

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Клинический
протокол диагностики
и лечения.**

**Гастроэзофагеальная
рефлюксная болезнь**

**Как помочь больному
с функциональным
оверлап-синдромом**

**Дуоденогастральный
рефлюкс: взгляд
на проблему в аспекте
канцерогенеза**

**Опыт применения
глюкокортикостероидов
в лечении пациента
с токсическим гепатитом,
ассоциированного с приемом
фитопрепаратов
(Описание клинического
случая)**

**Генерализованное
тревожное расстройство
в практике
гастроэнтеролога**



№ 8 (135), 2020

Гастроэнтерология
Гепатология



поможет при лечении
симптомов диспепсии

анорексия
изжога
тошнота
рвота

чувство
быстрого
насыщения

боль или дискомфорт
в верхней половине
живота

вздутие
живота



Торговое название Итомед®

Международное непатентованное название
Итоприд

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг

Показания к применению

Препарат предназначен для лечения симптомов функциональной не язвенной диспепсии, обусловленных снижением моторики ЖКТ:

- вздутие живота
- чувство быстрого насыщения
- боль или дискомфорт в верхней половине живота
- анорексия
- изжога
- тошнота
- рвота

Способ применения и дозы

Доза для взрослых по 50 мг (1 таблетка) 3 раза/сут до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного, в зависимости от тяжести заболевания. Доза и длительность лечения зависит от клинического состояния пациента. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством жидкости.

Пациенты с нарушением функции печени или почек. Итоприд метаболизируется в печени, и его метаболиты в основном выводятся из организма через почки. Пациенты с нарушением функции печени и почек должны находиться под тщательным контролем врача, а в случае неблагоприятных реакций необходимо принимать соответствующие меры, такие, как снижение дозы или прекращение лечения

Побочные действия

Не часто: диарея, запор, боль в эпигастрии, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня

билирубина, головная боль, головокружение, тремор, лейкопения, тромбоцитопения, раздражительность, слабость, нарушение сна, боли в спине или груди, повышение уровня мочевины, креатинина в крови
Редко: аллергические реакции: гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия. Вышеперечисленные побочные реакции обычно не сильно выражены и исчезают при отмене терапии.

Противопоказания

повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата, желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), беременность и период лактации, детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, т.к. итоприд метаболизируется под действием флавинозависимой монооксигеназы (FMO), а не изоферментов системы цитохрома P450. При одновременном применении препарата Итомед® с варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, тиклопидина гидрохлоридом, нифедипином и нитроглицерином гидрохлоридом изменений связывания с белками не наблюдалось. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой.

Противоязвенные средства, такие как циметидин, ранитидин, тегепренон и цетраксат, не влияют на прокинетиическое действие итоприда.
Антихолинергические средства могут ослабить эффект Итомед®.

Особые указания

С осторожностью следует применять препарат у пациентов, для которых появление холинергических побочных реакций (связанных с усилением действия ацетилхолина под влиянием итоприда), может усугубить течение основного заболевания. Данных о длительном применении препарата не имеется. Особое внимание следует уделять пациентам во время гематологического обследования. При появлении побочных реакций лечение должно быть приостановлено.

Пожилые пациенты, учитывая снижение у них функции печени и почек, должны находиться под постоянным наблюдением врача, для того, чтобы в случае проявления побочных реакций, своевременно провести необходимые мероприятия, например, снизить дозировку или прекратить терапию. Итомед® может вызвать повышение уровня галактозеи или гинекомастии, необходимо прервать лечение или полностью прекратить. Препарат содержит лактозу.

Пациентам, страдающим редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаток Лапп лактазы или мальабсорбция глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат. Во время лечения не следует применять алкогольные напитки.

Применение в педиатрии

Учитывая недостаток данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте.

Применение при беременности и кормлении грудью Безопасность применения препарата в период беременности не была проверена, поэтому его применение в период беременности не рекомендуется. Итоприд проникает в материнское молоко.

Учитывая недостаток опыта по его применению женщинами во время кормления грудью, препарат не рекомендуется использовать в период лактации.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

В терапевтических дозах препарат не влияет на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания. При применении препарата Итомед® нельзя исключить снижения концентрации внимания в связи с такими побочными реакциями как головокружение и раздражительность.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»
Телшча 1, 140 00 Прага 4
Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара
ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»
050070 г. Алматы,

улица А.Аскарова 21/1, н.п 1А
тел.: 8 (727) 260-89-36,
E-mail: sekretar@prommedic.kz
РК-ЛС-5N°018037 от 30.07.2016 г.,
Без ограничения срока действия.

Учредитель:
ТОО «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. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Нур-Султан)
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. (Нур-Султан)
Нерсесов А.В. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)
Степанов Ю.М. (Днепр)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Рахметова Айгуль, Петрова Оксана,
Садыкова Умитжан

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 65Б
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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 8 (135), 2020

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые читатели!

Журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный разделу медицины гастроэнтерология и гепатология, является одним из востребованных направлений и имеет самое большое количество подписанных врачей. В журнале вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В традиционной рубрике Клинические рекомендации, которая открывает журнал, представлен Клинический протокол диагностики и лечения Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В Актуальной теме значительное внимание уделено синдрому перекреста (overlap-syndrome). Следует признать, что терапевтическая тактика при таких расстройствах разработана крайне недостаточно. В предлагаемой презентации рассматривается одна из возможностей оптимизации лечения синдрома перекреста.

В рубрике Обмен опытом раскрывается роль кишечной микрофлоры в поддержании и регуляции всех основных жизненных функций организма. Рассматриваются причины нарушения микробиоценоза кишки и возможности применения пробиотиков с целью коррекции выявленных нарушений. Также на страницах журнала имеются материалы по антихеликобактерной терапии, дисбиозу кишечника и др.

Для практикующих врачей мы подготовили статьи в рубриках «Практическому врачу», «Обзоры», «Новости в современной гастроэнтерологии».

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

Желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Как помочь больному с функциональным оверлап-синдромом. *В.И. Симаненков*16

Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза.
З.М. Галеева, Р.Г. Тухбатуллина, А.И. Гайсина21

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *М.В. Шапина, И.Л. Халиф*25

Функциональная активность фагоцитов крови у больных описторхозом.
Е.Г. Горчилова, О.А. Коленчукова, И.И. Гвоздев, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов, О.С. Ржавичева, В.В. Цуканов34

ОБМЕН ОПЫТОМ

Использование поликомпонентного пробиотика с целью ранней профилактики и лечения дисбиотических нарушений пищеварительного тракта. *Е.В. Комарова*38

Опыт применения глюкокортикостероидов в лечении пациента с токсическим гепатитом, ассоциированным с приемом фитопрепаратов (Описание клинического случая).
Г.А. Суюнчалиева, М.Б. Тулегенова44

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные аспекты диагностики и лечения билиарного сладжа.
У.А. Халилова, В.В. Скворцов, Г.И. Малякин, Э.А. Голиева, А.Н. Горбач47

Соматоформное расстройство в практике гастроэнтеролога. *Л.Д. Фирсова*54

Современная энзимотерапия в лечении хронического панкреатита вне обострения. *В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов*58

ОБЗОРЫ

Исследование показателей качества жизни по данным SF-8 у пациентов с функциональными гастроинтестинальными заболеваниями. *А.Э. Дорофеев, Т.Е. Куглер, А.Ю. Бутова*64

Генерализованное тревожное расстройство в практике гастроэнтеролога. *Л.Д. Фирсова*71

Роль пробиотических штаммов *Vacillus Clausii* в антихеликобактерной терапии.
Г.Д. Фадеенко, Т.Л. Можина, А.Н. Черняк74

Психобиотики: бактериальная манипуляция кишечником и мозгом81

НОВОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ83

ОО «Казахстанский альянс медицинских организаций»
 ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
 Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
 ОО «Ассоциация неврологов»
 ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
 Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

ОНЛАЙН

XIII Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в XIII Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить на территории Республики Казахстан в онлайн-режиме

9–10 сентября 2020 года с 14.00 до 18:30 часов.

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу. Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2020 год.

	Зал №1	Зал №2	Зал №3
среда 09.09.2020 г.	14:00-15:30 Торжественное открытие Пленарное заседание	15:30-18:30 Гастроэнтерология	15:30-18:30 Пульмонология/ Аллергология
	15:30-18:30 Кардиология		
четверг 10.09.2020 г.	10:00-18:30 Неврология	15:30-18:30 Эндокринология	15:30-18:30 Педиатрия

Все делегаты Конгресса получат сертификат

Генеральный партнер: **STADA**

Научные партнеры:



Регистрация будет производиться с 8 августа по 8 сентября 2020 г.

Страница Конгресса:
<https://chil.kz.webwebinar.online>

Участие БЕСПЛАТНО!

По вопросам участия обращайтесь:

+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 контактное лицо Абаева Лаура www.chil.kz

laura.abayeva@mail.ru

t.me/chelovekilekarstvokz

[Человек-Лекарство-Казахстан](https://www.facebook.com/Человек-Лекарство-Казахстан)

Клинический протокол диагностики и лечения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

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
К 21	Гастроэзофагеальный рефлюкс
К 21.0	Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом
К 21.9	Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013/пересмотр 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ВЭМ	велозергометрия
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГПОД	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИПП	ингибиторы протонной помпы
НЭРБ	эндоскопическая негативная рефлюксная болезнь
НПС	нижний пищеводный сфинктер
ОБП	органы брюшной полости
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
СО	слизистая оболочка
ХС	холестерол
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиография

1.5 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, гастроэнтерологи.

1.6 Категория пациентов: взрослые.

1.7 Шкала уровня доказательности:

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

1.9 Определение:

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, приводящего к развитию воспалительных изменений дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов.

1.8 Классификация ГЭРБ:

1.8.1 по клиническим формам:

- неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) (60-65 % случаев);

Таблица 1. Модифицированная классификация эзофагитов по Savary-Miller

Степени тяжести	Эндоскопическая картина
I	Одна или несколько изолированных овальных или линейных эрозий расположены только на одной продольной складке слизистой оболочки пищевода
II	Множественные эрозии, которые могут сливаться и располагаться более чем на одной продольной складке, но не циркулярно
III	Эрозии расположены циркулярно (на воспаленной слизистой)
IV	Хронические повреждения слизистой оболочки: одна или несколько язв, одна или несколько стриктур и/или короткий пищевод. Дополнительно могут быть или отсутствуют изменения, характерные для I-III степени тяжести эзофагита
V	Характеризуется наличием специализированного цилиндрического эпителия (пищевод Barrett), продолжающегося от Z-линии различной формы и протяженности. Возможно сочетание с любыми изменениями слизистой оболочки пищевода, характерными для I-IV степени тяжести эзофагита

Таблица 2. Классификация рефлюкс-эзофагита (Лос-Анджелес, 1994)

Степень эзофагита	Эндоскопическая картина
A	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
B	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
C	Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75 % окружности пищевода
D	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75 % и более окружности пищевода

- эрозивная (рефлюкс-эзофагит) (30-35 % случаев);
- пищевод Барретта (5 %).

1.8.2 для оценки степени тяжести:

1.8.2.1 клинические критерии:

- легкая – изжога менее 2 раз в неделю;
- средняя – изжога 2 раза в неделю и более, но не ежедневно;
- тяжелая – изжога ежедневно.

1.8.2.2 эндоскопические критерии:

В настоящее время используется модифицированная классификация Savary-Millera или Лос-Анджелесская классификация эзофагита, 1994 г. (табл. 1).

1.8.3 по фазам заболевания:

- обострение;
 - ремиссия.
- ##### 1.8.4 осложнения ГЭРБ:
- пептический эрозивно-язвенный эзофагит;
 - пептическая язва пищевода;
 - пептическая стриктура пищевода;
 - пищеводное кровотечение;

- постгеморрагическая анемия;

- пищевод Барретта;

- аденокарцинома пищевода.

1.8.5 Классификация пищевода Барретта:

1.8.5.1 по типу метаплазии:

- пищевод Барретта с желудочной метаплазией;
- пищевод Барретта с кишечной метаплазией;

1.8.5.2 по протяженности:

- короткий сегмент (длина участка метаплазии менее 3 см);
- длинный сегмент (длина участка метаплазии 3 см и более).

Формулировка диагноза ГЭРБ включает:

- клиническую форму заболевания;
- степень тяжести (в случае эзофагита – указание его степени и даты последнего эндоскопического обнаружения эрозивно-язвенного поражения);
- клиническую фазу заболевания (обострение, ремиссия);
- осложнения (при пищеводе Барретта – вид метаплазии, степень дисплазии).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии: сбор жалоб согласно таблице 3.

Таблица 3. Клинические проявления ГЭРБ

Эзофагеальные симптомы	Экстраэзофагеальные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • изжога – чувство жжения различной интенсивности за грудиной в нижней трети пищевода и/или в эпигастральной области; • отрыжка кислым после еды; 	<ul style="list-style-type: none"> • бронхолегочные – приступы кашля и/или удушья преимущественно в ночное время, после обильной еды; • отоларингологические: постоянное покашливание,

- срыгивание пищи (регургитация);
 - дисфагия и одинофагия (боль при глотании) нестойкая (при отеке слизистой нижней трети пищевода) или стойкая (при развитии стриктуры);
 - боли за грудиной (характерны связь с приемом пищи, положением тела и купирование их приемом антацидов)
- «застревание» пищи в глотке или чувство «комка» в горле, першение и осиплость голоса, боли в ухе;
 - стоматологические: эрозии эмали зубов, развитие кариеса;
 - кардиоваскулярные: аритмии

Таблица 4. Основные лабораторные и инструментальные исследования

Инструментальные исследования	
Эзофагогастродуоденоскопия	Уменьшение расстояния от передних резцов до кардии, зияние или неполное смыкание кардии, транскардиальная миграция слизистой оболочки, гастроэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, наличие контрактильного кольца, наличие очагов эктопии эпителия – пищевод Барретта
Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки пищевода при подозрении на пищевод Барретта с биопсией слизистой оболочки дистального отдела пищевода	В гистологическом препарате – признаки метаплазии эпителия по желудочному типу
Рентгенологический метод обследования с использованием бария	Отек кардии и свода желудка, повышенная подвижность абдоминального отдела пищевода, сглаженность или отсутствие угла Гиса, антиперистальтические движения пищевода (танец глотки), выпадение слизистой пищевода в желудок, наличие в области пищеводного отверстия и над диафрагмой складок слизистой оболочки, характерной для слизистой желудка, которые непосредственно переходят в складки поддиафрагмальной части желудка, грыжевая часть желудка образует округлое или неправильной формы выпячивание, с ровными или зазубренными контурами, широко сообщающееся с желудком
pH - метрия пищевода	Изменение внутрипищеводного pH от нейтрального к кислому, по изменению pH разных частей пищевода можно установить, до какого уровня поднимается содержимое желудка в вертикальном и горизонтальном положении больного, следовательно, по степени изменения pH в кислую сторону в брюшной, ретроперикардиальной и аортальной части пищевода определяют размеры желудочно-пищеводного рефлюкса

Дополнительные диагностические исследования:

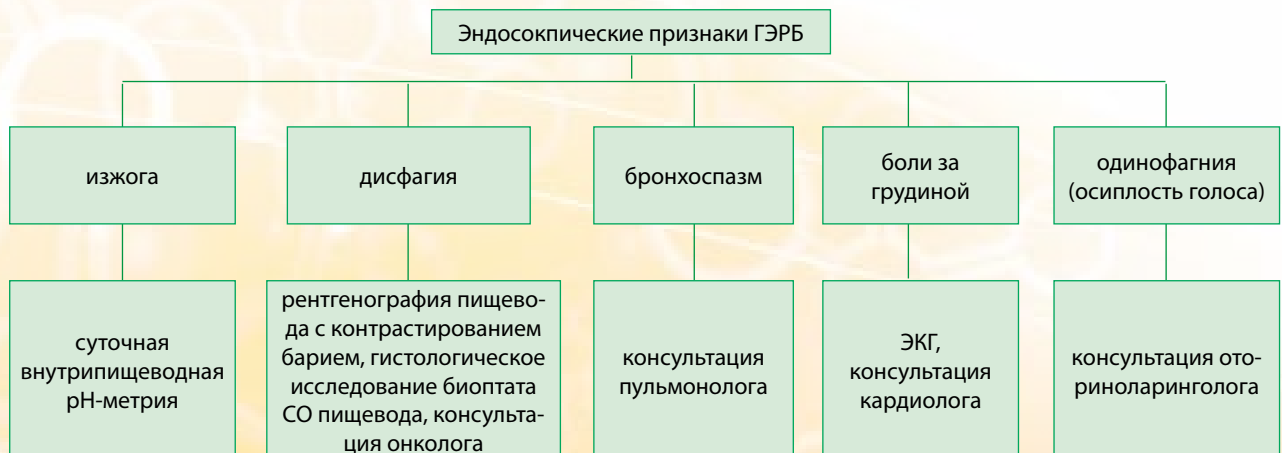
- рентгенография пищевода и желудка с контрастированием – при дисфагии, подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД);
- анализ крови на онкомаркеры – при подозрении на онкологический процесс;
- суточная pH-метрия при эндоскопически негативном эзофагите (УДА) – по показаниям;

- электрокардиограмма – для исключения инфаркта миокарда.

Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога – при выявлении пищевода Барретта или опухоли, стриктуры пищевода;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

2.1 Диагностический алгоритм при ГЭРБ



2.2 Дифференциальная диагностика ГЭРБ

Признаки	ГЭРБ	ИБС	Бронхиальная астма	Релаксация диафрагмы (болезнь Пти)
Анамнез	Длительное диспансерн. наблюдение по поводу ГЭРБ; постоянный прием антисекреторн. препаратов	Загрудинные боли без связи с приемом пищи, изменением положения тела; диспансерный учет у кардиолога, боли купируются приемом нитроглицерина	Длительное диспансерное наблюдение по поводу бронхиальной астмы, приступы удушья, постоянный прием бронхолитической терапии	Врожденная патология мышечных элементов, различные травмы диафрагмы, которые сопровождаются нервно-иннервации диафрагмы
Лабораторные данные	Как правило, без особых изменений	Могут быть повышенными показатели липидного обмена (ХС, ЛПНП)	В ОАК может отмечаться незначительная эозинофилия, увеличение количества нейтрофилов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево	Как правило, без особых изменений
ЭКГ	Без особых изменений	При инфаркте миокарда изменение сегмента ST. При нижней локализации следует фиксировать ЭКГ на правой половине грудной клетки в отведениях V3R или V4R	Без особых изменений	Без особых изменений
ЭГДС	Уменьшение расстояния от передних резцов до кардии, наличие грыжевой полости, наличие «второго входа» в желудок, зияние или неполное смыкание кардии, ГЭР, рефлюкс-эзофагит, контрактил. кольцо, очаги эктопии эпителия пищевода Барретта	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей
Рентген. исследование	Отек кардии и свода желудка, повышенная подвижность абдоминального отдела пищевода, слаженность или отсутствие угла Гисса, антиперистальтические движения пищевода, выпадение пищевода СО в желудок	Без особенностей	В межприступный период в начале заболевания рентген признаки отсутствуют. В 1 и 2 стадии при тяжелом течении выявляются эмфизема легких, легочное сердце	Уменьшение резистентности грудобрюшной преграды, в результате чего ОБП перемещаются в грудную полость. Симптом Альшевского-Винбека, симптом Вельмана. Нижнее легочное поле затемнено. Может быть смещена тень сердца вправо

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Тактика лечения предусматривает немедикаментозные методы и фармакотерапию.

3.1 Немедикаментозное лечение:

Немедикаментозное лечение заключается в выполнении рекомендаций по изменению образа жизни и диеты (антирефлюксные мероприятия), выполнению которых следует придавать особое значение в терапии ГЭРБ (табл. 4).

Таблица 5. Рекомендации больным с ГЭРБ

Рекомендации	Комментарии
1. Спать с приподнятым головным концом кровати не менее чем на 15 см [1, 5, 6, 9, 12, 16]	Уменьшает продолжительность закисления пищевода
1. Диетические ограничения: <ul style="list-style-type: none"> • снизить содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты); • повысить содержание белка; • уменьшить объем пищи; • не употреблять раздражающие продукты (алкоголь, соки цитрусовых, томаты, кофе, шоколад, крепкий чай, лук, чеснок и др.) [1, 5, 6, 9, 12, 16] 	<ul style="list-style-type: none"> • жиры снижают давление НПС; • белки повышают давление НПС; • уменьшается объем содержимого и рефлюксы; • прямой повреждающий эффект; • кофе, шоколад, алкоголь, томаты также снижают давление НПС
3. Снизить вес при ожирении [1, 5, 6, 9, 12, 16]	Избыточный вес способствует усилению рефлюкса
4. Не есть перед сном, не ложиться сразу после еды [1, 5, 6, 9, 12, 16]	Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении
5. Не носить тесную одежду и тугие пояса [1, 5, 6, 12, 16]	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
6. Избегать глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении (поза «огородника»), поднятия тяжестей более 5-10 кг, физических упражнений с перенапряжением мышц брюшного пресса [1, 5, 12, 16]	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
7. Избегать прием лекарственных препаратов: седативных, снотворных, транквилизаторов, антагонистов кальция, холинолитиков [1, 5, 6, 9, 12, 16]	Снижают давление НПС и/или замедляют перистальтику
8. Прекратить курение [1, 5, 6, 9, 16]	Курение значительно уменьшает давление НПС и снижает клиренс пищевода

3.2 Медикаментозное лечение проводится в зависимости от степени тяжести ГЭРБ и включает применение антисекреторных, прокинетических и антацидных лекарственных средств. Основными патогенетическими лекарственными средствами являются антисекреторные препараты (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы). Имеются данные об эффективности прокинетиков в лечении легкой и средней тяжести ГЭРБ. Антацидные препараты могут применяться в качестве симптоматических лекарственных средств, применяемых «по требованию».

Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- заживление эрозий;
- предотвращение или устранение осложнений;
- повышение качества жизни;
- профилактика рецидивирования.

Целью **антисекреторной терапии** является уменьшение агрессии кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при ГЭРБ. Выбор и режимы дозирования антисекреторных препаратов зависят от особенностей течения и степени тяжести ГЭРБ [22, 23].

Неэрозивная форма ГЭРБ и эзофагиты I-II классов:

Препараты 1-й линии:

- блокаторы H₂гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин).

Препараты 2-й линии:

При неэффективности / непереносимости терапии применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Эрозивные формы ГЭРБ:

Препараты 1-й линии:

- ИПП (омепразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол).

Препараты 2-й линии:

- блокаторы H₂гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин) при необходимости применения с препаратами, влияющими на систему цитохрома P450 (см. табл. 5).

ИПП являются мощными антисекреторными препаратами и их следует использовать только в случаях, когда диагноз ГЭРБ объективно задокументирован [22, 23]. Сообщалось, что дополнительная терапия блокаторами H₂, наряду с применением ИПП полезна для пациентов с тяжелой степенью ГЭРБ (особенно у пациентов с пищеводом Барретта) у которых выявлен ночной кислотный прорыв. Формы и выпуска, средние дозы и режимы дозирования антисекреторных препаратов представлены в таблице 6.

Длительность применения антисекреторных препаратов при ГЭРБ зависит от стадии заболевания:

- Неэрозивные формы ГЭРБ – продолжительность 3-4 недели;
- Эрозивные формы ГЭРБ:
 - 1 стадия – единичные эрозии продолжительность 4 недели

- 2-3 стадии – множественные эрозии продолжительность 8 недель.

Между тем, в ряде случаев требуется более длительное применение, в т.ч. поддерживающая терапия. С учетом достаточно длительного применения указанных групп препаратов необходима оценка риска/пользы и постоянная переоценка их назначения, включая дозовые режимы применения.

При использовании антисекреторных препаратов необходимо учитывать, что при применении блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов:

- фармакологической толерантности;
- требуется осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы;
- нарушается гомеостаз кальция;
- усугубляются нарушения сердечного ритма;
- вызывает гипомagneмию.

Имеется связь между переломами бедра у женщин в постменопаузе и длительным применением ИПП [22, 23]. В связи с чем, данные группы препаратов не рекомендованы к применению у пожилых пациентов более 8-ми недель [24]. В результате исследования, проведенного Агентством по исследованию и качеству здраво-

охранения (АНРQ), на основании доказательств класса А эффективность ИПП была выше, чем блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов для разрешения симптомов ГЭРБ через 4 недели и заживления эзофагита через 8 недель. Кроме того, АНРQ не обнаружил разницы между отдельными ИПП для облегчения симптомов через 8 недель [22,23,25].

Базовым ИПП является омепразол, ввиду его хорошей изученности и низкой стоимости. Имеются данные о более быстром наступлении эффекта при применении эзомепразола, пантопрозол в соответствии с официальной инструкцией к применению в меньшей степени влияет на систему цитохрома P450, поэтому является более безопасным в комбинированном применении с препаратами, метаболизирующимися данной системой [21].

При оценке взаимодействия антисекреторных препаратов с другими лекарственными средствами необходимо учитывать, что все ИПП метаболизируются системой цитохрома P450 (CYP) и имеется риск метаболического взаимодействия между ИПП и другими веществами, метаболизм которых связан с данной системой (см. табл. 6). Более подробная информация представлена в инструкциях к применению и международных базах данных лекарственных средств [20, 21].

Таблица 6. Угрожающие взаимодействия антисекреторных препаратов

№	Лекарственное средство	Взаимодействие	Изменения уровня ЛС в крови	Тактика
1	Нелфинавир Агазанапир Рилпивирин Дазатиниб Эрлотиниб Пазопаниб Кетоконазол Итраконазол	Повышение рН желудочного сока снижает всасывание в ЖКТ	Снижение уровня в крови и уменьшение фармакологической эффективности	Не рекомендуется совместное применение с антисекреторными препаратами. Возможно эпизодическое применение антацидов
2	Клопидогрел	тормозящее действие ИПП на CYP2C19 и биоактивацию Клопидогрела	Снижение уровня Клопидогрела в крови и уменьшение фармакологической активности	Следует избегать эмпирического применения ИПП у пациентов, получающих клопидогрел. ИПП следует рассматривать только у пациентов с высоким риском (двойная антитромбоцитарная терапия, сопутствующая антикоагулянтная терапия, риск кровотечения) после тщательной оценки рисков и преимуществ. Если требуется применение ИПП, то пантопрозол может быть более безопасной альтернативой. В противном случае, по возможности, следует предписывать антагонисты H ₂ -рецепторов или антациды
3	Метотрексат	Ингибирование ИПП активной трубчатой секреции МТХ и 7-гидроксиметотрексата с помощью почечных насосов H + / K + АТФазы	Повышение уровня Метотрексата в крови и усиление его токсического действия	Терапию ИПП предпочтительно следует прекратить за несколько дней до введения метотрексата. Кроме того, обычно не рекомендуется использовать ИПП с высокой дозой метотрексата, особенно при наличии почечной недостаточности. Если необходимо использовать сопутствующее применение ИПП, клиницисты должны рассмотреть возможность взаимодействия и внимательно следить за уровнем и токсичностью метотрексата. Использование блокаторов H ₂ рецепторов также может быть подходящей альтернативой

4	Циталопрам	Взаимодействие с системой CYP450C19	Увеличивается концентрация Циталопрама в крови и повышается риск удлинения интервала QT	Учитывая риск дозозависимого удлинения QT, доза циталопрама не должна превышать 20 мг / день при назначении в комбинации с ИПП. При необходимости следует назначать альтернативные препараты. Гипокалиемию или гипомagneмию следует исправить до начала лечения циталопрамом и периодически контролировать. Пациентам следует посоветовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают головокружение, сердцебиение, нерегулярное сердцебиение, одышку или обморок
5	Такролимус	Взаимодействие на уровне CYP3A и субстрата P-gp)	Повышение концентрации в крови Такролимуса	Рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови в случае начала или окончания комбинированного лечения с ИПП
6	Флувоксамин другие ингибиторы CYP2C19	Ингибируют изофермент CYP2C19	Повышение концентрации ИПП в крови	Необходимо рассматривать снижение дозы ИПП
7	Рифампицин, препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) Другие индукторы CYP2C19 и CYP3A4	Индуктируют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4	Снижение концентрации ИПП в крови	Необходима регулярная оценка антисекреторной эффективности и возможно повышение дозы ИПП

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов не влияют на систему цитохрома P450 и могут безопасно применяться в комбинированной терапии с препаратами, метаболизм которых связан с данной системой. Кроме того, все антисекреторные препараты, вызывая повышение pH желудка, могут снижать всасывание витамина B12.

Продолжительность применения антисекреторных препаратов составляет от 4-х до 8-ми недель, но в ряде случаев необходимо более длительное применение. В связи с чем, необходимо наблюдение за пациентами и переоценка эффективности и безопасности лечения. Поддерживающая терапия проводится в стандартной или половинной дозе в режиме по «требованию» при появлении изжоги (в среднем 1 раз в 3 дня).

Цель терапии **прокинетики** – повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, стимуляция опорожнения желудка. Прокинетики могут применяться симптоматически у пациентов с выраженной тошнотой и рвотой. Ввиду выраженных побочных действий и многочисленных лекарственных взаимодействий рекомендуется проведение оценки риска/пользы при применении прокинетиков, особенно в комбинированной терапии и не рекомендуется их длительное применение, особенно у пожилых пациентов (высокий риск экстрапирамидных нарушений,

удлинение интервала QT, геникомастия и др.).

Антациды и алгинаты можно использовать в качестве средства для купирования нечастой изжоги (назначать через 40-60 мин после еды, когда чаще всего возникает изжога и боль за грудиной, а также на ночь), однако предпочтение надо отдавать приему ИПП по требованию.

Критерий эффективности лечения – стойкое устранение симптомов. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, а также при 4-5 стадии ГЭРБ (выявлении пищевода Барретта с дисплазией эпителия) больные должны направляться в учреждения, где оказывается высокоспециализированная помощь гастроэнтерологическим больным.

Если пациент ответил на терапию, рекомендуется придерживаться стратегии **stepdown & stop**: уменьшить дозу ИПП наполовину и постепенно продолжать уменьшать дозу вплоть до прекращения медикаментозной терапии (длительность курса строго не фиксируется).

Если после отмены медикаментозного лечения рецидивируют клинические проявления рефлюкса, врач может рекомендовать пациенту продолжить прием препаратов в наименьшей эффективной дозе (продолжительность поддерживающей терапии также не регламентируется).

Таблица 7. Перечень основных медикаментов, применяемых при ГЭРБ

№	МНН	Форма выпуска	Режим дозирования	УД
1	Фамотидин	Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 2 раза в сутки	
2	Ранитидин	Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. пленочной) 150 мг и 300 мг	Перорально 150 мг 2 раза в сутки	
Ингибиторы протонной помпы				
3	Омепразол	Капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, с пролонгированным высвобождением, гастрокапсулы) 10 мг, 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 1 раз в сутки утром натощак	А
4	Лансопризол	Капсулы (в т.ч. с модифицированным высвобождением) 15 мг и 30 мг	Перорально 15 мг 1 раз в сутки утром натощак	А
5	Пантопризол	Таблетки, покрытые оболочкой (в т.ч. кишечнорастворимой); с отложенным высвобождением 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 1 раз в сутки утром натощак	А
6	Рабепразол	Таблетки/капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг	Перорально 10 мг 1 раз в сутки утром натощак	А
7	Эзомепразол	Таблетки/Капсулы (в т.ч. кишечнорастворимые, твердые и пр.) 20 мг и 40 мг	Перорально 20 мг 1 раз в сутки утром натощак	А

Таблица 8. Перечень дополнительных медикаментов, применяемых при ГЭРБ

№	МНН	Форма выпуска	Режим дозирования	УД
1	Метоклопрамид	Таблетки 10 мг Раствор для инъекций 0,5% 2 мл Раствор для инъекций 10 мг/2 мл	При выраженной тошноте и рвоте. Назначать разовую дозу через 40-60 мин. После еды, на ночь	В
2	Домперидон	Таблетки (в т.ч. диспергируемые, покрытые оболочкой / пленочной оболочкой) 10 мг Капли, сироп, суспензия для приема внутрь	При выраженной тошноте и рвоте. Назначать разовую дозу через 40-60 мин. После еды, на ночь	В
3	Итоприд	Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг	Доза для взрослых – по 50 мг (1 таблетка) 3 раза/сут до еды	С
Антациды				
4	Магния гидроксид и алюминия гидроксид	Таблетки жевательные Суспензия для приема внутрь 15 мл	Разовая доза по требованию	А
5	Кальция карбонат + натрия гидрокарбонат + натрия альгинат	Таблетки жевательные Суспензия для приема внутрь	Разовая доза по требованию	А

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (УДА) [11,12,16]

4.1 Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение с язв пищевода;
- стриктуры пищевода.

4.2 Показания для плановой госпитализации:

- неэффективность медикаментозного лечения (неадекватный контроль симптомов, тяжелая регургитация, неконтролируемое подавление кислотности и/или побочные эффекты медикаментозного лечения);
- осложнения ГЭРБ (пищевод Барретта, пептические стриктуры);
- если имеются экстрапищеводные проявления (астма, осиплость, кашель, боль в груди, аспирация).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение: смотреть таблицу 4, подпункт 3.1, пункта 3.

5.2 Цели, тактика лечения, другие методы лечения, критерии эффективности лечения: смотреть пункт 3, подпункт 3.2.

5.3 Хирургическое вмешательство:

Хирургическое лечение ГЭРБ – это равноценная эффективная альтернатива медикаментозному лечению и должна предлагаться пациентам, имеющим показания (Степень А).

Показания:

При уточненном диагнозе ГЭРБ показаниями к хирургическому (оперативному) лечению являются:

- неэффективное медикаментозное лечение (неадекватный контроль симптомов, тяжелая регургитация, неконтролируемое подавление кислоты и побочные эффекты от приема медикаментов);
 - выбор пациентов, несмотря на успешное медикаментозное лечение (из соображений качества жизни, на которое влияет необходимость принимать медикаменты на протяжении всей жизни, дороговизна медикаментов и т.д.) (Степень А);
 - наличие осложнений ГЭРБ (например, пищевод Барретта, пептические стриктуры и др.);
 - наличие экстрапищеводных проявлений (бронхиальная астма, осиплость, кашель, боль в груди, аспирация).
- Предоперационное обследование:
Цель предоперационного обследования: выбор подхо-

дящих пациентов с рефлюксом для хирургического лечения.

