 \pm 0,1$ КОЕ/г исследуемого материала, а через 10 дней после приема препарата повысилось до $10,7 \pm 0,1$ КОЕ/г исследуемого материала ($p < 0,05$).

Также, как и для бифидобактерий, частота обнаружения лактобацилл у детей до лечения была значительно снижена и составляла только 35%. В дальнейшем, на фоне проводимого лечения частота выявления лактобацилл у детей достоверно увеличивалась и составила 82% ($p < 0,05$). Количественный уровень лактобацилл также имел

тенденцию к увеличению ($5,5 \pm 0,8$ и $8,4 \pm 0,3$ КОЕ/г исследуемого материала до и после лечения соответственно).

Доминирующей группой факультативно-анаэробных бактерий у детей основной группы до лечения были энтерококки, обнаруженные в 85% случаев в средней концентрации, равной $9,3 \pm 0,4$ КОЕ/г исследуемого материала. После лечения частота встречаемости бактерий этой группы не изменялась, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до $8,3 \pm 0,1$ КОЕ/г исследуемого материала ($p < 0,05$).

Энтеробактерии до лечения были обнаружены у 65% детей основной группы и чаще всего были представлены бактериями родов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Кишечные палочки были обнаружены только у 10% детей. После лечения наблюдалось достоверное увеличение числа детей, колонизированных кишечными палочками (75%, $p < 0,05$).

У 2 детей основной группы до лечения из кишечника высевались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента.

Использование пробиотика «Бифиформ Бэби» не приводило к достоверным изменениям параметров как частоты обнаружения, так и числа общего количества стафилококков. Однако после лечения в основной группе было выявлено достоверное увеличение числа детей, колонизированных *Staphylococcus aureus* (5 и 45% соответственно, $p < 0,05$).

На фоне проводимой терапии у детей основной группы выявлена

тенденция к снижению частоты колонизации кишечника бактериями рода *Candida*, выражавшаяся в их полном исчезновении, в то время как до лечения эти микроорганизмы были обнаружены у 25% детей.

В группе сравнения были обнаружены следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 35%. На фоне проводимого симптоматического лечения происходило увеличение этого показателя до 75%, однако изменение количественного уровня бифидобактерий не носило статистически достоверного характера.

Также, как и у детей основной группы, частота обнаружения лактобацилл у детей группы сравнения до лечения была значительно снижена, составляя только 25%. На фоне проводимого симптоматического лечения частота выявления лактобацилл достоверно увеличилась и составила 75% ($p < 0,05$).

Доминирующей группой факультативно-анаэробных бактерий у детей этой группы до лечения, как и у детей основной группы, были энтерококки, обнаруженные в 100% случаев в средней концентрации, равной $9,8 \pm 0,3$ КОЕ/г исследуемого материала. После лечения не происходило изменения частоты встречаемости бактерий этой группы, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до $8,3 \pm 0,1$ КОЕ/г исследуемого материала ($p < 0,05$).

Энтеробактерии до лечения обнаружены у 50% детей этой груп-

пы и были представлены исключительно бактериями рода *Klebsiella*. Кишечные палочки обнаружены не были. После лечения наблюдалось увеличение числа детей, колонизированных кишечными палочками (50%). Достоверных изменений в качественном и количественном составе других энтеробактерий выявлено не было.

Как и в основной группе, у одного ребенка группы сравнения до лечения из кишечника высевались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента в группе сравнения.

Качественные и количественные параметры колонизации кишечника у детей группы сравнения бактериями рода *Staphylococcus* не претерпевали достоверных изменений. Однако у детей группы сравнения после лечения наблюдалась тенденция к увеличению общего количества стафилококков по сравнению с детьми основной группы ($5,1 \pm 0,6$ и $7,5 \pm 1,2$ КОЕ/г исследуемого материала соответственно).

На фоне проводимой терапии не было обнаружено статистически значимых изменений частоты встречаемости и в количественном уровне дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

По изменениям в анализах крови клинических и биохимических существенной разницы между детьми сравниваемых групп не установлено.

Как показали полученные результаты, использование пробиотика «Бифиформ Бэби» у недоношенных новорожденных с сочетанной

перинатальной патологией позволило эффективно восстановить баланс кишечной микрофлоры, купировать функциональные нарушения пищеварения, обеспечить благоприятное течение раннего периода адаптации. Терапия хорошо переносилась, случаев аллергических реакций и непереносимости «Бифиформ Бэби» не наблюдалось.

Таким образом, проведенное изучение эффективности пробиотика «Бифиформ Бэби» в формировании ранних адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей с перинатальной патологией позволили сделать следующие **выводы**:

1. «Бифиформ Бэби» обладает хорошей переносимостью у всех наблюдавшихся детей и безопасен при использовании даже у глубоко недоношенных детей.
2. Прием «Бифиформ Бэби» ведет к быстрому и эффективному восстановлению баланса кишечной микрофлоры, а также устранению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей.
3. Отсутствие содержания лактозы позволяет использовать препарат у недоношенных детей с лактазной недостаточностью.
4. Использование «Бифиформ Бэби» в составе комплексной терапии оказывает благоприятное воздействие на физиологическое созревание недоношенных детей.

Список литературы

1. Практическое руководство по неонатологии / Под ред. Г.В. Яцык. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 344 с.
2. Беляева И.А., Яцык Г.В., Дворяковский И.В., Степанов А.А., Сугак А.Б. Патогенез дисфункций желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста // Рос. педиатрический журнал. – 2007. – 4. – С. 4–7.
3. Беляева И.А., Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П., Степанов А.А. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных // Рос. педиатрический журнал. – 2007. – №3. – С. 49–54.
4. Яцык Г.В. Особенности пищеварительной системы у недоношенных детей. // Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 1980. – 32 с.
5. Беляева И.А., Яцык Г.В. Современные представления о дисбиозе кишечника. // Материалы II конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». – М., 2003. – С. 223.
6. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. // Lancet Infect. Dis. – 2001. – Vol. 1. – N2. – P. 101–114.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», Т. 17, №15, 2009 г., стр. 1000–1004.



Биформ® Бэби легко усваивается с первых дней жизни

Доза Биформ® Бэби сбалансирована под возможности новорожденных и детей раннего возраста

1 доза ~ 0,5 мл

Состав: (дневная доза 0,5 г ~ 0,5 мл)

- Bifidobacterium BB-12® 1x10⁹ КОЕ
- Streptococcus thermophilus TH-4® 1x10⁷ КОЕ

Объем желудка ребенка первого года жизни



1 день
5–7 мл



3 день
22–27 мл



1 неделя
45–60 мл



1 месяц
80–150 мл



1 год
250 мл

✓ Комбинация штаммов

- имеет статус GRAS¹
- включена в рекомендации WGO¹ для детей
- разрешена FDA¹
- комбинация – положительный эффект 2 изученных штаммов¹
- не содержит лактозы²

✓ Триглицериды средней цепи³

- хорошо усваиваются даже глубоконедоношенными детьми
- не требуют наличия фермента липазы
- источник энергии для детей с первых дней жизни

✓ Специальный флакон

- до вскрытия флакона полезные бактерии находятся в крышке – обеспечение жизнеспособности
- при вскрытии флакона суспензия готовится сразу на весь курс – гигиенично и удобно⁴

✓ Удобство применения

- точно дозируется мерной пипеткой
- 1 доза 1 раз в день⁴

Триглицериды средней цепи:

Не нуждаются в наличии липазы, попадают в кровь, минуя лимфатическую систему⁵.

Не содержит в своем составе моно- и дисахаридов:

Активность ферментов, в том числе дисахаридаз, в период новорожденности снижена. Введение дисахаридов может усиливать брожение и вызвать учащение стула, газообразование, колики⁵.

1. Корниенко Е.А. и др. «Лезащий врач», 2015, №6, стр. 52-61

2. Информация от завода-производителя

3. Нацпрограмма оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ, 2010

4. Информация на упаковке Биформ Бэби® – курс на расчете 10 дней

5. Белоусова Е.А. «Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите», РМЖ, № 5, том 17/2009, стр. 317-321

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Желчнокаменная болезнь: не пропустите рак!

Исследована частота развития рака желчного пузыря и других новообразований на фоне острого калькулезного холецистита.

Холецистэктомия – одно из наиболее частых хирургических вмешательств при заболеваниях органов брюшной полости. Самым распространенным видом вмешательства является лапароскопический, составляющий более 90% всех вмешательств. Желчнокаменная болезнь – наиболее распространенная причина острого холецистита, требующая неотложной хирургической помощи. Данные патогистологического исследования в большинстве случаев убедительно подтверждают изменения, обусловленные желчнокаменной болезнью: признаки хронического или острого холецистита, развитие эмпиемы желчного пузыря, мукоцеле, отложения холестерина. Кроме признаков явного воспалительного процесса, в последнее время при рутинном гистологическом обследовании повысилась частота «случайных» находок, включая карциному желчного пузыря, билиарную внутриэпителиальную неоплазию, эпителиальную дисплазию или метастазы в других органах. Частота таких находок во время обычного гистологического обследования составляет 0,17–3,30%, и согласно современным требованиям, является обязательной диагностической процедурой. В то же время многие авторы ввиду низкой частоты выявляемости онкопатологии и высоких экономических затрат на обследовании предлагают выборочное обследование. Более того, обязательное проведение рутинного ультразвукового исследования (УЗИ) должно помочь выявить пациентов с высоким риском. Целью настоящего исследования, проведенного Катаржиной Бартосяк (Katarzyna Bartosiak) и соавторами, стало определение общей частоты «случайных» патологических находок у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию по поводу симптомного заболевания желчного пузыря, а также изучить, является ли макроскопический вид желчного пузыря при УЗИ достоверным методом идентификации пациентов с иной патологией, кроме желчнокаменной. Работа выполнена в Военно-медицинском институте (Department of General, Oncologic, Metabolic and Thoracic Surgery, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland), Варшава, Польша, результаты ее опубликованы в журнале «Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne» («Видеохирургия и другие малоинвазивные технологии») в 2018 г.