Подходы в отношении объема и порядка предоперационных исследований:

- ЭГДС с биопсией – подтверждает диагноз ГЭРБ, а также идентифицирует другие причины нарушений эзофагогастральной слизи и позволяет взять биопсию;
- рН-метрия;
- пищеводная манометрия – чаще проводится до операции и позволяет определить состояния, которые могут быть противопоказаниями к фундопликации (такие как ахалазия пищевода), или изменить тип фундопликации, согласно индивидуальному подходу, основанному на моторике пищевода;
- исследование с бариевой взвесью – для пациентов с большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, у которых есть укорочение пищевода.

Пациенты, подвергшиеся лапароскопической антирефлюксной операции, должны быть проинформированы до операции о возможной частоте рецидивов симптомов и возврате к препаратам, снижающим кислотность (Степень А).

Выявление пищевода Барретта с аденокарциномой, вовлекающей в процесс подслизистый слой или глубже, исключает пациента из запланированных на антирефлюксную операцию и требует полную онкотерапию (эзофагэктомия, химиотерапия, и/или лучевая терапия), соответствующую стадии процесса.

5.4 Профилактические мероприятия:

- антирефлюксные мероприятия;
- антисекреторная терапия;
- обязательная поддерживающая терапия; динамическое наблюдение за больным для мониторинга (эндоскопического с биопсией по показаниям) осложнений (выявление пищевода Барретта).

5.5 Дальнейшее ведение:

Динамическое наблюдение за больными для мониторинга осложнений, выявления пищевода Барретта и медикаментозного контроля симптомов. Кишечная метаплазия эпителия является морфологическим субстратом пищевода Барретта. Факторы его риска: изжога чаще 2 раз в неделю, длительность симптомов более 5 лет.

При установленном диагнозе пищевода Барретта для выявления дисплазии и аденокарциномы пищевода следует проводить контрольные эндоскопические и гистологические исследования через 3, 6 месяцев и далее ежегодно на фоне поддерживающей терапии ИПП. При прогрессировании дисплазии до высокой степени решают вопрос об оперативном лечении (эндоскопическом или хирургическом)

в специализированном учреждении республиканского уровня.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

- купирование клинических симптомов;
- заживление эрозий;
- предотвращение или устранение осложнений;
- повышение качества жизни.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

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

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 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 бакалавра Южной-Казахстанской фармацевтической академии, Республика Казахстан, Шымкент.

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

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под редакцией В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, - 480 с.
2. Диагностика и лечение кислотозависимых хеликобактерассоциированных заболеваний. Под ред. Р.Р. Бектаевой, Р.Т. Агзамовой, – Астана, 2005. – 80 с.
3. Трэвис С. П. Л. . Гастроэнтерология: пер. с англ./Под ред. С.П.Л. Трэвиса и др. – М.: Мед лит., 2002. – 640 с.
4. Manual of gastroenterology: diagnosis and therapy. Fourth edition. / Canan Avunduk–4th ed., 2008 – 515 p.
5. Practical Manual of Gastroesophageal Reflux Disease /Ed.by Marcelo F. Vela, Joel E. Richter and Jonh E. Pandolfino, 2013 –RC 815.7.M368

6. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / под редакцией В.Т. Ивашкина. -3-е изд., перераб. и доп.- МЕДпресс-информ, 2014.-176 с.
7. Dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease, or both Clinical guideline (update) Methods, evidence and recommendations September 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/1-recommendations>
8. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology, Third Edition John WD McDonald, Andrew K Burroughs, Brian G Feagan and M Brian Fennerty © 2010 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-18193-8
9. Диагностика внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н.А. Ковалева [и др.] // Рос. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 15-19.
10. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пособие для врачей / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М., 2005. – 30 с.
11. The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900-2120.
12. Peterson W.L. Improving the Management of GERD. Evidence-based therapeutic strategies [Electronic resource] / W.L. Peterson; American Gastroenterological Association. – 2002. – Access mode: <http://www.gastro.org/user-assets/documents/GERDmonograph.pdf>.
13. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учеб.-метод. пособие / И.В. Маев [и др.]; под ред. И.В. Маева. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. – 52 с.
14. Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori*. Клин. медицина 2000 № 10 С 62 - 68.
15. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода // Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: «Триада – X», 2000. – 178 с.
16. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. Рос. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. – Т 14 № 1 С. 71–77.
17. Маев И.В., Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева, Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000, 52 с.
18. Fallone C.A., Barkun A.N., Friedman G. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. P. 914 – 920.
19. Бордин Д.С. Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечащий врач. 2015.- № 2. С. 17-22.
20. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы// Тер. архив. - 2012.-2: 16-21.
21. www.drugs.com База данных о лекарственных средствах, поддерживается FDA (USA)
22. Инструкции к применению лекарственных средств базы данных Национального центра экспертизы лекарственных средств и ИМН РК (www.dari.kz)
23. Gastroesophageal Reflux Disease Treatment & Management(www.http://emedicine.medscape.com/article/176595-treatment?src=refgatesrc1#d11)
24. Gastroesophageal reflux disease (GERD) / University of Michigan Health System (UMHS) and the National Guideline Clearinghouse (NGC) / Agency Healthcare Research and Quality (AHRQ)/USA
25. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et. al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 // Age and Ageing. 2014. DOI: 10.1093/ageing/afu145.
26. Körner T., Schütze K., van Leendert R.J., Fumagalli I, Costa Neves B., Bohuschke M., Gatz G. / Comparable efficacy of pantoprazole and omeprazole in patients with moderate to severe reflux esophagitis. Results of a multinational study / Digestion. 2003;67(1-2):6-13.

Приложение 1

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:**1.1 Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:**

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование.

Диагностические критерии (УД – D) [11, 12, 16]:**Жалобы и анамнез:****Жалобы:**

- изжога (упорная, мучительная) как после еды, так и натощак;
- боль в грудной клетке (жгучего характера), усиливающаяся при физической нагрузке и наклонах;
- чувство дискомфорта в за грудиной области;
- потеря веса;
- снижение аппетита;
- кашель и приступы удушья в ночное время;
- осиплость голоса к утру;
- рвота кровью.

Анамнез:

- постоянный прием кислотоснижающих препаратов и антацидов;
- возможно наличие у больного пищевода Барретта.

10.21518/2079-701X-2016-14-20-24

Как помочь больному с функциональным оверлап-синдромом

L.KZ.MKT.CH.05.2020.0260



В.И. Симаненков, д.м.н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

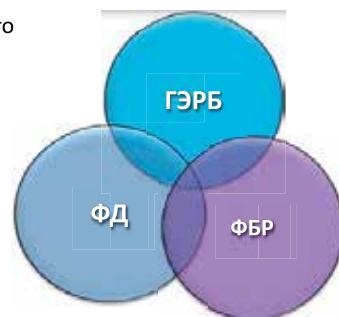
В мае 2016 г. в Сан-Диего проходила очередная Американская гастро-неделя. На ней был представлен новый консенсус по функциональным расстройствам (ФР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который носит название «Римские критерии IV». Впервые в этом консенсусе значительное внимание было уделено синдрому перекреста (overlap-syndrome). Следует признать, что терапевтическая тактика при таких расстройствах разработана крайне недостаточно. В предлагаемой презентации рассматривается одна из возможностей оптимизации лечения синдрома перекреста.

Ключевые слова: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста, многоцелевая терапия, фитотерапия, Иберогаст.

Что такое синдром перекреста? Ключевым является наличие общих патогенетических механизмов. Одним из самых распространенных вариантов синдрома перекреста является сочетание функциональных билиарных расстройств (ФБР), синдрома функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Предполагается, что таргетная терапия, направленная на общие ключевые патогенетические механизмы, может способствовать редукции всей клинической симптоматики.

Синдром перекреста (overlap-syndrome)

- Сочетание заболеваний одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми)
- Применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста



Miyachi K. et al. Clinical studies on overlap syndrome. *Ryumachi*. 1973; 13(3): 289-93.
Kim H.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):205-10.

Частота сочетания ФД и ГЭРБ, по данным разных авторов, может достигать 16–47%. С точки зрения патофизиологии можно предполагать, что нарушение фундальной аккомодации и антродуоденального перехода, наблюдающееся при ФД, может отражать общие патогенетические механизмы нарушений моторики эзофагогастроуденальной зоны. Кроме того, повышение интрагастрального давления также может способствовать гастроэзофагеальному рефлюксу.

Функциональная диспепсия и ГЭРБ

Частота перекрестных симптомов ГЭРБ и ФД	Тип исследования	Число больных	Год	Автор
16%	Одномоментное сравнительное	3318	2005	F. Guillemot et al.
25%	Одномоментное сравнительное	263	2007	D.R. De Vries et al.
46,9%	Кросс-секционное	2680	2010	M.Kaji et al.
41,9%	Проспективное эндоскопическое	2388	2010	Y.W. Noh et al.

Не менее частым вариантом overlap-syndrome является сочетание ФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Ведущую роль здесь играют системная гиперсенситивность, а также психиатрическая коморбидность (высокая частота тревожно-депрессивных расстройств). Висцеральная гиперсенситивность достаточно детально изучена при таком широко распространенном варианте СРК, как постинфекционный СРК (ПИ-СРК). По нашим данным, у 15% больных, перенесших острые кишечные инфекции, развивается ПИ-СРК.

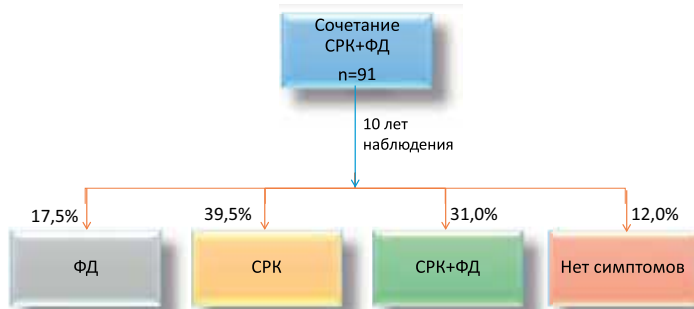
ФД и СРК – синдром перекреста

- ФД и СРК обычно рассматриваются как две отдельных нозологических формы.
- В то же время перекрест симптомов и общие патофизиологические механизмы свидетельствуют, что ФД и СРК могут быть разными проявлениями одного и того же расстройства.
- Популяционные исследования свидетельствуют, что у двух третей больных с СРК имеются симптомы, относящиеся к ФД.
- Ключевым патофизиологическим механизмом и при СРК, и при ФД является висцеральная гиперсенситивность. Это наглядно видно у пациентов с ПИ-СРК.
- Для ФД и СРК характерна психиатрическая коморбидность. Об этом же свидетельствует эффективность психофармакологических средств.
- Различий в психологическом статусе в подгруппах ФД-ПДС+СРК и ФД-ЭБС + СРК не выявляется.

Cremonini F, Talley NJ, 2004; Placentino D et al., 2011

Весьма интересные данные были получены в ходе 10-летнего проспективного наблюдения за больными, имевшими синдром перекреста в виде сочетания СРК и ФД. Было показано, что стойкой ремиссии удалось достичь только у 12% больных. В то же время при изолированном СРК через 10 лет ремиссия отмечалась у 1/3 больных. Это позволяет утверждать, что наличие overlap-syndrome ухудшает прогноз ФР ЖКТ.

Естественное течение синдрома перекреста



A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. Am J Gastroenterol 2007;103:1229–1239

Необходимо обратить внимание на возможность применения фитопрепарата Иберогаст при синдроме перекреста. Отметим три ключевые особенности препарата:

- это мультитаргетный (многоцелевой) препарат;
- девять лекарственных растений, входящих в Иберогаст, обладают селективным синергизмом;
- это единственный комбинированный фитопрепарат, исследование которого проведено по критериям «медицины, основанной на доказательствах» (EBM). При этом уровень доказанности соответствует Ia. Это означает, что клиническая эффективность Иберогаста была показана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Принцип многоцелевой терапии

- Симптомы функциональных расстройств ЖКТ могут быть следствием множества различных причин, сосуществующих параллельно друг другу
- Этому соответствует лечение, нацеленное одновременно на данные причины, то есть многоцелевая терапия
- Иберогаст обладает рядом механизмов действия, направленных на причины обоих функциональных заболеваний – СРК и ФД



Allescher et al., 2006, Allescher und Wagner 2007

Это особенно важно по отношению к ФР ЖКТ, поскольку плацебо-эффект может достигать 43%.

Показания к применению Иберогаста – это основные симптомы ФД и СРК. Другими словами, уже в инструкции по применению присутствует симптоматика синдрома перекреста. Какие же лекарственные растения объединяет Иберогаст? Это:

1. Иберийка горькая усиливает желудочно-кишечную моторику (прокинетик), повышает силу сокращений гладкомышечной мускулатуры ЖКТ, оказывает противовоспалительное действие.
2. Корень дягиля лекарственного оказывает спазмолитическое действие, преимущественно в отношении желудка.
3. Цветы ромашки обладают антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим эффектом.
4. Плоды тмина оказывают антимикробное, спазмолитическое и ветрогонное действие.
5. Плоды расторопши обладают способностью снижать повышенную моторику ЖКТ, цитопротективными эффектами.
6. Листья мяты наряду с ветрогонным и спазмолитическим

Иберогаст, показания к применению

- Функциональные расстройства ЖКТ, в том числе СРК
- Тяжесть в эпигастральной области
- Спазмы желудка или кишечника
- Отрыжка
- Тошнота
- Метеоризм
- Запор/диарея или их чередование
- В составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и 12ПК

Инструкция по применению

действием вызывают мягкую седацию, что весьма актуально при ФР ЖКТ.

7. Мята перечная – одно из наиболее широко используемых в функциональной гастроэнтерологии лекарственных растений. Листья этого растения вызывают ветрогонный и спазмолитический эффекты, а также стимулируют желчеобразование.
8. Трава чистотела обладает спазмолитическим эффектом в отношении ЖКТ и желчных протоков. Кроме того, она стимулирует перистальтику желудка.
9. Корень солодки содержит такие активные компоненты, как глициризиновая кислота, флавоноиды, кумарины и фитостеролы. Их синергистичное действие обеспечивает спазмолитические и противовоспалительные эффекты.

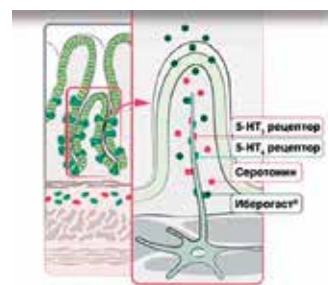
В настоящее время достаточно полно изучены медиаторные эффекты Иберогаста. Установлено, что активные компоненты этого мультитаргетного фитопрепарата взаимодействуют с серотонинэргическими рецепторами 4-го типа и мускариновыми рецепторами 3-го типа. Именно такое сочетанное медиаторное действие и обеспечивает нормокинетические эффекты, а также феномен снижения висцеральной гиперчувствительности.

Иберогаст® взаимодействует с рецепторами, влияющими на моторику и чувствительность

Серотонин является важным нейромедиатором нервной системы кишечника. Он регулирует как чувствительность, так и моторную функцию ЖКТ. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ), оказывает эффект посредством специфических рецепторов 5-НТ₃ и 5-НТ₄.

Отдельные экстракты, содержащиеся в Иберогасте®, специфически связываются с рецепторами 5-НТ₄ в ЖКТ (*in vitro*).

Растительные экстракты Иберогаста® демонстрируют высокую аффинность по отношению к мускариновым рецепторам М₃ (*in vitro*). Это позволяет объяснить положительный эффект Иберогаста® на гиперчувствительность ЖКТ и нарушение моторики¹.



Кишечная стенка в разрезе: Иберогаст® связывается с рецепторами серотонина, участвующими в контроле моторики и чувствительности

1. Simmen U, Kellner O, Okpanji SN, Jaeggli R, Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₃, muscarinic M₃, and opioid receptors. *Phytotherapy Research*. 2006;20(11):1033-1038.

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 03.02.2020 г.
№ N026525

Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях (если применимо).

Торговое наименование
Иберогаст®

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма, дозировка
Капли для приема внутрь

Фармакотерапевтическая группа
Пищеварительный тракт и обмен веществ.
Препараты для лечения функциональных
желудочно-кишечных расстройств.
Код АТХ A03

Показания к применению
Для лечения как функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, так и связанных с перистальтикой кишечника, таких как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также в качестве поддерживающей симптоматической терапии гастрита.
Эти расстройства проявляются, в основном, такими симптомами, как боли в животе, ощущение переполнения в желудке, метеоризм, спазмы желудка или кишечника, тошнота и изжога.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский возраст до 6 лет

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

В настоящий момент взаимодействия с другими лекарственными средствами неизвестны.

Специальные предупреждения

Следует рекомендовать пациентам немедленно прекратить лечение и обратиться к врачу при появлении симптомов поражения печени: желтуха, темная моча или обесцвеченный стул.