В анализ включены результаты хирургического лечения 1131 пациента, которому проведено удаление желчного пузыря: 356 (31,47%) мужчин и 774 (68,43%) женщины в 2013–2015 гг. Сред-

ний возраст пациентов составил 55±15 лет (19–92 года). Лапароскопическая холецистэктомия проведена 1064 (94%) пациентам, открытая хирургия – 16 (1,4%). У 43 (3,8%) пациентов из-за технических сложностей выполнена конверсия лапароскопического холецистэктомии в открытое хирургическое вмешательство. В анализ были включены также клинические данные: возраст, индекс массы тела (ИМТ), показания к операции, данные предоперационного УЗИ, интраоперационные данные и послеоперационные осложнения. Средняя продолжительность госпитализации составила 3,7±2,3 дня. Как пишут авторы исследования, большая часть патологического процесса была представлена хроническим воспалением – 382 (33,8%), гнойным холециститом – 312 (27,6%), желчнокаменной болезнью – 273 (21,5%) и полипами желчного пузыря – 17 (1,5%). Неожиданные патологические находки выявлены у 21 (1,86%) пациента. Частота распространенности и вид патологии представлены в таблице ниже.

Таблица. Анализ патогистологических находок при 1131 удалении желчного пузыря (21 случай)

Патогистологическое заключение (находка)	n (%)
Протоковая аденокарцинома	7 (0,61)
Гепатоцеллюлярная карцинома	1 (0,09)
Высокодифференцированная аденокарцинома	1 (0,09)
Аденокарцинома с умеренной степенью метаплазии железистого эпителия	1 (0,09)
Билиарная интраэпителиальная неоплазия высокой степени метаплазии (ViIN-3)	1 (0,09)
Билиарная интраэпителиальная неоплазия низкой степени метаплазии (ViIN-1)	2 (0,18)
Псевдопилорическая метаплазия	4 (0,35)
Низкодифференцированная эпителиальная дисплазия	3 (0,27)
Метастазы из молочной железы	1 (0,09)

Наиболее частые «случайные» находки у 21 пациента, как сообщают исследователи, были представлены частично трубчатой, частично – папиллярной аденокарциномой 0,61%, псевдопилорической метаплазией – 0,35% и низкодифференцированной эпителиальной дисплазией – 0,27%. Проведенный статистический анализ методом логистической регрессии подтвердил корреляцию между возрастом и частотой случайных находок (отношение риска (ОР)=1,047, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,010–1,085; p=0,0125). При этом ИМТ и пол не были факторами риска допол-



нительных находок: ОР=0,957, 95% ДИ 0,861–1,064; $p=0,417$ и ОР=0,939, 95% ДИ 0,32–2,758; $p=0,908$ соответственно.

Результаты предоперационного УЗИ были проанализированы в 21 случае, где выявлены случайные патогистологические находки. При этом подозрительная УЗИ-картина желчного пузыря определена только у 5 пациентов, имевших патогистологическое несоответствие. Остальные 16 случаев имели нормальное УЗИ-заключение. Положительное прогностическое значение УЗИ при выявлении «случайных» гистологических находок составило 0,238 и было очень низким, подчеркивают авторы исследования.

Выводы

Как отмечают исследователи, «случайные» находки при гистологическом исследовании желчного пузыря, удаленного по поводу острого калькулезного холецистита у симптомных пациентов, составили 1,86%.

При этом наиболее частой находкой были неоплазии, частота которых повышалась соответственно возрасту пациентов: чем старше, тем выше вероятность развития неоплазии.

Авторы исследования также установили низкую диагностическую ценность предоперационной ультрасонографии для выявления неоплазий различного генеза, что предполагает обязательное рутинное проведение гистопатологического контроля всех образцов удаленных желчных пузырей.

Bartosiak K., Liszka M., Drazba T. et al. (2018). Unexpected pathological findings after laparoscopic cholecystectomy – analysis of 1131 cases. Videosurgery Miniinv.; 13 (1): 62–66. (DOI: <https://doi.org/10.5114>).

А.И. Осадчий

*Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua*

Глютеновая болезнь: новые данные диагностики и лечения

Анализ причин смертности при целиакии: популяционное когортное исследование по данным исследовательского центра в Южном Дербишире, Великобритания.

Целиакия – мультифакторное заболевание, развивающееся при нарушении пристеночного пищеварения и нарушения всасывания в тонкой кишке, вызванное некоторыми пищевыми продуктами, содержащими белок глютен (клейковина) и близкие к нему белки злаков. Имеет смешанный аутоиммунный, аллергический, наследственный генез и передается по аутосомно-доминантному типу. Заболевание в тяжелой форме, к счастью, диагностируют редко, но при этом ген, ответственный за предрасположенность к целиакии, отмечается довольно часто, что способствует проявлению заболевания в популяции примерно у 0,5–1% населения разной степени выраженности. Тяжелая форма целиакии, как правило, сопровождается высокой летальностью, тогда как ее более легкие варианты проявления при соблюдении аглютеновой диеты имеют менее катастрофические последствия.

Развитие современных серологических методов диагностики за последнее десятилетие позволило более точно и на ранних этапах выявлять заболевание. Введение в повседневную практику достоверных серологических тестов для выявления целиакии способствовало развитию стратегии раннего ее диагностирования и стратификации риска заболевания. При этом на сегодняшний момент данные о том, как это повлияло на общую выживаемость пациентов с целиакией и есть ли разница в выживаемости среди больных с умеренной формой целиакии, – отсутствуют. Предположение о том, что более легкие случаи заболевания, выявленные на ранних этапах, могут сопровождаться меньшим риском общей смертности, а также более низким риском смертности от сопутствующих заболеваний, требовало доказательства. Проверкой гипотезы стало исследование, проведенное Грегори Холмсом, Королевская больница Дерби, Великобритания (G.K.T. Holmes, Royal Derby Hospital, Derby, UK), и Эндрю Мюридом, Департамент общественного

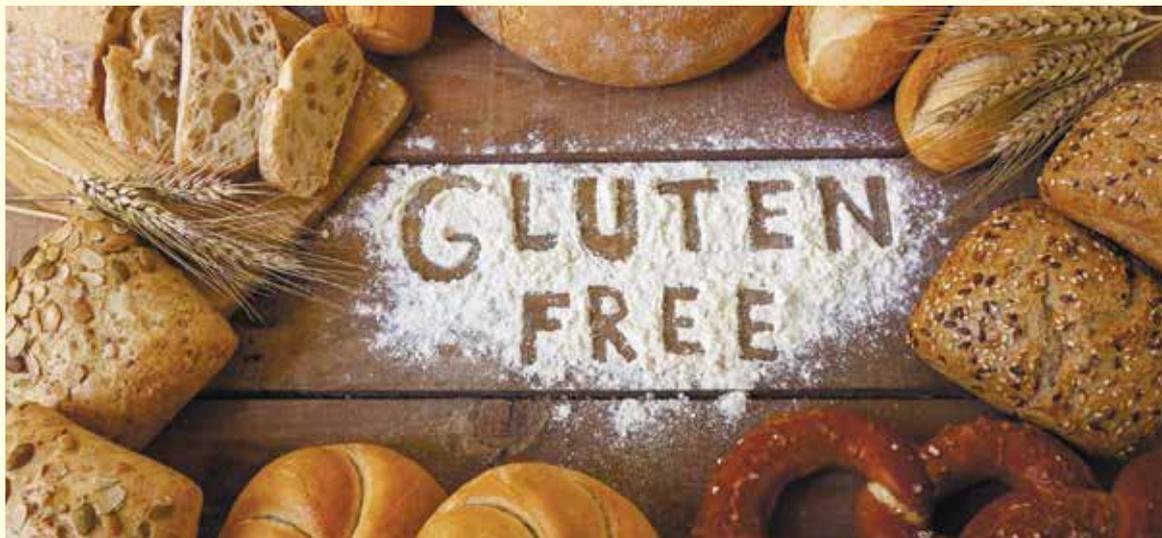
здравоохранения, Городской совет Дерби, Великобритания (Andrew Muirhead, Department of Public Health, Derby City Council, Derby, UK), среди однородной группы пациентов с диагнозом «целиакия», установленным на основании серологического исследования и биопсии. Результаты работы опубликованы в «BMJ Open Gastroenterology» («Гастроэнтерология») в 2018 г.

Как пишут авторы работы, группу анализа составили пациенты, которым диагноз был установлен за период 1978–2014 гг. На конец исследования для анализа было доступно 2515 пациентов: 1765 – по данным биопсии и 750 – в результате серологического исследования. Длительность наблюдения более 2 лет составила у 2174 пациентов. При этом отмечен экспоненциальный рост серологического диагноза «целиакия» со стабилизацией к 2006 г. Анализ проводили с группировкой на период после установления диагноза с вовлечением пациен-

но-сосудистых заболеваний, хотя в половине случаев она была связана с целиакией. В структуре смертности отмечен рост респираторных заболеваний в период применения серологической диагностики, некоторых новообразований и патологии печени. Так, стандартизованный коэффициент смертности составил для пневмонии 2,58; неходжкинской лимфомы – 6,32; рака пищевода – 2,80; заболевания печени – 3,1. При этом констатируется повышение выживаемости в >3 раза после установленного диагноза «целиакия» за последнее время.

В заключение авторы делают следующие выводы:

- имеющиеся данные о повышенном риске общей смертности у больных с целиакией подтверждаются, но при этом в эру развития серологической диагностики он может быть значительно снижен за счет раннего выявления заболевания;



тов под наблюдением не менее 2 лет. При этом участники исследования были стратифицированы по дате установления диагноза для вычленения группы серологической диагностики.