При боли в области живота у ребенка младше 6 лет необходимо обязательно обратиться к врачу.

Пациентам необходимо обратиться к врачу, если симптомы сохраняются и если ожидаемый положительный результат лечения не будет достигнут в течение 7 дней.

С осторожностью у детей и пациентов группы высокого риска, например, с заболеванием печени или эпилепсией.

Это лекарственное средство содержит этанол (спирт) 31 %), т. е. одна доза содержит

240 мг, что эквивалентно 6,2 мл пива, 2,6 мл вина в одной дозе. Препарат вреден для людей, страдающих алкоголизмом.

Беременность и лактация
Данные о применении препарата Иберогаст у беременных женщин отсутствуют либо ограничены (менее 300 исходов беременности). Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия относительно репродуктивной токсичности.

Данных об экскреции препарата Иберогаст и его метаболитов в грудное молоко накоплено недостаточно. Нельзя исключить риск для грудного ребенка. Решение о продолжении грудного вскармливания или отмене от терапии препаратом Иберогаст следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для младенца и пользу лечения для матери.

В качестве меры предосторожности рекомендуется проконсультироваться с врачом во время беременности и лактации перед применением препарата Иберогаст.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Неизвестно.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Если врач не назначил другую дозировку, Иберогаст принимают внутрь 3 раза в день до или во время еды с небольшим количеством жидкости:

взрослые и подростки по 20 капель, детям от 6 до 12 лет по 10 капель.

Метод и путь введения

Внутрь. Перед применением взболтать!

Длительность лечения

Продолжительность применения зависит от вида, тяжести и течения болезни.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

До сих пор случаев острой передозировки не наблюдалось.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Очень редко

- реакции гиперчувствительности, например, кожная сыпь, кожный зуд, одышка.

В единичных случаях (неизвестно)

- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: поражения печени.

В случае появления любого из перечисленных побочных действий необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301

050057 Алматы, Республика Казахстан,

тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно)

тел: +7 727 258 80 40,

вн. 106 (в рабочие часы)

факс: +7 727 258 80 39

e-mail: pv.centralasia@bayer.com

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

100 мл препарата содержит активные вещества:

экстракт свежих целых растений иберийки горькой 15.0 мл

(1: 1.5 – 2.5)*

экстракт корней дягиля (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

экстракт листьев Melissa (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

экстракт плодов тмина (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

экстракт травы чистотела (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

экстракт корня солодки (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

экстракт цветков ромашки (1: 2 – 4)**20.0 мл

экстракт листьев мяты перечной (1: 2.5 – 3.5)**

5.0 мл

экстракт плодов расторопши (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

мл

* - экстрагент спирт этиловый 50 %

** - экстрагент спирт этиловый 30 %

Примечание: Содержание спирта этилового около 31 %.

Вспомогательные вещества - нет

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная или слегка мутноватая жидкость, темно-коричневого цвета, с характерным запахом и горьковатым вкусом. При хранении возможно выпадение осадка.

Форма выпуска и упаковка

По 20 мл, 50 мл или 100 мл препарата во флаконы из темного стекла с дозирующим капельным устройством и навинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

2 года

Открытые флаконы можно использовать в течение 8 недель.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Сведения о производителе

Штайгервальд Арцнаймиттельверк ГмБХ,
Хафельштрассе 5,

64295 Дармштадт, Германия

Держатель регистрационного удостоверения

Байер Консьюмер Кэр АГ, СН-4052 Базель, Петер Мериан-штрассе, 84, Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301

050057 Алматы, Республика Казахстан,

тел.: +7 727 258 80 40,

факс: +7 727 258 80 39

e-mail: kz.claims@bayer.com

Иберогаст® способствует редукции всех основных симптомов ФД за счет улучшения антродуоденального перехода, фундальной релаксации и редукции болевого синдрома. Некоторое значение может иметь и кислотосупрессивный эффект Иберогаста.

Влияние Иберогаста® на патогенетические механизмы функциональной диспепсии

Функциональные нарушения	Иберогаст®:
1. Гиперкинез/Гипертонус	расслабляет гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = спазмолитический эффект
2. Гипокинез	активирует гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = нормализация транзита, прокинетики
3. Гиперчувствительность	снижение гиперчувствительности = уменьшает возбудимость нервных волокон, обезболивающий эффект
4. Повышенное кислотообразование	снижает кислотообразование

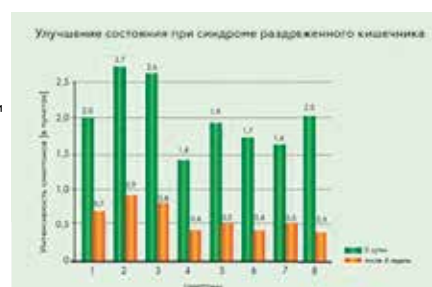
1. Simmen U, Kellner O, Okaanyi SN, Jaeggi R, Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₄, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytotherapy Research*. 2006;13(Suppl 5):S1-S5

Важным исследованием оценки эффективности и переносимости препарата Иберогаст при СРК была наблюдательная программа, в ней приняло участие уже более 2500 пациентов. Улучшение после применения препарата Иберогаст при большинстве симптомов СРК составило 65–80%, при этом более 98% врачей и пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» и «очень хорошую». Такие цифры следует оценить как весьма высокие, поскольку, по литературным данным, около половины больных с СРК недовольны лечением.

Наблюдательная программа – 2548 пациентов с синдромом раздраженного кишечника

- Эффективность лечения измеряли с помощью суммарного показателя профиля абдоминальных симптомов
- Рекомендованная дозировка составляла 20 капель 3 раза в день
- Средняя продолжительность лечения – 4 недели

- Улучшение в отношении отдельных жалоб составило от 65% до 80%.
- Переносимость Иберогаста оценена как «хорошая» или «очень хорошая» 98% опрошенных врачей и пролеченных пациентов.



1. Нерегулярность стула
2. Метеоризм / вздутие живота
3. Чувство напряжения / ощущение тяжести
4. Ощущение неполного опорожнения кишечника
5. Боли в верхнем отделе живота
6. Боли в нижнем отделе живота
7. Флексорные боли толстой кишки
8. Спазмы в животе

Выводы:

- Среди ФР ЖКТ наибольшее значение имеют ФД, БД и СРК.
- ФР ЖКТ имеют мультифакторный генез.
- Феномен перекреста (наложения) характерен для ФР ЖКТ.
- Характер моторных расстройств при синдроме перекреста может быть различен в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта.
- Это существенно затрудняет терапию overlap-syndrome, приводит к полифармакотерапии и увеличивает частоту нежелательных явлений.
- Одним из перспективных направлений в лечении функциональных гастроинтестинальных overlap syndrome является использование мультитаргетной терапии.
- В качестве примера такой терапии может рассматриваться ОТС фитопрепарат Иберогаст.

Влияние Иберогаста® на патогенетические механизмы синдрома перекреста

Функциональные нарушения	Иберогаст®:
1. Гиперкинез/Гипертонус	расслабляет гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = спазмолитический эффект
2. Гипокинез	активирует гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = нормализация транзита, прокинетики
3. Гиперчувствительность	снижение гиперчувствительности = снижает возбудимость нервных волокон, обезболивающий эффект
4. Повышенное газообразование	снижение газообразования = ветрогонное действие
5. Воспаление	антиоксидантное действие = противовоспалительный, обезболивающий эффект

В отличие от абсолютного большинства фитопрепаратов он имеет доказательную базу, отвечающую критериям ЕВМ (1а).

Эффективность и безопасность позволяют успешно использовать Иберогаст как при изолированных ФД и СРК, так и при их сочетании.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет» № 14, 2016, стр. 20-24

Дуоденогастральный рефлюкс: взгляд на проблему в аспекте канцерогенеза



З.М. Галева¹, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины,
Р.Г. Тухбатуллина², д.ф.н., профессор, заведующая лабораторией биотехнологии,
А.И. Гайсина³, студент 5-го курса медико-биологического факультета

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

² Институт фармации ³ Казанского государственного медицинского университета

Значима роль дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) в злокачественном перерождении слизистой оболочки желудка, доказанная иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител к p53, PCNA, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD31, полимеразной цепной реакции для обнаружения генов CDX1, CDX2, FXR. Ключевыми канцерогенными компонентами желчи являются лизолейцитин и конъюгированные желчные кислоты. В ассоциации с *Helicobacter pylori* билиарный рефлюкс повышает риск малигнизации. ДГР как один из этиологических факторов риска развития рака желудка определяет необходимость в проведении детальных диагностических исследований в клинической практике.

Ключевые слова: атрофический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, желчные кислоты, пролиферация, аденокарцинома желудка.

Z.M. Galeeva¹, cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Therapy, Geriatrics and Family Medicine

R.G. Toukhbatullina², dr. of Sci. (Ph), Professor, Head of Biotechnology Laboratory,

A.I. Gaisina³, a 5th year student

¹ Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Institute of Pharmacy ³ Kazan State Medical University

Duodenogastric reflux: a look at the problem in terms of carcinogenesis

The role of duodenogastric reflux (DGR) in malignant degeneration of the gastric mucosa. It was demonstrated by immunohistochemistry using monoclonal antibodies to p53, PCNA, CD10, MUC2, MUC5AC, MUC6, CD31 and the polymerase chain reaction to detect CDX1, CDX2, FXR genes. The main carcinogenic components of bile are lysolecithin and conjugated bile acids. Biliary reflux increases the risk of malignant tumors in combination with *Helicobacter pylori*. DGR is one of the etiological factors for gastric cancer, so it determines the necessity for detailed diagnosis in clinical practice.

Keywords: atrophic gastritis, duodenogastric reflux, bile acids, proliferation, gastric adenocarcinoma.

Введение

Установлено, что хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, играет важную роль в этиологии и патогенезе атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка, в результате чего может развиваться рак желудка кишечного типа [1]. Другим не менее значимым этиологическим фактором развития хронического гастрита является дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). Ввиду того, что хроническое воспаление желудка предрасполагает к раку, в том числе и *H. pylori*-

ассоциированное воспаление, возникает вопрос о взаимосвязи гастрита, вызванного ДГР (рефлюкс-гастрита), с канцерогенезом [2].

Эпидемиология и этиология дуоденогастрального рефлюкса

Желчный, или щелочной, рефлюкс – это ретроградное поступление желчи из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше расположенные органы: желудок, пищевод, ротовую полость. Сле-

довательно, рефлюкс может быть дуоденогастральным, дуоденогастроэзофагеальным и дуоденогастроэзофагооральным.

Физиологический ДГР у здоровых людей занимает 34,4–45,6% времени суток, преимущественно ночью. Менее продолжителен у лиц мужского пола и старшего возраста. При увеличении частоты и продолжительности рефлюкса появляются признаки, характерные для рефлюкс-гастрита. Рефлюкс появляется в основном ввиду нарушения замыкательной способности привратника, хронического

дуоденостаза и связанной с ним дуоденальной гипертензией. Такие нарушения, как правило, являются результатом оперативных вмешательств с изменением анатомической целостности, а именно: резекции желудка, гастроэнтеростомии, энтеростомии, ваготомии, холецистэктомии. Однако и функциональные нарушения в виде дискоординации моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного канала могут также стать причиной патологического рефлюкса [1].

Влияние ДГР на процессы пролиферации в слизистой оболочке желудка

На сегодняшний день активно изучаются патогенетические механизмы воздействия билиарного рефлюкса на слизистую оболочку желудка. Эпителий желудка характеризуется непрерывным клеточным обновлением. Стволовые недифференцированные клетки, способные к митозу, являются родоначальниками всей популяции клеток железистого эпителия, они делятся в определенных участках – генеративных или стартовых зонах. Далее клетки перемещаются в функциональную зону, где происходит дифференциация и приобретение структурных признаков зрелых клеток. Генеративная зона слизистой желудка представлена дном и шейкой желез. В них происходит 80–90 % митозов. Иммуногистохимические исследования указали на наличие РНК, нейтральных и кислых мукополисахаридов, обладающих протективным действием от протеолитического действия желудочного сока на молодой эпителий. Постоянство структуры эпителия – гомеоморфоз – обеспечивается только при координации фаз пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Фазы митотического цикла в них не синхронны. При любых повреждениях слизистой оболочки поражается лишь та часть клеток, фаза которых чув-

ствительна к этому воздействию, остальные, находящиеся в другой фазе, не повреждаются и в дальнейшем обеспечивают восстановление пула.

Реакция желудка на повреждающий фактор регулируется по принципу обратной связи, а именно происходит ускорение миграции клеток и, соответственно, восстановление структуры, а также возвращение клеточного обновления в исходное состояние. Элиминация эпителиальных клеток происходит по пути апоптоза – это один из механизмов поддержания гомеоморфоза. Поэтому структурные изменения являются результатом нарушения одного из процессов регуляции клеточного обновления. Нарушения клеточного гомеостаза при билиарном рефлюксе можно рассматривать в количественном и качественном аспектах. Количественно дисрегуляторные явления характеризуются ускоренным перемещением клеток из генеративной зоны без полного созревания в зоны специализированных эпителиоцитов. Это приводит к функциональным нарушениям желудочных желез, а также к увеличению вероятности озлокачествления эпителиальных клеток [1]. В основе качественных нарушений лежит изменение программы стволовых клеток, развитие атипичного эпителия, а впоследствии – атрофии и метаплазии. Морфологические изменения при этом стереотипны: фовеолярная гиперплазия, отек и пролиферация ГМК в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Фовеолярную гиперплазию определяют как экспансию слизистых клеток. При рефлюкс-гастрите она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от гастрита типа В (хеликобактерного), для которого характерна гиперплазия как поверхностного, так и ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Клетки эпителия стано-

вятся резко уплощенными, базофильными, насыщенными РНК, почти не вырабатывают муцины, в них отмечается грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, что считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессированием пролиферации и формированием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает вероятность малигнизации [3].

Методы оценки пролиферативной активности клеток слизистой оболочки желудка при ДГР

Изучению пролиферативной активности клеток слизистой оболочки желудка и выявлению кишечной метаплазии при ДГР посвящено множество работ отечественных и зарубежных ученых. Во многих исследованиях используется иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител к ядерному антигену p53 для оценки геномной нестабильности, к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), к антигенам CD10, MUC2, являющимся маркерами кишечной метаплазии, к муцину MUC5AC и MUC6 – маркерам аденокарциномы желудка, к гликопротеину CD31 (PCAM-1) – эндотелиальному маркеру [4]. Также применяется метод ПЦР, позволяющий изучать молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития кишечной метаплазии. Так, гены CDX1, CDX2 – гомеозисные гены, являющиеся регуляторами эмбрионального развития и гемопоэза у позвоночных, – закладывают кишечный фенотип и экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника. Они были обнаружены при кишечной метаплазии желудка и раке желудка кишечного типа [2, 5, 6].

Имеются данные о том, что ядерный фарнезоидный

X-рецептор (FXR) экспрессируется в гепатоцитах и энтероцитах кишечника, является основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта желчных кислот, а именно угнетает синтез ЖК гепатоцитами и индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение ЖК из гепатоцитов и энтероцитов. Наличие гена FXR в эпителии слизистой оболочки желудка изучено недостаточно, однако имеются экспериментальные доказательства его присутствия и экспрессии в эпителиальных клетках желудка крысы (RGM-cells) и подтверждено влияние ЖК на кишечную метаплазию желудка и канцерогенное действие через данный рецептор. Существует множество вопросов о наличии FXR в эпителии желудка человека, о влиянии на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, роли рецептора при продолжительном воздействии желчных кислот на слизистую желудка, о возможностях таргетной терапии [4, 5].

Среди компонентов рефлюксата наиболее хорошо известен механизм повреждающего действия желчных кислот. Они обладают свойствами детергента, солибилизируют липиды мембран поверхностного эпителия, снижая гидрофобный барьер желудка. Однако такой эффект зависит от кислотности желудочного содержимого: при низких значениях pH повреждающим эффектом обладают тауриновые конъюгаты, другие же преципитируют. Напротив, при высоком значении pH, что особенно характерно для культуры резецированного желудка, неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты обладают большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные. В состав рефлюксата при ДГР входят не только желчные кислоты, но и секрет слизистой оболочки кишечника, панкреатический секрет, являющиеся дополнительными травмирующими факторами. Определенную роль в

повреждении желудочного эпителия играет лизолецитин, который образуется в результате гидролиза лецитина желчи фосфолипазой А. Установлено, что конъюгированные желчные кислоты (к примеру, тауриновые конъюгаты) и лизолецитин обладают ярко выраженным повреждающим эффектом на слизистую желудка при низких значениях pH, что определяет их синергическое взаимодействие с соляной кислотой в патогенезе рефлюкс-гастрита. Неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны в нейтральных и слабощелочных средах, поэтому прием антисекреторных препаратов усугубляет их повреждающее действие [3].

Подтверждено канцерогенное воздействие некоторых желчных кислот, таких как дезоксихолевая кислота, являющаяся побочным продуктом метаболизма кишечных бактерий; она ингибирует экспрессию гена-супрессора p53, продукт которого регулирует клеточный цикл и препятствует малигнизации клеток [4, 5].

Актуален вопрос о взаимодействии *H. pylori* желчи в патогенезе развития гастрита типа С. Имеются данные об угнетении *H. pylori* желчными кислотами, это было продемонстрировано в работе M.L. Hanninen (1991), где под действием хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот (основных компонентов желчи) происходило разрушение бактерии *in vitro* [7]. Однако в клинических исследованиях имеются различные данные по этому вопросу.

В большом исследовании T. Matsuhisa и соавт. (2013) обнаружена взаимосвязь между риском развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии и ДГР, а также наличие *H. pylori*. В исследовании приняли участие 2 283 пациента с наличием желчи в содержимом желудка натощак. Пациентов разделили на группы в зависимости от уровня концентрации желчных кислот. Выяснилось, что на развитие атрофического гастрита не

влияет билиарный рефлюкс у пациентов с хеликобактерной инфекцией. Однако возникновение кишечной метаплазии связывают с повышением концентраций желчных кислот в желудке у *H. pylori*-отрицательных лиц [8]. В ходе недавних работ было обнаружено, что механизм действия желчных кислот на слизистую оболочку желудка, в том числе хенодезоксихолевой кислоты (ХДК), не связан с механизмом действия *H. pylori*. На культуре клеток было экспериментально показано, что ХДК дозозависимо увеличивает экспрессию генов *Cdx2* и *MUC2*, что приводит к кишечной метаплазии эпителия желудка [9]. Данные были подтверждены и экспериментами *in vivo* по исследованию влияния ЖК на слизистую желудка у пациентов с *H. pylori*. Несмотря на это, желчные кислоты уменьшают степень выраженности воспаления, спровоцированного *H. pylori*, они вызывают развитие кишечной метаплазии, повышая риск малигнизации [7]. Однако отмечалось и взаимное влияние ЖК и *H. pylori* на состояние слизистой желудка в исследованиях пациентов с первичным билиарным рефлюксом. Оценка влияния рефлюксата на степень повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с диспепсией и хроническим гастритом показала, что изменения слизистой оболочки и колонизация хеликобактером коррелировали с длительностью ДГР [10]. В другом исследовании выявлено, что у *H. pylori*-позитивных пациентов с хроническим калькулезным холециститом ДГР наблюдался достоверно чаще, чем у здоровых *H. pylori*-негативных лиц [11].

Выводы

Таким образом, патологический билиарный рефлюкс может являться одним из факторов, способствующих канцерогенезу в слизистой оболочке желудка, что важно учитывать в клинической практике.

Список литературы

1. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. 2006;(7):38-48. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1818>.
2. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S., Yoshihara M., Matsui H., Haruma K., Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):2101-2107. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730.
3. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M., Moayyedi P., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut.* 2002;(51):351-355. doi: 10.1136/gut.51.3.351.
4. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(5):32-45. Режим доступа: <https://docplayer.ru/54181985-A-f-sheptulina-e-n-shirokova-v-t-ivashkin-yad-ernye-receptory-v-regulyacii-transporta-i-metabolizma-zhelchnyh-kislot-32.html>.
5. Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Oshitani N., Arakawa T. Bile acid induced Cdx2 expression through the farnesoid X receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
6. Sung Hwa Kang, Young Hoon Kim, Young Hoon Roh, Kwan Woo Kim, Chan Joong Choi, Min Chan Kim, Su Jin Kim, Hee Jin Kwon, Jin Han Cho, Jin Seok Jang, Jong Hun Lee. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017;21(3):131-137. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131.
7. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 498 с. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/1071904/>.
8. Matsuhisa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;(3):217-221. doi: 10.3164/jcfn.11-90.
9. Yingji Xu, Toshio Watanabe, Tetsuya Tanigawa, Hirohisa Machida, Hirotoshi Okazaki, Hirokazu Yamagami, Kenji Watanabe, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Nobuhide Oshitani, Tetsuo Arakawa. Bile Acids Induce Cdx2 Expression Through the Farnesoid X Receptor in Gastric Epithelial Cells. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;46(1):81-86. doi: 10.3164/jcfn.09-71.
10. Abdel-Wahab M., Attallah A.M., Elshal M.F., Abdel-Raouf M., Zalata K.R., el-Ghawalby N., Ezzat F. Cellular proliferation and ploidy of the gastric mucosa: the role of *Helicobacter pylori*. *Hepatogastroenterology.* 1997;44(15):880-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222708>.
11. Hanninen M.L. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10(6):515-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915389>.

Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования



М.В. Шапина – к.м.н., И.Л. Халиф – д.м.н., профессор
Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих Минздрава
России, Москва

Препараты 5-АСК являются основой лечения язвенного колита. На сегодняшний день на рынке препаратов 5-АСК, доступных для лечения язвенного колита, существует много лекарственных форм, отличающихся оболочкой, способом доставки активного вещества и режимами дозирования препарата. Целью настоящего обзора является сравнение данных форм по основным параметрам: эффективности, безопасности и приверженности к лечению.

Ключевые слова: язвенный колит, 5-аминосалициловая кислота, режим дозирования, месалазин.

M.V. Shapina, PhD in medicine,

I.L. Khalif, MD, Prof.

State scientific center of Coloproctology them A.N. Redheads Ministry of Health of Russia, Moscow

Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes

Preparations of 5-ASA are the first line treatment of ulcerative colitis (UC). Today, in the market of drugs 5-ASA available for the treatment of UC, there are many dosage forms, varying in the coating, method of delivery of active substance and dosing regimens of the drug. The aim of this review is to compare these dosage forms by the main parameters: efficiency, safety and adherence to treatment.

Keywords: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, dosage regimen, mesalazine.

Препараты 5-АСК в исторической перспективе

В исторической перспективе попытки лечения воспалительных заболеваний кишечника предпринимались достаточно давно. Но эра успешного лечения язвенного колита (ЯК) началась после появления сульфасалазина, разработанного Наной Шварц в 1942 г. [1]. Сульфасалазин состоит из 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), связанной с сульфапиридином через диазо-связь. Эта связь легко расщепляется бактериальными азоредуктазами в толстой кишке с получением двух компонентов [2]. Было установлено, что месалазин является терапевтически активным компонентом, тогда как сульфапиридин, который в основном

всасывается в кровь, считается функционирующим исключительно как молекула-носитель [3–5].

Назначение пациентам 5-АСК без специальной оболочки или не связанной с молекулой-носителем показало, что месалазин легко абсорбируется в верхних отделах тонкой кишки и не может достичь толстой кишки в терапевтических концентрациях [6–8]. Связь с молекулой сульфапиридина в значительной степени противостоит преждевременному всасыванию и, следовательно, может служить в качестве системы доставки, которая доставляет 5-АСК в пораженные участки толстой кишки [6]. Несмотря на то, что применение кортикостероидов оказывает более выраженный клинический эффект по сравнению с 5-АСК,

применение гормональных препаратов ограничено по времени из-за развития тяжелых побочных эффектов [9, 10]. Именно эту проблему и смогло решить появление препаратов 5-АСК, которые доказали свою эффективность в клинических испытаниях не только для индукции ремиссии, но и, что более важно, для ее поддержания на протяжении длительного времени [11, 12].

Однако, несмотря на значительный прорыв в терапии ЯК, у порядка 30 % пациентов, получавших сульфасалазин, отмечались такие нежелательные явления, как лейкопения с агранулоцитозом, токсико-аллергические кожные поражения, нарушение функции почек, панкреатит, бесплодие у мужчин и др. [13, 45]. Основной

причиной большого числа нежелательных явлений была именно молекула сульфамиридина, токсичность которой уже была доказана ранее. При этом часть нежелательных явлений оказалась зависима от дозы препарата, что значительно ограничило терапевтические возможности [8, 15]. Более 10 лет исследований потребовалось на поиск и совершенствование альтернативных систем доставки 5-АСК.

Проблема токсичности была решена созданием препаратов 5-АСК без сульфамиридина в молекуле месалазина. Как и сульфасалазин, эти препараты плохо всасываются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но легко метаболизируются кишечной флорой в нижних отделах кишечника [14]. Эффективность и безопасность препаратов 5-АСК были оценены в многочисленных клинических исследованиях, которые доказали клиническую эффективность и безопасность месалазина, несмотря на то, что ряд исследований не имел достаточной статистической мощности для окончательных выводов. Систематические обзоры показали, что пероральный прием 5-АСК в дозах 2 г в день и выше более эффективен, чем плацебо [12, 16–18]. Таким образом, они не уступают сульфасалазину по эффективности, а возможно, и превосходят его, но лишены его побочных эффектов.

Многообразие форм препаратов 5-АСК

Существуют различные формы препаратов 5-АСК – для системной терапии (для перорального приема) и для местной терапии (препараты, которые непосредственно вводят в толстую кишку). Среди препаратов 5-АСК для местной терапии выделяют свечи (их действие распространяется только на прямую кишку), пену (для лечения воспаления в прямой и сигмовидной кишке) и микроклизмы (достигают ле-

вого изгиба ободочной кишки). Все препараты местной терапии назначают при поражении дистальных отделов толстой кишки или левостороннем поражении. Системная терапия препаратами 5-АСК проводится пациентам с распространенным поражением толстой кишки (первая линия терапии при тотальном и левостороннем ЯК, вторая линия терапии при проктите). В настоящее время существуют различные пероральные формы доставки месалазина в толстую кишку: замедленного (продолжительного) и немедленного (непродолжительного) высвобождения 5-АСК; покрытые кишечнорастворимой оболочкой и покрытые полупроницаемой мембраной (высвобождение 5-АСК по времени). Основная задача пероральных форм – доставить максимальное количество активного действующего вещества в воспаленные участки толстой кишки, т.к. ремиссия ЯК напрямую зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки (СОТК) (рис. 1) [14].

К непродолжительным формам 5-АСК относятся таблетки Салофальк, Асакол и Месакол. Во избежание потери месалазина в верхних отделах ЖКТ эти препараты покрыты кишечнорастворимой оболочкой, растворяющейся при различных уровнях pH. Таблетки препарата Салофальк покрыты оболочкой, состоящей из Eudragit L – смолы, которая растворяется при pH выше 6,0 [8, 19]. Оболочка препа-

рата Асакол состоит из Eudragit S, смолы, которая растворяется при pH выше 7,0. В состав оболочки препарата Месакол входят как Eudragit S, так и Eudragit L [20].

В поисках максимального терапевтического эффекта в просвете толстой кишки препараты месалазина непрерывно эволюционировали, появлялись новые лекарственные формы, обеспечивающие постоянный рост эффективности терапии ЯК [21]. Наиболее современными считаются формы продолжительного высвобождения месалазина. К ним относятся препараты Пентаса, таблетки и гранулы, Салофальк, гранулы, Мезавант, таблетки.

Пентаса состоит из микрогранул 5-АСК, на которые, после приема внутрь, распадаются как таблетки, так и гранулы препарата. Микрогранулы покрыты полупроницаемой мембраной из этилцеллюлозы, разработанной для контролируемого высвобождения, которое начинается в двенадцатиперстной кишке и продолжается до пораженных участков дистальных отделов кишечника [22–24]. Однако при раннем начале высвобождения 5-АСК в тонкой кишке повышается риск снижения ее концентрации в СОТК. Так, из-за раннего начала высвобождения около 30–50 % принятой дозы Пентасы абсорбируется в тонкой кишке [23, 24]. Было доказано, что препараты pH-зависимого высвобождения обеспечивают более

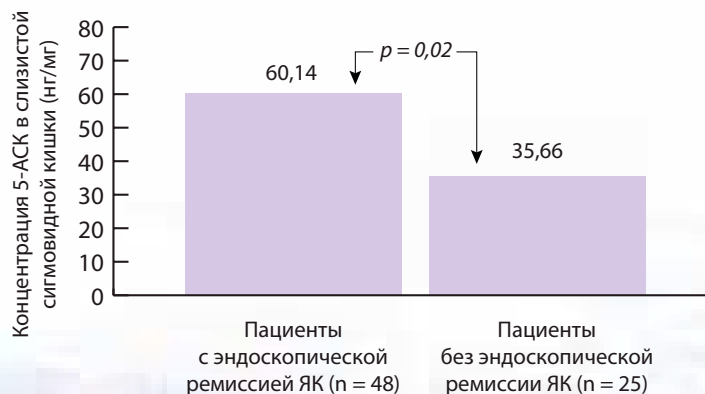


Рисунок 1. Ремиссия ЯК прямо зависит от концентрации 5-АСК в СОТК [14]

высокую концентрацию месалазина в слизистой оболочке толстой кишки по сравнению с другими формами 5-АСК (рис. 2) [14].

Поэтому альтернативой обычным формам месалазина является использование препаратов, способных обеспечить значимый уровень 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки. Показана высокая эффективность новых форм месалазина – гранул 5-АСК и ММХ месалазина (Мезавант), которые превосходят обычные 5-АСК при дистальном ЯК [25].

Салофальк, гранулы, представляет собой препарат с замедленным высвобождением 5-АСК с оболочкой из Eudragit L. [8,19]. В месалазине ММХ (препарат Мезавант) использована технология мультиматриксной системы (Multi Matrix System (ММХ®) – зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited) для того, чтобы замедлить высвобождение месалазина и обеспечить доставку активного действующего вещества в толстую кишку [26, 27]. В то время как другие пероральные препараты 5-АСК выделяют месалазин в просвет толстой кишки, мультиматриксная система Мезаванта обладает эффектом адгезии, благодаря чему происходит «прилипание» 5-АСК к стенке толстой кишки, что позволяет создать высокую концентрацию месалазина в СОТК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 3) [21, 28].

Устойчивая к среде желудка полимерная оболочка начинает растворяться при $\text{pH} \geq 6,8$ в терминальных отделах подвздошной кишки.

Гидрофильная матрица взаимодействует с кишечным содержимым и формирует вязкую гелеобразную массу, обеспечивая пролонгированное равномерное распределение 5-АСК на всем протяжении толстой кишки.

Липофильная матрица обеспечивает адгезию месалазина к слизистой оболочке кишечника, поддерживая высокую концентрацию 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую.

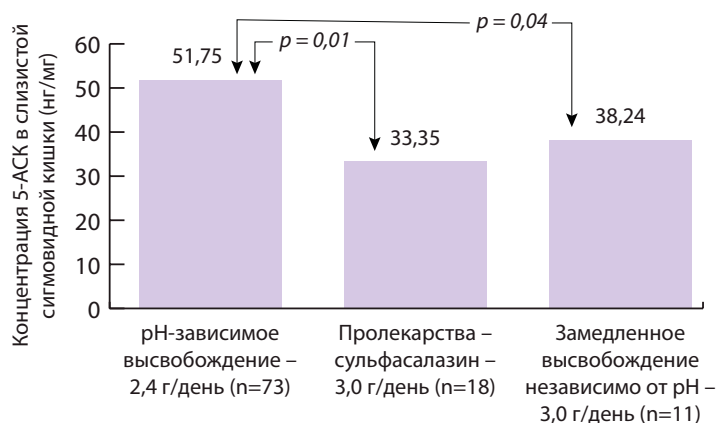


Рисунок 2. Препараты с рН-зависимым высвобождением обеспечивают наибольшую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления при ЯК [14]

Препараты 5-АСК являются базисной терапией, которая необходима всем пациентам с ЯК. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии, основу которой, как правило, составляют 5-АСК [19, 29]. Данные препараты используются как для индукции, так и для поддержания ремиссии [19, 29].

Индукция ремиссии ЯК

Целью терапии ЯК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения [29].

Согласно Европейскому консенсусу ЕССО и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита, показаниями к назначению системной терапии препаратами 5-АСК является левостороннее или тотальное поражение толстой кишки легкой и средней тяжести. Для индукции ремиссии назначают 2,4–4,8 г месалазина (в зависимости от эндоскопической активно-

сти) в день перорально в сочетании с местной терапией препаратами 5-АСК или местным применением глюкокортикостероидов в течение не менее 37–45 дней согласно консенсусу ЕССО. Российские эксперты рекомендуют продолжить терапию до 6–8 недель при достижении положительного ответа через 2 недели [25, 29].

Целью лечения при этом является достижение клинико-эндоскопической ремиссии ЯК [25, 29]. Переходить на поддерживающую терапию следует после достижения эндоскопической ремиссии, которую необходимо контролировать (рис. 4). В ходе ведения больного возможна неинвазивная оценка заживления слизистой оболочки (эндоскопической ремиссии, адекватности поддерживающей терапии) – исследование концентрации фекального кальпротектина с периодичностью не реже 1 раза в 3 месяца.

Поддержание ремиссии ЯК

Препараты 5-АСК являются первой линией поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на месалазин или стероиды (внутри или ректально).

Пациентам, достигшим ремиссии язвенного колита на фоне терапии препаратами 5-АСК, пероральная доза препарата, после получения клинического ответа, может быть уменьшена до поддерживающей дозы $\geq 2,0$ г в день. При ректальном введении – 3 г в неделю в разделен-



Рисунок 3. Характеристики пролонгированного высвобождения месалазина – система MMX® (препарат Мезавант) [21, 28, 45]

ных дозах [25]. Согласно Российским клиническим рекомендациям, для поддерживающей терапии месалазин (5-АСК) назначается перорально 1,2–2,4 г в сутки. Дополнительно рекомендуется ректальное введение месалазина 1–2 г три раза в неделю [29]. Однако дозы могут быть подобраны индивидуально, так как в некоторых случаях необходимы более высокие поддерживающие дозы 5-АСК.