Полученные общие данные свидетельствовали об увеличении средней продолжительности жизни за последнее время по сравнению с начальным периодом с 6,2 до 9,3 года. При этом также увеличился средний возраст пациентов после установленного диагноза «целиакия» с 45,6 до 46,1 года соответственно. А тех, которых наблюдали >2 лет спустя установления диагноза, – 45,5 года против 44,8 года. Повысившаяся смертность от всех заболеваний в группе по сравнению с начальным периодом с 62 до 77% имела ограниченное значение без четкой корреляции и лишь подтверждала тенденцию повышения общей смертности от всех причин с 1,37 до 1,57, за исключением смертности от сердеч-

- существует повышенный риск смертности от злокачественных новообразований, пневмонии (по сравнению с общей популяцией) и заболеваний печени;
- ранний диагноз с использованием скрининговых тестов поможет снизить смертность при целиакии за счет своевременного начатого лечения развившихся осложнений: пневмонии, печеночной недостаточности и других расстройств, а также своевременной вакцинации от пневмококковой инфекции.

Holmes G.K.T., Muirhead A. (2018). Mortality in coeliac disease: a population-based cohort study from a single centre in Southern Derbyshire, UK. *BMJ Open Gastroenterol.* – 5 (1).

А.И. Осадчий

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

На активность микрофлоры кишечника больше влияет диета, чем гены

Результаты новой работы ученых из Великобритании.

Известно, что кишечная микрофлора влияет на состояние всего организма, в том числе и на жировую ткань. Но в какой степени на деятельность микрофлоры, направленную на процессы накопления жировой ткани, оказывают влияние генетические факторы и внешние воздействия, например, диета? Поиск ответа на этот вопрос стал целью нового исследования, проведенного учеными из Королевского колледжа Лондона (King's College London), Великобритания. Полученные результаты опубликованы в журнале «Nature Genetics».

В ходе данной работы ученые проанализировали фекальные метаболиты – совокупность молекул, которые вырабатываются во время определенных метаболических процессов, – у близнецов для того, чтобы понять, как химические процессы, происходящие в кишечнике, влияют на распределение жировой ткани, особенно на накопление ее в области талии. Известно, что чрезмерное накопление количества жировой ткани вокруг талии значительно увеличивает вероятность развития различных метаболических нарушений, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа.



Активность микрофлоры зависит от диеты, а не от генов

Для ответа на поставленные вопросы ученые отобрали образцы стула 786 близнецов (93,4% – женщины) и проанализировали 1116 метаболитов. Результаты, полученные в ходе первой части работы, были затем воспроизведены на втором этапе, участниками которого стали 230 близнецов (98,3% – женщины). Проанализировав полученные результаты, ученые отметили, что только 17,9% процессов, происходящих с участием микрофлоры кишечника, зависят от генетических факторов, а 67,7% – от внешних воздействий, таких как диета. Это означает, что состояние здоровья и масса тела обусловлены синтезом множества химических веществ, которые производит микробиом кишечника в ответ на поступающую пищу.

Автор работы доктор Кристина Менни (Cristina Menni) отметила, что, анализируя фекальные метаболиты, ученым удалось в некоторой степени оценить сложные процессы, происходящие в кишечнике. Полученные результаты позволили специалистам с другой стороны посмотреть на взаимосвязь между рационом питания, обработкой пищи в кишечнике, отложением жировой ткани и развитием воспалительных процессов.

Обнадеживающие результаты исследования

Как подчеркнули авторы исследования, полученные результаты выглядят весьма обнадеживающими, поскольку свидетельствуют, что с помощью диеты человек в состоянии влиять на процессы, происходящие в кишечнике, для предотвращения накопления жировой ткани в области талии.

При проведении исследования ученые создали базу данных фекальных метаболитов, а также предшественников микрофлоры кишечника и химических соединений, с которыми они взаимодействуют. Исследователи надеются, что такая информация может пригодиться при проведении последующих работ, в которых специалисты будут изучать влияние микробиома на состояние здоровья.

Возможно, уже в ближайшее время исследователям удастся выделить отдельные химические соединения, которые в большей степени, чем остальные, влияют на протекание различных метаболических процессов в кишечнике, что откроет новые терапевтические возможности для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Cohut M. (2018). Gut bacteria drive belly fat, but are genes or diet to blame? *Medical News Today*, May 29 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/321953.php>).

Zierer J., Jackson M.A., Kastenmüller G. et al. (2018). The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nature Genetics*, May 28 [Epub. ahead of print].

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».

www.umj.com.ua

УРСОСАН

Урсодезоксихолевая кислота

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения РК от 20 октября 2017 г. № N011232

Торговое название

Урсосан

Международное непатентованное название

Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма

Капсулы 250 мг

Состав

Одна капсула содержит:

активное вещество: кислота урсодезоксихолевая 250 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, крахмал кукурузный преджелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, магнезия стеарат. Состав желатиновой капсулы: титана диоксид (E171), желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы белого цвета, размера «0».

Содержимое капсул – белый или почти белый порошок, либо белый или почти белый порошок с кусочками массы, либо белый или почти белый порошок, спрессованный столбиком и распадающийся при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей.

Препараты желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота.