В соответствии с Европейским консенсусом ЕССО, назначение доз пероральных 5-АСК менее 2,0 г в день для поддержания ремиссии нецелесообразно [25], даже если в инструкциях по медицинскому применению препаратов указаны меньшие дозировки 5-АСК. Назначение 5-АСК в дозах ниже рекомендованных или их самовольное снижение пациентом с большой долей вероятности могут вести к срыву клинической ремиссии.

В случаях, когда на фоне лечения препаратами 5-АСК в дозе 4,0–4,8 г в день достигнута ремиссия, а при переходе на поддерживающую терапию в более низких дозах возникает обострение заболевания, то рекомендовано проведение постоянной поддерживающей терапии препаратами 5-АСК в терапевтической дозе 4,0–4,8 г в день.

Препараты 5-АСК для поддержания ремиссии назначаются также тогда, когда ремиссия достигнута с помощью глюкокортикостероидов (ГКС). В данном случае препараты 5-АСК назначают на фоне снижения дозы системных ГКС, когда их суточная доза дости-



Рисунок 4. Эндоскопическая картина ЯК

гает 40–45 мг, эквивалентных преднизолону. Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, поэтому после 3 месяцев терапии следует отменить применение ГКС при сохранении базовой терапии 5-АСК [29].

Препараты 5-АСК назначают для ежедневного приема, распределяя суточную дозу на несколько приемов либо принимая однократно в день (как для препарата Мезавант с MMX®-системой доставки месалазина [30]). Согласно современным рекомендациям, применение 5-АСК 1 раз в день предпочтительно для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК [25].

Поддерживающую терапию двустороннего и тотального ЯК целесообразно проводить комбинацией пероральных и ректальных форм 5-АСК. В ряде случаев можно проводить монотерапию мультиматриксной формой месалазина (препарат Мезавант), при применении которой отмечается достаточная концентрация 5-АСК на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 5). Доказано, что длительный непрерывный прием месалазина MMX в качестве монотерапии сравним по клинической эффективности с применением комбинированной терапии (сочетание пероральных и ректальных форм 5-АСК) для лечения дистальных форм ЯК [21, 28]. У

части пациентов при выраженном воспалении дистальных отделов может наблюдаться недостаточный ответ, поэтому для повышения концентрации 5-АСК в слизистой оболочке прямой кишки к данной пероральной форме следует добавить ректальную форму 5-АСК. При этом важно исключить, что сниженный ответ на монотерапию не был связан с неприверженностью терапии.

Пациенты с язвенным колитом должны получать постоянную поддерживающую терапию в течение всей своей жизни (в качестве альтернативы колпроктэктомии). При проведении адекватной противорецидивной терапии в течение 5 лет удается избежать обострений у половины пациентов, а в течение 10 лет – у 20 % больных [29].

Сравнение различных режимов дозирования препаратов 5-АСК для индукции ремиссии

Эффективность

В двух исследованиях показаны результаты сравнения эффективности однократного и многократного режимов приема месалазина для индукции ремиссии ЯК [31, 32].

Согласно данным первого исследования, в которое были отобраны 380 пациентов с активным ЯК, 79,1 % пациентов в группе однократного приема ($n = 191$) и 75,7 % в группе трехкратного приема ($n = 189$) достигли клинической ремиссии ($p = 0,001$ для превосходства). Таким образом, прием 3 г месалазина 1 раз в день оказался столь же эффективным, как прием 1 г месала-

зина 3 раза в день для индукции ЯК. По причине более высокой приверженности при однократном режиме приема следует отдавать предпочтение ему.

По данным второго исследования, в котором пациенты ($n = 206$) были рандомизированы в 2 группы лечения месалазином (4 г в сутки, 8 недель), в режиме приема 1 раз в день или 2 раза в день, утром и вечером. Пациенты также получали ректальную форму месалазина 1 г в день на протяжении 4 недель. По результатам исследования была достигнута первичная конечная точка превосходства двукратного режима дозирования над однократным по достижении клинической и эндоскопической ремиссии на 8-й неделе (41,8 % против 52,1 % соответственно, 95 % доверительный интервал, $p = 0,14$). Улучшение по шкале UC-DAI (92 % против 79 %; $p = 0,01$) и заживление слизистой (87,5 % против 71,1 %; $p = 0,007$) было выше в группе однократного приема, время достижения ремиссии значимо меньше (26 против 28 дней; $p = 0,04$).

Безопасность

Статистически значимой разницы в частоте побочных эффектов между однократным и традиционным дозированием не наблюдалось [31, 32].

Сравнение различных режимов дозирования препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии

Эффективность

В трех исследованиях (на 1 871 пациенте) сообщалось об эффек-

тивности поддерживающего лечения с точки зрения количества пациентов, остающихся в клинической и эндоскопической ремиссии в течение шести месяцев [33–35]. Среди пациентов, получавших препарат однократно, у 19 % пациентов отмечен рецидив заболевания в течение 6 месяцев терапии по сравнению с 18 % пациентов, получавших препарат в стандартном режиме (ОШ 1,02, 95 % ДИ от 0,85 до 1,23). При этом сравнении статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,76$, $I^2 = 0\%$). При сопоставлении подгрупп по форме препарата каких-либо различий в эффективности между однократным назначением и обычным дозированием не выявлено.

В восьми исследованиях (на 3 127 пациентах) показаны результаты поддержания клинической и эндоскопической ремиссии через 12 месяцев [26, 34, 36–41]. Статистически значимых отличий в показателях рецидивов через 12 месяцев не выявлено. В группах пациентов, получавших препарат один раз в день, доля пациентов с рецидивом составила 29 %, тогда как в группе пациентов, получавших препарат в стандартном режиме дозирования, 31 % (RR – 0,91, 95 % ДИ от 0,82 до 1,01). При этом сравнении не было выявлено статистически значимых отличий ($p = 0,26$, $I^2 = 22\%$). Так как эффективность приема месалазина для поддержания ремиссии в однократном и многократном режиме приема не различается, следует отдавать предпочтение приему

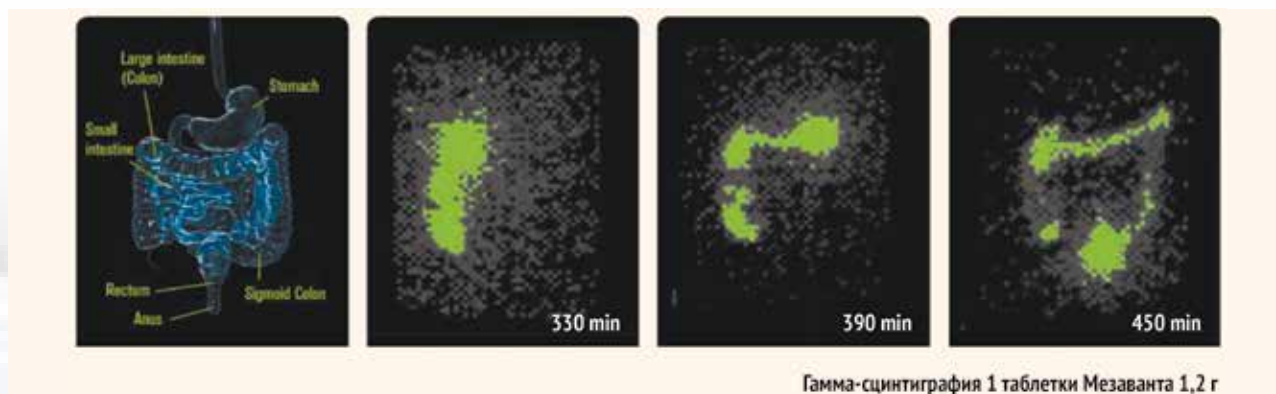


Рисунок 5. ММХ® обеспечивает равномерное распределение месалазина на всем протяжении толстой кишки [28]

Таблица. Режим дозирования пероральных форм 5-АСК

Препарат	Доза	Кратность приема при обострении ЯК	Кратность приема для поддерживающей терапии ЯК
Сульфасалазин (табл.)	500 мг	8 таблеток в сутки на 4 приема	4 таблетки в сутки на 4 приема
Месакол (табл.)	400 мг	10 таблеток в сутки на 3–4 приема	5 таблеток в сутки на 3 приема
Асакол (табл.)	400 мг 800 мг	10 таблеток в сутки на 3–4 приема 5 таблеток в сутки на 3–4 приема	5 таблеток в сутки на 3 приема 3 таблетки в сутки на 3 приема
Пентаса (табл.)	500 мг	8 таблеток в сутки на 2–4 приема	4 таблетки в сутки на 2–4 приема
Пентаса (гранулы)	1 г 2 г	4 пакетика в сутки на 2 приема 2 пакетика в сутки на 2 приема	2 пакетика в сутки на 2 приема 1 пакетик в сутки
Салофальк (табл.)	250 мг 500 мг	16 таблеток в сутки на 4 приема 8 таблеток в сутки на 4 приема	8 таблеток в сутки на 4 приема 4 таблетки в сутки на 4 приема
Салофальк (гранулы)	500 мг 1 г	8 пакетиков в сутки на 1–3 приема 4 пакетика в сутки на 1–3 приема	4 пакетика в сутки на 1–3 приема 2 пакетика в сутки на 1–2 приема
Мезавант (табл. ММХ)	1,2 г	4 таблетки 1 р/сут	2 таблетки 1 р/сут

*В пересчете на максимальные дозировки в соответствии с клиническими рекомендациями (4,0–4,8 г – для индукции ремиссии ЯК; 2,0–2,4 г – для поддержания ремиссии ЯК).

препарата 1 раз в день вследствие более высокой приверженности пациентов и, соответственно, лучших результатов терапии.

Безопасность

В шести исследованиях (на 2 714 пациентах) показана доля пациентов, которые отмечали, по крайней мере, одно нежелательное явление [26, 35, 37, 38, 40, 41].

В частоте нежелательных явлений статистически значимых отличий не получено. Приблизительно по 45 % пациентов в группе однократного ежедневного приема препарата и в группе стандартного режима дозирования отмечали, по крайней мере, одно нежелательное явление (ОШ 1,00, 95 % ДИ от 0,92 до 1,08). При этом сравнении статистически значимых отличий не получено (p = 0,43; I2 = 0 %). В семи исследованиях (на 3 737 пациентах) показана доля пациентов, которые были выведены из исследований в связи с нежелательными явлениями [26, 34, 35, 37, 38, 40, 41]. Различия в группах с разным режимом дозирования препарата не зафиксированы.

Наиболее распространенными побочными эффектами, отмеченными в исследованиях, были следующие: диспепсия, боль в животе, диарея, головная боль, назофарингит, воспаление верхних дыхательных путей, гастроэнтерит и ухуд-

шение язвенного колита [26, 34, 37, 38, 41].

Приверженность к лечению

Пациенты с ЯК сталкиваются с необходимостью приема большого количества препаратов в день. Многие пациенты не придерживаются стандартных режимов приема нескольких доз (два или три раза в день), что может привести к снижению эффективности и увеличению риска рецидива у пациентов в ремиссии и худшему долгосрочному прогнозу [31, 33, 36, 42]. Плохая приверженность к лечению может быть особенно выражена у пациентов в ремиссии, поскольку у пациентов отсутствуют постоянные симптомы, которые стимулируют их принимать лекарства. На приверженность пациентов с язвенным колитом к терапии влияют многие факторы: активность и продолжительность заболевания, стоимость лечения, страх нежелательных явлений, индивидуальные психосоциальные характеристики и взаимоотношения пациента и врача [36]. Несмотря на то что множественные факторы влияют на приверженность к лекарственной терапии у пациентов с ЯК, считается, что большое количество таблеток и схемы с несколькими приемами препарата в день являются основными определяющими факторами

недостаточной приверженности [36, 43]. Так, интернет-опрос, проведенный среди пациентов с ВЗК в США, с участием 1 595 пациентов с язвенным колитом, принимающих 5-АСК, показал, что 65 % (944) пациентов признали, что они не привержены терапии. При этом 90 % из них отметили в качестве основной причины несоблюдение режима приема – «просто забыл» принять препарат. Дополнительно были указаны причины – частый прием в день и большое количество таблеток, ректальное применение, неудобство приема. Обобщая данные опроса, следует заключить, что применение пероральных форм месалазина, принимаемых 1 раз в день, предпочтительно для пациентов [44]. Также в крупном открытом исследовании реальной клинической практики по результатам анализа данных около 2 тыс. пациентов с ЯК было подтверждено, что препарат Мезавант (месалазин ММХ) с режимом приема 1 раз в сутки показал наибольшую приверженность по сравнению с препаратами, принимаемыми два и более раза в сутки [46].

Таким образом, препараты месалазина, которые включают однократное ежедневное дозирование, могут улучшить приверженность и результаты лечения (табл.).

Заключение

Появление препаратов 5-АСК существенно изменило подход к лечению ЯК. Этот класс на протяжении 45 лет остается базовой терапией данного заболевания как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Месалазин характеризуется высокой эффективностью для лечения легких и среднетяже-

лых форм ЯК, а также хорошим профилем безопасности.

Так как неоперированные больные после достижения ремиссии должны оставаться на постоянной поддерживающей (противоречивой) терапии 5-АСК, важно выбирать терапию, к которой пациенты будут привержены в течение длительного времени.

Появление новых форм месалазина, позволяющих повысить концентрацию 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки и сократить режим дозирования до однократного в сутки, привело к повышению приверженности пациентов к лечению, что, в свою очередь, является прогнозом длительного поддержания ремиссии у пациентов с ЯК.

Список литературы

1. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritits. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta Med. Scand.*, 2009 Apr, 110(6): 577–598.
2. Peppercorn MA and Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972 Jun, 181(3): 555–62.
3. Azad Khan AK, Piris J, and Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet (London, England)*, 1977 Oct, 2(8044): 892–5.
4. Klotz U, Maier K, Fischer C, and Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1980 Dec, 303(26): 1499–502.
5. van Hees PA, Bakker JH, and van Tongeren JH. Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut*, 1980 Jul, 21(7): 632–5.
6. Schröder H and Campbell DES. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972 Jul, 13(4): 539–551.
7. Haagen O Nielsen and Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983 Dec, 16(6): 738–40.
8. Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, Richens A, and Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*, 1987 Feb, 28(2): 196–200.
9. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1955 Oct, 2(4947): 1041–8.
10. Truelove SC and Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br. Med. J.*, 1959, 1(5119): 387–394.
11. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet*, 1965, 1: 185–8.
12. Sutherland L, May G, and Shaffer E. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993, 118, 540–9.
13. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982 Apr, 17(3): 389–93.
14. D'Inca R. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19(34): 5665.
15. Das KM, Eastwood MA, McManus JPA, and Sircus W. Adverse Reactions during Salicylazosulfapyridine Therapy and the Relation with Drug Metabolism and Acetylator Phenotype. *N. Engl. J. Med.*, 1973 Sep, 289(10): 491–495.
16. Sutherland LR and MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
17. Sutherland LR, Roth DE, and Beck PL. Alternatives to Sulfasalazine: A Meta-analysis of 5-ASA in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 1997, 3(2): 65–78.
18. Feagan BG and MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
19. Hardy JG, Healey JNC, and Reynolds JR. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007 Mar, 1(4): 273–280.
20. Dew MJ, Harries AD, Evans N, Evans BK, and Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1983, 287(6384): 23–4.
21. Князев О.В., Беляков Н.И., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Терапия*, 2017, 1(11).
22. Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, Hansen SH, Binder V, Halskov S, and Flachs H. 5-amino-salicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology*, 1982 Nov, 83(5): 1062–70.
23. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса гранулы, пролонгированного действия для приема внутрь: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

24. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса таблетки, пролонгированного действия: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
25. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F, and European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns. Colitis*, 2017 Jul, 11(7): 769–784.
26. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, and Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*, 2008, 57(7): 893–902.
27. Maier K, Frühmorgen P, Bode JC, Heller T, von Gaisberg U, and Klotz U. Successful acute treatment of chronic inflammatory intestinal dis-eases with oral 5-aminosalicylic acid. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1985 Mar, 110(10): 363–8.
28. Brunner M, Assandri R, Kletter K, Tschurlovits M, Corrado ME, Villa R, Eichler HG, and Müller M. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003 Feb, 17(3): 395–402.
29. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*, 2017, 1(59).
30. Данные инструкции по медицинскому применению препарата Мезавант таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
31. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, Batovsky M, Kykal J, Boehm S, Greinwald R, and Mueller R. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*, 2009, 58(2): 233–240.
32. Flouri B, Hagge H, Tucac G, Maetz D, Hbuterne X, Kuyvenhoven JP, Tan TG, Pierik MJ, Masclee, O Dewit AAM, Probert CS, and Aoucheta D. Randomised clinical trial: Once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013, 37(8): 767–775.
33. Kane S, Huo D, and Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003 May, 1(3): 170–3.
34. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, Safdi M, Sninsky CA, Patel RM, Friedenber KA, Dunnmon P, Ramsey D, and Kane S. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2010 Apr, 138(4): 1286–96, 1296–3.
35. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, and Streck P. Once-daily MMX[®] mesalamine for endoscopic maintenance of remission of ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2012 Jul, 107(7): 1064–77.
36. Kane S, Holderman W, Jacques P, and Miodek T. Once daily versus conventional dosing of pH-dependent mesalamine long-term to maintain quiescent ulcerative colitis: Preliminary results from a randomized trial. *Patient Prefer. Adherence*, 2008 Feb, 2: 253–8.
37. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, Broberg P, and Dignass A. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J. Crohns. Colitis*, 2012 May, 6(4): 476–82.
38. Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, Savarino V, Sturmiolo GC, Vecchi M, Ardia A, and Bellinva S. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX[®] with Asacol[®]. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009 Nov, 30(9): 908–918.
39. Hawthorne AB, Stenson R, Gillespie D, Swarbrick ET, Dhar A, Kapur KC, Hood K, and Probert CSJ. One-year investigator-blind randomized multicenter trial comparing Asacol 2.4 g once daily with 800 mg three times daily for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2012 Oct, 18(10): 1885–93.
40. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Batovsky M, Lozynsky YS, Zakharash Y, Racz I, Kull K, Vcev A, Faszczyk M, Dilger K, Greinwald R, and Mueller R. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011 Feb, 33(3): 313–322.
41. Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, and Suzuki Y. Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013 Jul, 19(8): 1681–90.
42. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, and Hanauer SB. Prevalence of no adherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001 Oct, 96(10): 2929–33.
43. Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, and Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007 Jul, 102(7): 1417–26.
44. Loftus EV. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006 Dec, 12(12): 1107–13.
45. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2, 2013.
46. Lachaine J. et al. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology*. 2013. 13.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет» № 15, 2017; стр. 44-50

Мезавант

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Мезавант

Международное непатентованное название: Месалазин

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, с пролонгированным высвобождением, 1,2 г

Показания к применению:

- индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у больных с легким или умеренно выраженным язвенным колитом
- поддержание ремиссии у больных с язвенным колитом.