Код АТХ А05АА02.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) вырабатывается в теле человека естественным путем в небольших количествах (не более 5%). При пероральном приеме УДХК наступает быстрое полное всасывание в тонкой кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке посредством активного транспорта. Скорость абсорбции, как правило, составляет 60-80%. УДХК в 96-98% связана с белками плазмы, эффективно высвобождается в печени и выводится с желчью в форме конъюгатов глицина и таурина. В кишечнике часть конъюгатов деконъюгируется и наступает повторное всасывание. Конъюгаты могут также дегидроксилироваться на литохолическую кислоту, часть которой всасывается, сульфатируется в печени и выводится через желчные пути.

При систематическом приеме урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой сыворотки крови (48 % общего содержания желчных кислот), что приводит к уменьшению всасывания токсичных желчных кислот и поступлению их в печень. Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи.

Биологический период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3-5, 5-8 дней.

Фармакодинамика

УДХК является желчной кислотой, понижающей уровень холестерина в желчной жидкости, прежде всего, за счет диспергирования холестерина и образования жидко-кристаллической фазы. Уменьшает синтез холестерина в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выведение желчи. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавление синтеза в печени и понижение секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ними жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов.

Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполиарными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию цитотоксичных мицелл.

Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом, уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Кистозный фиброз – детская популяция. Доступен долгосрочный опыт лечения детских пациентов с кистозным фиброзом, связанным с гепатобилиарными заболеваниями (CFAND), при помощи УДХК, насчитывающий вплоть до 10 лет и более. Имеются данные о том, что лечение при помощи УДХК может ограничить пролиферацию желчных протоков, остановить распространение повреждения тканей и даже способствует обратному развитию гепа-

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

тобилиарных изменений на раннем этапе CFAND. Терапию при помощи УДХК следует начинать как можно раньше после постановки диагноза CFAND для оптимизации эффективности лечения.

Показания к применению

- для растворения рентггеннегативных холестериновых камней желчного пузыря, при этом функция желчного пузыря не должна быть нарушена.
- лечение первичного билиарного цирроза (ПБЦ) печени при отсутствии признаков декомпенсации.
- лечения гепатобилиарных нарушений, связанных с муковисцидозом у детей от 6 до 18 лет.

Способ применения и дозы

Возрастных ограничений для применения Урсосана 250 мг твердых капсул в лечении ПБЦ и растворении желчных камней, пропускающих рентгеновское излучение нет.

При различных показаниях рекомендуется применение следующей суточной дозы:

Растворение камней желчного пузыря:

Взрослые: Обычная доза составляет 8-12 мг/кг/день для приема вечером, например, 750 мг ежедневно вечером.

Срок, необходимый для растворения желчных камней, вероятно, варьируется от 6 до 24 месяцев в зависимости от размера и состава камня.

Последующую холецистограмму или УЗИ полезно проводить с интервалом в 6 месяцев до исчезновения желчных камней.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока 2 последовательные холецистограммы и/или УЗИ с интервалом 4-12 недель не покажут отсутствия желчных камней. Это обусловлено тем, что эти техники не позволяют достоверно изобразить камни диаметром менее 2 мм. Вероятность повторного появления желчных камней после их растворения в результате применения желчной кислоты в горизонте 5 лет оценивается как 50%. Эффективность Урсосана в лечении рентгеноконтрастных или частично рентгеноконтрастных желчных камней не тестировалось, но у таких камней, как правило, предполагается меньшая способность к растворению чем у камней, пропускающих рентгеновское излучение. 10-15% пропускающих рентгеновское излучение камней представляют нехолестериновые камни, которые не могут быть растворены желчными кислотами.

Капсулы необходимо принимать 1 раз в день перед сном, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Применять регулярно.

Длительность лечения 6-24 месяцев. Если размер камней по истечении 12 месяцев не уменьшается, то лечение продолжать не следует. Контроль эффективности лечения осуществляется с помощью ультразвукового исследования или с помощью рентгеновских исследований каждые 6 месяцев. При последующем осмотре следует проверить, не возник ли кальциоз камней. В случае если это произошло, лечение должно быть прекращено.

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита:

Назначают по одной капсуле Урсосана вечером или перед сном ежедневно, запивая небольшим количеством жидкости.

Курс лечения составляет 10-14 дней. В целом, длительность применения зависит от течения болезни.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

Суточная доза зависит от массы тела и колеблется от 3 до 7 капсул (14 ± 2 мг УДХК на кг массы тела).

В течение первых трех месяцев лечения следует распределять прием капсул Урсосан в течение дня. При улучшении значений печеночных проб суточную дозу можно принимать один раз в день вечером.

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Урсосан 250 мг капсулы			
		Первые 3 месяца			далее
		утро	обед	вечер	вечер (один раз в день)
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
Свыше 110		2	2	3	7

Капсулы следует глотать целиком и запивать небольшим количеством жидкости. Необходимо следить за тем, чтобы прием осуществлялся регулярно.

При ПБЦ Урсосан в капсулах можно принимать в течение неограниченного периода времени.

В случае ухудшения клинических симптомов в начале лечения (усиление зуда) лечение следует продолжить, принимая по одной капсуле препарата Урсосан ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (увеличивая суточную дозу ежедневно на одну капсулу) до тех пор, пока вновь не будет достигнуто рекомендованный режим дозирования.

Пожилые пациенты

Доказательства того, что необходим коррективка взрослой дозировки, отсутствуют, но, тем не менее, необходимо соблюдать определенную осторожность.

Детская популяция (6-18 лет)

Богатые холестерином желчные камни и ПБЦ очень редко встречаются у детей, но, когда они появляются, дозировка должна быть соотнесена с массой тела. Адекватные данные об эффективности и безопасности в этой популяции отсутствуют.

Гепатобилиарные нарушения, связанные с кистозным фиброзом.

Дети с кистозным фиброзом в возрасте от 6 до 18 лет: 20 мг/кг/день в 2-3 разделенных дозах, с дальнейшим увеличением дозы до 30 мг/кг/день при необходимости.

Масса тела МТ [кг]	Суточная доза [мг/кг МТ]	Урсосан 250 мг капсулы		
		Утро	Обед	Вечер
20 – 29	17-25	1	--	1
30 – 39	19-25	1	1	1
40 – 49	20-25	1	1	2
50 – 59	21-25	1	2	2
60 – 69	22-25	2	2	2
70 – 79	22-25	2	2	3
80 – 89	22-25	2	3	3
90 – 99	23-25	3	3	3
100 – 109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Побочные действия

Оценка нежелательного воздействия базируется на следующих частотных данных:

- Очень распространенное ($\geq 1/10$)
- Распространенное ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Не распространенное ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)
- Редкое ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)
- Очень редкое / Не известное ($<1/10\ 000$ /на основании доступных данных оценка невозможна)

Заболевания печени и желчевыводящих путей:

В ходе лечения при помощи УДХК в очень редких случаях возможно обызвестление желчных камней.

В ходе лечения поздних стадий ПБЦ в очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени с частичной регрессией после прекращения лечения.

Заболевания желудочно-кишечного тракта:

В клинических испытаниях во время лечения при помощи УДХК были частыми жалобы на пастообразный стул или диарею.

В очень редких случаях при лечении при помощи УДХК появлялась острая боль в правой верхней области живота.

Заболевания кожи и подкожной ткани:

В очень редких случаях может появиться крапивница.

Сообщение о подозрении на побочные реакции

Сообщать о подозрении на побочные реакции по следующему адресу:

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

тел. 8(727)260-89-36, e-mail: sekretar@prommedic.kz

Противопоказания

- острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков
- непроходимость желчных протоков (непроходимость общего желчного протока или пузырного желчного протока)
- частые приступы желчных колик
- рентгеноконтрастные обызвестленные желчные камни
- нарушения сократительной способности желчного пузыря
- повышенная чувствительность к желчным кислотам или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата
- портэнтеростомия, не приведшая к успешному результату, или если не был восстановлен достаточный проток желчи у детей с атрезией желчных протоков
- детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Урсосан в капсулах не следует назначать одновременно с холестирамином, холестиполом или антацидами, содержащими гидроксид алюминия и/или смектит (оксид алюминия), поскольку эти препараты вяжут УДХК в кишечнике и, следовательно, ингибируют его всасывание и эффективность. Если назначение препарата, содержащего какое-либо из вышеуказанных веществ, необходимо, его прием следует осуществлять, как минимум, за 2 часа до или после приема Урсосана.

Урсосан в капсулах может воздействовать на всасывание циклоспорина из кишечника. Следовательно, у пациентов, получающих лечение циклоспорином, врачом должна проверяться концентрация этого вещества в крови, и доза циклоспорина должна быть соответствующим образом адаптирована.

В отдельных случаях Урсосан в капсулах может снижать всасываемость ципрофлоксацина.

Одновременное использование УДХК (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило к в легкой степени повышенному уровню присутствия розувастатина в плазме. Клиническая релевантность этого взаимодействия, в том числе и в отношении других статинов, неизвестна.

Есть данные о том, что УДХК снижает пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) антагониста кальция нитрендипина. Рекомендуется внимательно следить за результатом одновременного применения нитрендипина и УДХК. Может быть необходимым увеличение дозы нитрендипина. Есть также данные о том, что имеет место взаимодействие, приводящее к снижению терапевтического воздействия дапсона. Эти наблюдения, могут свидетельствовать о потенциале УДХК к индуцированию цитохромных ферментов P450 3A. Однако, индукция не наблюдалась в ходе хорошо составленного исследования взаимодействия с будесонидом, известным как цитохромный P450 3A субстрат.

Эстрогенные гормоны и понижающие уровень холестерина вещества, такие как клофибрат, стимулируют выделение печеночного холестерина и, следовательно, могут стимулировать билиарный литиаз в противодействие урсодезоксиголевой кислоте, которая используется для растворения желчных камней.

Особые указания

Капсулы урсодезоксиголевой кислоты следует принимать по назначению врача. В течение первых трех месяцев лечения врач должен проверять показатели функции печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и ГГТ (γ -GT) каждые 4 недели и, впоследствии, каждые 3 месяца. Наряду с тем, что это позволит выявить в массе пациентов, проходящих лечение, лиц, реагирующих и не реагирующих на лечение, это также позволит выявить на раннем этапе потенциальное повреждение печени, в особенности, у пациентов на поздней стадии ПБЦ.