Способ применения и дозы

Препарат Мезавант принимается один раз в сутки, перорально. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать и рекомендуется принимать с пищей.

Взрослые, включая пожилых людей (старше 65 лет)

Для индукции ремиссии следует принимать от 2,4 г до 4,8 г (от двух до четырех таблеток) один раз в сутки. Максимальная доза, 4,8 г/сутки, рекомендуется для пациентов, у которых не наблюдается терапевтического ответа на прием более низких доз месалазина. При приеме максимальной дозы (4,8 г/сутки), эффект от лечения следует оценивать через 8 недель.

Для поддержания ремиссии следует принимать 2,4 г (две таблетки) один раз в сутки.

Дети и подростки

Мезавант не рекомендуется назначать детям до 18 лет, в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности препарата в этой группе пациентов.

Побочные действия

Побочные реакции на лекарственный препарат, связанные с приемом препарата Мезавант.

Класс системы органов	Категория частоты встречаемости	Побочная реакция
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы	нечасто	тромбоцитопения
	редко	агранулоцитоз*
	частота неизвестна	апластическая анемия*, лейкопения*, нейтропения*, панцитопения*
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	отек лица
	частота неизвестна	гиперчувствительность*, анафилактический шок, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль*
	нечасто	головокружение, сонливость, тремор
	частота неизвестна	невропатия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	боль в ушах
Нарушения со стороны сердца	нечасто	тахикардия
	частота неизвестна	миокардит*, перикардит*
Сосудистые расстройства	часто	гипертония
	нечасто	гипотония
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	нечасто	фаринголарингеальная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	частота неизвестна	гиперчувствительный пневмонит (включая интерстициальный пневмонит, аллергический альвеолит, эозинофильный пневмонит), бронхоспазм
	часто	вздутие живота, боль в животе*, колит, диарея*, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	панкреатит, полип прямой кишки
	часто	отклонения в биохимических показателях функции печени* (например, в уровнях аланинаминотрансферазы (АЛТ); аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота неизвестна	гепатит, желчнокаменная болезнь
	часто	зуд, сыпь*
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	нечасто	акне, алопеция, крапивница
	часто	артралгия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	миалгия
	частота неизвестна	синдром, волчаночно-подобный синдром
	редко	почечная недостаточность*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	частота неизвестна	интерстициальный нефрит*, нефротический синдром*
	часто	астения, усталость, лихорадка*

* см. раздел «Особые указания»

Противопоказания

- гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата
- тяжелое нарушение функций почек (СКФ <30 мл/мин/1.73 м²)
- тяжелое нарушение функций печени
- детский и подростковый возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности препарата у данной категории больных).

Лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились у здоровых взрослых испытуемых с целью изучения любого влияния препарата Мезавант на фармакокинетику и безопасность трех наиболее часто используемых антибактериальных препаратов. Не было обнаружено никаких клинически значимых взаимодействий препарата Мезавант с амоксицилин, метронидазол или сульфаметоксазолом. Однако, сообщалось о лекарственных взаимодействиях между месалазин-содержащими препаратами и рядом лекарственных средств:

- следует соблюдать осторожность при одновременном применении месалазина с препаратами, обладающими известным нефротоксическим действием, включая нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) и азатиоприн, поскольку они могут увеличить риск развития неблагоприятных реакций со стороны почек.
- месалазин ингибирует активность тиопуриновой метилтрансферазы. Пациентам, получающим азатиоприн или 6-меркаптопурин, одновременное назначение месалазина следует проводить с осторожностью, так как это может повысить вероятность развития патологических изменений крови (см. разделы «Особые указания» и «Побочные действия»).
- прием препарата вместе с антикоагулянтами кумаринового ряда, например, с варфарином, может привести к снижению антикоагулянтной активности. Если назначение такой комбинации препаратов необходимо, то следует проводить тщательный контроль протромбинового времени.

Мезавант рекомендуется принимать с пищей (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Особые указания

Беременность. Ограниченные данные о применении месалазина во время беременности не свидетельствуют о повышении риска врожденных пороков развития. Месалазин проникает через плацентарный барьер, но концентрация вещества в тканях плода значительно ниже, чем при применении в терапевтических дозах у взрослых людей. Исследования на животных не выявили неблагоприятного действия месалазина на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие потомства. Месалазин следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата.

Лактация. Месалазин выводится с грудным молоком в небольшом количестве, а метаболит N-ацетил-5-аминосалициловая кислота – в более высокой концентрации. В период лактации месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. У грудных детей были описаны случаи спорадической диареи. В случае возникновения диареи у младенца применение препарата следует прекратить.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Исследований влияния препарата Мезавант на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не проводилось. Считается, что препарат Мезавант не оказывает влияния на эту способность.

Адрес организации на территории Республики Казахстан принимающей претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств

ТОО Баксалта Казахстан, 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, дом 17/1, «Нурлы-Тау», Блок 5Б, оф. 16, тел (7 727) 3556330, факс (7 727) 3110646

Адрес организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Адалан», 050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23, оф.202, тел (7 727) 2695459 PV.CentralEurope@shire.com

doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-58-63

Функциональная активность фагоцитов крови у больных описторхозом



Е.Г. Горчилова², О.А. Коленчукова¹, д.б.н., И.И. Гвоздев¹,
А.А. Савченко¹, д.м.н., профессор, А.В. Васютин¹, к.м.н., Ю.Л. Тонких¹, к.м.н.,
А.Г. Борисов¹, к.м.н., О.С. Ржавичева², к.м.н., В.В. Цуканов¹, д.м.н., профессор

¹ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»

Введение. Актуальность проблемы описторхоза продиктована длительным клиническим течением заболевания с возможностью формирования гепатобилиарной патологии, включая онкологические заболевания. **Цель.** Изучить особенности выработки активных форм кислорода фагоцитов крови у больных описторхозом.

Материал и методы. Всего было обследовано 42 больных хроническим описторхозом (22 мужчины и 20 женщин) и 35 практически здоровых пациентов (18 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 24 до 45 лет. Диагностика описторхоза проводилась тремя методами: микроскопическое исследование дуоденальной желчи, копроовоскопия и серологический метод. Контрольная группа набиралась из здоровых лиц, проходивших плановый медицинский осмотр, включавший биохимический анализ крови, определение маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхам. Культуру нейтрофилов и моноцитов крови выделяли путем фракционирования клеток на фиколле с последующей очисткой от прилипающих клеток. Функциональная активность нейтрофилов и моноцитов крови оценивалась хемилюминесцентным методом по выработке активных форм кислорода: базовой и после индукции зимозаном.

Результаты. У больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами в нейтрофильных гранулоцитах было зарегистрировано снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода и увеличение времени выхода на максимум выработки активных форм кислорода как в спонтанной, так и в зимозан-индуцированной реакциях в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. В моноцитах при исследовании спонтанной реакции было обнаружено снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода в люминол- и люцигенин-зависимых процессах и увеличение времени выхода на максимум выработки активных форм кислорода в люминол-зависимом процессе у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. При изучении зимозан-индуцированной реакции в моноцитах было зарегистрировано снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода в обеих реакциях и увеличение времени выхода на максимум выработки активных форм кислорода в люминол-зависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о низкой функциональной активности фагоцитов крови у больных хроническим описторхозом в сравнении со здоровыми лицами.

Ключевые слова: описторхоз, фагоцитоз, нейтрофилы, моноциты, активные формы кислорода

Functional activity of blood phagocytes in opisthorchiasis patients

E.G. Gorchilova², O.A. Kolenchukova¹, I.I. Gvozdev¹, A.A. Savchenko¹, A.V. Vasyutin¹, Y.L. Tonkikh¹,
A.G. Borisov¹, O.S. Rzhavicheva², V.V. Tsukanov¹

¹ Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS

² Clinical Hospital «RZD-Medicine»

Introduction. The urgency of the problem of opisthorchiasis is dictated by the long clinical course of the disease with the possibility of formation of hepatobiliary pathology, including cancer.

Aim. To study the peculiarities of the production of active oxygen forms of blood phagocytes in patients with opisthorchiasis.

Material and methods. A total of 42 patients with chronic opisthorchiasis (22 men and 20 women) and 35 apparently healthy patients (18 men and 17 women) between the ages of 24 and 45 were examined. Opisthorchiasis was diagnosed by three methods: microscopic examination of duodenal bile, coproovoscopy and serological method. The control group was composed of healthy individuals who underwent routine medical examinations, which included biochemical blood tests, identification of markers

for viral hepatitis and antibodies to opisthorchs. The culture of neutrophils and blood monocytes was isolated by fractionation of cells on the ficoll with subsequent cleaning from adhering cells. Functional activity of neutrophils and blood monocytes was estimated by chemiluminescence method on production of active oxygen species: basic and after induction with zymosan.

Results. In patients with opisthorchiasis in comparison with healthy people, in neutrophil granulocytes, the maximum intensity of active oxygen species production decreased and the time to reach the maximum of active oxygen species production was increased both in spontaneous and zymosan-induced reactions in luminol- and lucigenin-dependent processes. In monocytes during spontaneous reaction study it was discovered that the maximum intensity of oxygen production in luminol- and lucigenin-dependent processes decreased and the time of reaching the maximum of oxygen production in luminol-dependent process increased in opisthorchiasis patients in comparison with healthy people. When studying the zymosan-induced reaction in monocytes, a decrease in the maximum intensity of active oxygen species production in both reactions and an increase in the time to reach the maximum output of active oxygen species in the luminol-dependent process was registered in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy people.

Conclusion. The data obtained indicate low functional activity of blood phagocytes in patients with chronic opisthorchiasis in comparison with healthy people.

Keywords: *opisthorchiasis, phagocytosis, neutrophils, monocytes, active oxygen forms*

Введение

Описторхоз является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения у жителей Сибири [1]. В эндемичных регионах до 10–15% населения имеют эту патологию [2]. Хроническое течение заболевания нередко приводит к развитию холециститов, гепатитов и далее холангиокарциномы [3–6]. Наряду с уже установленными региональными особенностями ассоциации заболеваний органов пищеварения с инфекционными факторами это обуславливает актуальность исследования [7, 8].

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск» и клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Всего обследовано 42 больных хроническим описторхозом (22 мужчины и 20 женщин) и 35 практически здоровых пациентов (18 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 24 до 45 лет.

Диагностика описторхоза проводилась тремя методами: микроскопическое исследование дуоденальной желчи, копроовоскопия и серологический метод. Всем пациентам проводился клинический осмотр, развернутый и биохимический анализ крови, УЗИ и эластометрия печени. Оценка фиброза печени проводилась по системе METAVIR [9].

Контрольная группа набиралась из здоровых лиц, проходивших плановый медицинский осмотр,

включавший биохимический анализ крови, определение маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхам.

Забор крови для исследования фагоцитов проводили утром натощак. Выделение общей фракции моноцитов и нейтрофилов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фикоколверографина с последующей очисткой от прилипающих клеток.

Исследование интенсивности выработки АФК моноцитами и нейтрофильными гранулоцитами крови осуществляли через определение активности люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Хемилюминесцентное определение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов крови базировалось на определении базовой активности и резервных возможностей клеток при воздействии на них неспецифического индуктора в виде зимозана. Хемилюминесцентная активность оценивалась в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия). Определяли следующие характеристики фагоцитарной активности: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax).

Описание выборки проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей (Q25 и Q75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ медицинских проблем Севера. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Работа выполнена в рамках проекта «Иммуно-биохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (код заявки: 2019051404996).

Результаты и их обсуждение

Иммунная система является первой линией защиты против повреждающих агентов окружающей среды и инфекционных факторов. Важнейшую роль в иммунной защите печени играют нейтрофилы [10]. В большинстве случаев развитие бактериальной инфекции является результатом нейтропении или снижения функциональной активности нейтрофилов [11]. Высокий уровень циркулирующего бактериального липополисахарида приводит к активной выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-8), что в свою очередь детерминирует рекрутирование нейтрофилов и сопровождается активной выработкой медиаторов воспаления и АФК. В

конечном итоге это обуславливает элиминацию инфекционного агента или развитие повреждения печени [12]. В нашем исследовании мы сосредоточили внимание на определении выработки АФК методом хемилюминисцентного анализа, характеризующего функциональную активность нейтрофилов и моноцитов.

В нейтрофильных гранулоцитах у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами определялось значительное снижение максимальной интенсивности выработки АФК (I_{max}) в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции. Люминол-зависимая спонтанная реакция позволяет определить продукцию всего пула АФК в состоянии относительного покоя. Аналогичные закономерности регистрировались для I_{max} в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции. Люцигенин-

зависимая спонтанная реакция позволяет определить продукцию супероксиданион радикала ферментом НАДФН-оксидазой на внешней мембране нейтрофильных гранулоцитов в состоянии относительного покоя. Фермент НАДФН-оксидаза способствует выработке супероксиданион радикала на стадии киллинга в процессе фагоцитоза нейтрофилами. Время выхода на максимум выработки АФК (T_{max}) в спонтанной реакции существенно увеличивалось у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Данные закономерности прослеживались и в люминол-зависимом, и в люцигенин-зависимом процессах (табл. 1).

Мы применяли стимулирование нейтрофилов зимозаном для оценки их способности отвечать на дополнительную антигенную нагрузку. I_{max} в люминол- и люцигенин-зависимых процессах зимо-

зан-индуцированной реакции была значительно снижена у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Время выхода на максимум в зимозан-индуцированной реакции (T_{max}) было выше у больных с описторхозом, чем у здоровых лиц, как в люминол-зависимом, так и в люцигенин-зависимом процессах (табл. 2).

Нами была изучена фагоцитарная активность моноцитов в крови аналогичным методом. В спонтанной реакции наблюдалось значительное снижение максимальной интенсивности выработки АФК как в люминол-зависимом, так и в люцигенин-зависимом процессах у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Однако достоверное повышение времени выхода на максимум в спонтанной реакции было зарегистрировано только в люминол-зависимом процессе (табл. 3).

Таблица 1. Характеристики фагоцитарной активности нейтрофилов в спонтанной реакции

Показатель	Пациенты с описторхозом Me (Q25-Q75)	Здоровые лица Me (Q25-Q75)	p
I _{max} нейтрофилов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	10538 (2360–20838)	24851 (7520–46134)	=0,02
I _{max} нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	3137 (768–5987)	11243 (3786–21482)	=0,01
T _{max} нейтрофилов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	886 (405–2125)	558 (197–1257)	=0,04
T _{max} нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	1257 (917–2286)	915 (402–1189)	=0,03

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

Таблица 2. Характеристики фагоцитарной активности нейтрофилов в зимозан-индуцированной реакции

Показатель	Пациенты с описторхозом Me (Q25-Q75)	Здоровые лица Me (Q25-Q75)	p
I _{max} нейтрофилов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	23832 (6836–50316)	75990 (21237–113484)	=0,01
I _{max} нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	5448 (614–7830)	18495 (6863–38417)	=0,002
T _{max} нейтрофилов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	930 (554–1528)	653 (487–1161)	=0,04
T _{max} нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	1201,5 (1069–1554)	648 (311–1130)	=0,008

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

Таблица 3. Характеристики фагоцитарной активности моноцитов в спонтанной реакции

Показатель	Пациенты с описторхозом Ме (Q25-Q75)	Здоровые лица Ме (Q25-Q75)	p
I _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	139 (74–343)	631,5 (173–4190)	=0,02
I _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (о. е.)	83 (56–147)	194 (157–2030)	=0,01
T _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	1600 (573–4112)	255 (51–636)	=0,002
T _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе спонтанной реакции (с)	860 (484–2603)	407 (306–1018)	=0,1

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

Таблица 4. Характеристики фагоцитарной активности моноцитов в зимозан-индуцированной реакции

Показатель	Пациенты с описторхозом Ме (Q25-Q75)	Здоровые лица Ме (Q25-Q75)	p
I _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	241 (103–3144)	2157 (412–6447)	=0,004
I _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	167 (60–246)	1032,5 (199–2122)	=0,02
T _{max} моноцитов в люминол-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	1676 (1037–4753)	961 (676–1280)	=0,01
T _{max} моноцитов в люцигенин-зависимом процессе зимозан-индуцированной реакции (о. е.)	1784 (814–2048)	1235 (901–1928)	=0,4

Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни.