При использовании для растворения холестериновых желчных камней:

Для оценки прогресса лечения, а также для своевременного выявления какого-либо обызвестления желчных камней, в зависимости от размера камня, необходимо визуализировать желчный пузырь (оральная холецистография) – общий вид и окклюзия в положении стоя и лежа на спине (проверка при помощи УЗИ) спустя 6-10 месяцев после начала лечения.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновском снимке или же при обызвестленных желчных камнях, нарушениях сократительной способности желчного пузыря или частых эпизодах билиарных колик не следует применять Урсосан.

Пациентки, принимающие Урсосан для растворения желчных камней, должны использовать эффективный негормональный метод контрацепции, поскольку гормональные контрацептивы могут усугублять билиарный литиаз.

При использовании для лечения поздней стадии первичного билиарного цирроза:

В очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени с частичной регрессией после прекращения лечения.

У пациентов с ПБЦ в редких случаях в начале лечения может иметь место ухудшение клинических симптомов, т.е. может усугубляться зуд. В таком случае следует снизить дозировку до 250 мг в день и постепенно ее увеличивать до рекомендуемой дозы, указанной в разделе 4.2.

В случае диареи, дозу следует уменьшить, а в случаях не прекращающейся диареи лечение следует прекратить.

Беременность и период лактации

Данные о влиянии на рождаемость после лечения УДХК отсутствуют.

Данные о применении урсодезоксиголевой кислоты у беременных пациенток отсутствуют, либо ограничены. Есть данные о наличии тератогенного действия в течение ранней фазы беременности. Не следует применять капсулы Урсосана во время беременности без очевидной необходимости. Женщины детородного возраста должны принимать препарат, только на фоне использования надежных средств контрацепции.

Рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции, или с низким содержанием эстрогенов. У пациентов, получающих Урсосан капсулы 250 мг в целях разрушения камней желчного пузыря следует использовать негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные противозачаточные средства могут способствовать образованию камней. Возможность беременности, должна быть исключена до начала лечения.

Согласно нескольким подтвержденным случаям, концентрация урсодезоксиголевой кислоты в молоке кормящих женщин невелика; возникновение нежелательных реакций у детей на фоне кормления грудью маловероятно.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: диарея. В этом случае необходимо уменьшить дозу, а если понос (диарея) не исчезнет, лечение прекратить. Другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку поглощение урсодезоксиголевой кислоты уменьшается с увеличением дозы и, следовательно, больше выделяется с калом.

Лечение: симптоматическое с компенсированием потери объема жидкости и электролитного баланса.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 5 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре 15–25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телцка 377/1, Милхе, 140 00 Прага 4, Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

тел. 8(727)260-89-36, e-mail: sekretar@prommedic.kz

НО-ШПА® Форте

ОТ БОЛИ И СПАЗМА

ПРОДОЛЖАЕТ РАБОТАТЬ ДО



В НОВОЙ
УПАКОВКЕ



ОТ БОЛИ И СПАЗМА

Международное непатентованное название:
Дротаверин.

Показания к применению:

- спазмы гладкой мускулатуры, связанные с заболеваниями билиарного тракта: холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит;
- спазмы гладкой мускулатуры мочевыводящих путей: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, тенезмы мочевого пузыря.

В качестве вспомогательной терапии:

- при спазмах гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит, синдром раздраженного кишечника со спастическим запором или формы, протекающие с метеоризмом;
- при головных болях напряжения;
- при гинекологических заболеваниях: дисменорея.

Способ применения и дозировка:

Взрослые: обычная средняя доза составляет ежедневно 120-240 мг (в 2-3 приема). Максимальная разовая доза составляет 80 мг, максимальная суточная доза 240 мг. Применение Но-шпы® форте у детей не подвергалось оценке в клинических исследованиях, максимальная суточная доза для детей старше 12 лет при необходимости: составляет 160 мг (в 2-4 приема).

Особые указания :

- При пониженном артериальном давлении применение препарата требует повышенной осторожности.
- Таблетки Но-шпы® форте содержат 104 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять лицам, страдающим редкими заболеваниями наследственной непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом нарушенной абсорбции глюкозы/галактозы.
- Беременность: Препарат может назначаться беременным женщинам после взвешивания потенциального риска и пользы.
- Лактация: В связи с отсутствием необходимых клинических данных назначать не рекомендуется.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность
- тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса)
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом нарушенной абсорбции глюкозы/галактозы
- детский возраст до 12 лет

Побочные действия

Редко

- тошнота, запор
- головная боль, головокружение, бессонница
- учащенное сердцебиение, гипотензия
- аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд)

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: БЕЗ РЕЦЕПТА.

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО
ПРОЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

ТОО «Санofi-авентис Казахстан», 050013,
г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б»
Тел.: +7-727-244-50-96
Факс: +7-727-258-25-96

www.sanofi.kz
www.sanofi.com

РК-ПК-5№019110 от 31.03.2017 г.,
без ограничения срока действия

SANOFI