I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; АФК – активные формы кислорода; о. е. – относительные единицы; с – секунды.

При изучении активности моноцитов крови в зимозан-индуцированной реакции было обнаружено, что у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами была снижена I_{max} в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. Время выхода на максимум продукции АФК в зимозан-индуцированной реакции имело достоверные отличия при сравнении пациентов с описторхозом со здоровыми лицами в люминол-зависимом процессе (табл. 4).

Исследование функциональной активности нейтрофилов и моноцитов при заболеваниях органов пищеварения в настоящее время активно развивается. В одной из работ были обнаружены выраженные изменения продукции АФК нейтрофилами крови у больных гнойным перитонитом [13].

Заключение

У пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами в нейтрофильных гранулоцитах крови было обнаружено снижение максимальной интенсивности вы-

работки АФК и увеличение времени выхода на максимум выработки АФК как в спонтанной, так и в зимозан-индуцированной реакциях в люминол- и люцигенин-зависимых процессах. В моноцитах крови были зарегистрированы аналогичные, но менее выраженные закономерности. Это свидетельствует о снижении функциональной активности фагоцитов крови и может способствовать развитию патологического процесса у больных описторхозом.

Список литературы находится в редакции

Использование поликомпонентного пробиотика с целью ранней профилактики и лечения дисбиотических нарушений пищеварительного тракта



Е.В. Комарова – д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинико-экспертной и научно-методической работы НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения, Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Статья посвящена роли кишечной микрофлоры в поддержании и регуляции всех основных жизненных функций организма. Рассматриваются причины нарушения микробиоценоза кишечника и возможности применения пробиотиков с целью коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, пробиотики, кишечная инфекция, дисбиоз, дети.

Usage of 4th generation polycomponent probiotic in order to prevent and treat disbiotic disorders of gastro-intestinal tract

The article covers the role of intestinal microflora in maintenance and regulation of all the vital body functions. The causes of intestinal microbiocenosis and possibilities of probiotic usage in order to correct revealed disturbances are discussed in this article.

Key words: *intestinal microflora, probiotics, enteric infection, disbiosis, children.*

Кишечные инфекции – группа болезней, вызываемых вирусами, бактериями или их токсинами, приводящих к расстройству функции кишечника [1]. В зависимости от возбудителя кишечная инфекция может протекать сравнительно легко, по типу пищевого отравления, или тяжело. Заболевание начинается с повышения температуры тела, появления признаков интоксикации (ухудшение самочувствия, вялость, беспокойство, головная боль, головокружение, тошнота). Аппетит, как правило, снижен, может возникнуть повторная рвота. Кишечные расстройства сопровождаются вздутием и болями в животе, урчанием по ходу кишечника и нередко диареей. Часто инфекционный процесс приобретает затяжной вялотекущий характер, проявляется изнуряющими диспепсическими явлениями. Достаточно сказать, что

недолеченные кишечные заболевания, перенесенные в детстве, зачастую становятся первопричиной гастрита, колита, дуоденита и др. хронических болезней желудка и кишечника во взрослой жизни.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения разработали десять «золотых заповедей» для предотвращения кишечных инфекций:

1. Выбор безопасных пищевых продуктов.
2. Тщательное приготовление пищи.
3. Употребление пищи, по возможности, сразу после приготовления.
4. Тщательное хранение пищевых продуктов.
5. Подогрев приготовленной заранее пищи.
6. Недопущение контакта между сырыми и готовыми пищевыми продуктами.

7. Частое мытье рук.
8. Содержание кухни в чистоте.
9. Защита пищи от насекомых, грызунов и др. животных.
10. Использование качественной, чистой воды.

Однако даже при соблюдении «золотых» заповедей человек не застрахован от заболевания, потому что сбой дают механизмы защиты организма от инфекции. Первую линию защиты на пути проникновения инфекции в организм составляет слюна, которая содержит особые компоненты, убивающие бактерии и нейтрализующие продукты их жизнедеятельности. Важно тщательно пережевывать пищу – слюна способствует не только ее перевариванию, но и обеззараживает патогенные микроорганизмы. Другими защитными факторами являются кислотная среда желудочного сока, противодействующая

размножению патогенных микроорганизмов, а также панкреатический сок и желчь, обладающие бактериостатическими свойствами. Важным этапом резистентности организма является толстая кишка, содержащая около 1 триллиона полезной микрофлоры в 1 мл [2].

Микрофлора кишечника подразделяется на три группы:

- облигатную – главная, или индигенная микрофлора (в ее состав входят бифидобактерии и бактероиды), которая составляет 90% от общего числа микроорганизмов;
- факультативную – сапрофитная и условно-патогенная микрофлора (лактобактерии, эшерихии, энтерококки), которая составляет 10% от общего числа микроорганизмов;
- остаточную (в т. ч. и транзитную) – случайные микроорганизмы (цитробактер, энтеробактер, протеи, дрожжи, клостридии, стафилококки, аэробные бациллы и др.), которая составляет менее 1% общего числа микроорганизмов.

Нормальная микрофлора играет важную роль в работе пищеварительного тракта и организма в целом. Одной из главных функций нормальной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая обеспечивается рядом факторов, важнейший из которых – конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания [3]. Кроме того, микрофлора выполняет защитную роль, препятствуя росту и размножению патогенных, условно-патогенных, гнилостных и гноеродных микроорганизмов, а также возбудителей острых кишечных инфекций за счет синтеза органических кислот, частично обладающих антибиотической активностью и снижающих кислотность (рН) окружающей среды до значений 4,0–3,8. Такая низкая кислотность тормозит рост и размножение болезнетворных и гнилостных микроорганизмов в щелочной среде, возникающей при гниении и брожении в кишечном тракте

[4]. Микроорганизмы выступают и в качестве «естественного биосорбента», аккумулируя значительное количество токсических продуктов (металлы, фенолы, формальдегиды, яды растительного, животного и микробного происхождения), попадающих в организм хозяина из окружающей среды и вызывающих повреждение иммунной системы. Активное участие в становлении факторов иммунной защиты играет кишечная микрофлора. При тесном взаимодействии микробиоты и иммунной системы происходит формирование неспецифической резистентности организма. В пейеровых бляшках слизистой оболочки кишечника локализовано около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма. Каждый метр кишечника взрослого человека содержит около 10^{10} лимфоцитов. Нормальная микрофлора способствует созреванию и становлению иммунной системы у детей, под ее воздействием усиливается фагоцитарная активность макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, стимулируется пролиферация плазматических клеток, увеличивается синтез IgA, цитокинов и клеточных иммунных механизмов защиты [5, 6].

Нельзя недооценивать антимутagenную и антиканцерогенную роль микрофлоры. К примеру, лактобактерии ингибируют продукцию бактериальных глюкуронидаз, азоредуктаз, нитроредуктаз – ферментов, способных конвертировать проканцерогены в канцерогены в кишечном тракте и разрушать нитрозамины, канцерогены, выделяемые из нитратов и нитритов пищи [7, 8].

Среди не менее важных функций кишечной микрофлоры можно отметить следующие [9]:

- участие в выработке значительного числа ферментов, играющих исключительную роль в процессах пищеварения и обмена веществ (метаболизм белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, холестерина, всасывание кальция, железа, витамина D);
- восстановление пищеварительной и моторной функций

желудочно-кишечного тракта, нормализация перистальтики кишечника, предотвращение метеоризма;

- поддержание водного, электролитного и кислотно-основного баланса организма путем активизации абсорбции ионов калия, натрия, хлора, кальция, магния, цинка, железа и регуляции содержания бикарбоната натрия и уровня рН;
- продукция биологически активных соединений (аминокислоты, витамины, пептиды, амины, гормоны, жирные кислоты, дефензины, нейропептиды, оксид азота, антиоксиданты, др. микробные модулины);
- участие в обеспечении клеток организма энергией;
- регуляция поведенческих реакций, в т. ч. аппетита, сна, настроения, циркадных ритмов.

Каждый вид микроорганизмов занимает в кишечнике свою «экологическую нишу», поддерживая баланс всей системы в целом. Постоянный состав микрофлоры очень важен для нормального функционирования организма. Стабильная по составу микрофлора предотвращает ее заселение патогенными микробами. На количественное и качественное состояние нормофлоры влияет много факторов [10]. Основными среди них считаются:

- ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства);
- факторы питания (дефицит пищевых волокон, потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и др. ксенобиотики, несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание, нерегулярное питание, резкая смена рациона или режима питания);
- стрессы различного генеза;
- болезни внутренних органов, прежде всего органов желудочно-кишечного тракта;
- острые инфекционные болезни желудочно-кишечного тракта;

- снижение иммунного статуса различного генеза;
- ксенобиотики различного происхождения;
- нарушения биоритмов;
- дальние поездки;
- физические факторы (повышенный радиационный фон, электромагнитные излучения, шумы и вибрации).

Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что даже при отсутствии инфекции кишечная микрофлора является мишенью негативного влияния как минимум трех факторов риска, приводящих к изменению микробного пейзажа кишки и развитию дисбиоза кишки, что нарушает резистентность организма.

Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника – изменение количественных соотношений и состава его микрофлоры, характеризующееся уменьшением числа или исчезновением обычно присутствующих микроорганизмов с появлением и доминированием атипичных, редко встречающихся или несвойственных форм. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о вовлеченности дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры в патогенез целого ряда заболеваний на разных стадиях [11]. По данным Российской академии медицинских наук, почти 90% населения России в той или иной степени страдает дисбактериозом. Клинические проявления дисбактериоза кишечника многообразны. Чаще других встречается синдром желудочно-кишечной диспепсии, характеризующийся аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, изжогой, метеоризмом, гнилостно-броидильной диспепсией. При усиленном брожении отмечают кашицеобразный, жидкий, пенистый кал, светлой окраски, с кислым запахом. При пальпации выявляется болезненность по ходу толстой кишки, урчание и шум плеска в илеоцекальной области, вздутие живота в правом и левом подреберье, с последующим усиленным выделением газов. Следует помнить, что дисбактериоз первой степени может не прояв-

ляться клинически и диагностируется по результатам лабораторных исследований. Нормальный микробиоценоз организма – одно из решающих условий здоровья, именно поэтому попытки воздействовать на кишечный биоценоз имеют долгую историю. Еще И.И. Мечников (1910) предлагал использовать кисломолочные продукты для омоложения и продления жизни. С 30-х гг. применение нашли препараты, содержащие лактобактерии и бифидобактерии, – пробиотики. Сам термин «пробиотик», буквально означающий «за жизнь», впервые был предложен D. M. Lilly и R. H. Stilwell в 1965 г. как антоним термину «антибиотик» («против жизни») для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов. Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой ВОЗ в 2001 г.: «Это живые микроорганизмы, которые при употреблении в пищу в адекватных количествах приносят пользу для здоровья макроорганизма» [12]. Согласно требованиям Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН (Food and Agriculture organization of the United Nations – FAO) и ВОЗ (2001), микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны обладать следующими свойствами:

- быть непатогенными и нетоксичными;
- выживать в кишечнике;
- сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения;
- состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- не угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам).

Согласно современной классификации пробиотиков (по Л.С. Овчаренко и В.П. Медведеву [2007]), выделяют следующие виды препаратов [13]:

- монокомпонентные – колибактерии, бифидумбактерии, лактобактерии;
- моно- и поликомпонентные – продукты метаболизма микроорганизмов, в частности молочной кислоты, являющиеся пре- или эубиотиками;
- самоэлиминирующиеся антагонисты, основанные на неспецифических для человека микроорганизмах (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus cereus*);
- поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного (ацидофильные бактерии) или разных видов;
- поликомпонентные пробиотики, кроме симбиотических штаммов бактерий, содержащие дополнительные компоненты для усиления лечебно-профилактического эффекта (молочнокислая закваска, фолиевая кислота, витамины группы В);
- препараты, иммобилизованные на сорбенте бифидо-содержащих пробиотиков (бифидобактерии, сорбированные на частицах активированного угля);
- синбиотики – комплексные препараты, содержащие поликомпонентные пробиотики в комбинации с пребиотиками с взаимосоиливающим действием (например, инулин).

Одним из поликомпонентных пробиотиков является Линекс® форте. Достоинство препарата – содержание в нем сбалансированного комплекса бактерий – представителей естественной микрофлоры различных отделов кишечника, включающего лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*), бифидобактерии (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*). В составе Линекс® форте имеется пребиотик – Beneo® Synergy 1. Beneo® Synergy 1 содержит: 90–94% инулина и 6% – 10% олигофруктозы (глюкоза+фруктоза+сахароза)

С ПЕРВОГО
ДНЯ ПРИЕМА
АНТИБИОТИКОВ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ БАЛАНСА КИШЕЧНИКА



МНПЕ Нет. **СОСТАВ:** ProBio-bes AB смесь 54 – 80,0 мг, содержит: *Lactobacillus acidophilus* – приблизительно 25,74мл; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* – приблизительно 3,06 мг; мальтодекстрин, Beneo® Synergy 1, мальца сахара. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** для профилактики и лечения в качестве вспомогательного средства при дисбиозе (дисбактериозе), диарее, вздутии живота и других желудочно-кишечных нарушениях, которые вызваны вирусными и бактериальными инфекциями желудочно-кишечного тракта у новорожденных, детей и взрослых (например, ротавирусная инфекция, дизентерия, путешественников); противомикробными средствами (антибиотиками и другие синтетические противомикробные средства), лучшей таргетной избирательности и сохранен газ. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** грудным детям и детям до 2 лет по 1 капсуле 1 раз в день. Детям от 2 до 12 лет по 1 капсуле 1-2 раза в день. Взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле 1-3 раза в день. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Очень редко: аллергические реакции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность (непереносимость) к любому из компонентов препарата или его окончательным продуктам; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента *Lactase*-лактазы; мальабсорбция глюкозы-галактозы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лечение диарей у детей младше 6 лет проводить под наблюдением врача. Использование во время беременности и в период лактации не рекомендуется. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** Без рецепта

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Линекс® Форте капсулы РК, ПС 5, №013528 от 09.12.2016 с. без ограничения срока действия.
Представительство АО «Сандоз Фармацевтиксалс д.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Курмангазы, 35, Тел.: +7 (727) 2501040. E-mail: druginfo.kz@novartis.com

SANDOZ A Novartis Division

Препарат выпускается в капсулах, содержащих не менее 2×10^9 КОЕ живых лиофилизированных молочнокислых бактерий. Благодаря тому, что лактобактерии концентрируются в тонком отделе кишечника, а бифидобактерии – в толстом, препарат оказывает лечебный эффект и способствует восстановлению функций всех отделов кишечника, а не отдельных его участков. Важной особенностью микроорганизмов, входящих в состав данного препарата, является их устойчивость к антибиотикам и химиотерапевти-

ческим средствам, резистентность к пенициллинам, в т. ч. полусинтетическим, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам и тетрациклинам, что позволяет применять его на фоне антибиотикотерапии [14]. Микробные компоненты оказывают не только пробиотическое действие, но и выполняют функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов группы В, биотина, РР, фолиевой кислоты, викасола и токоферола, аскорбиновой кислоты. Снижая рН кишечного содержимого, они созда-

ют благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D. На всем протяжении кишечника «лечебная» микрофлора участвует в метаболизме желчных пигментов и желчных кислот (образовании стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой и литохолевой кислот), способствует реабсорбции желчных кислот. Линекс® форте обладает высоким профилем безопасности, поэтому разрешен детям с 1 года. Компоненты препарата не проникают в системный кровоток, действуют только местно.

Препарат не влияет на внимание, скорость психомоторных реакций, управление сложными механизмами, транспортными средствами. Нежелательные эффекты при одновременном приеме с другими лекарственными средствами не отмечены. Линекс® форте отпускается без рецептурного врачебного бланка. Длительность терапии определяется индивидуально с учетом клинических проявлений и индивидуальных особенностей терапии. В большинстве случаев детям в возрасте от 1 года до 2 лет показан однократный прием препарата по 1 капсуле (запить достаточным количеством воды). Применение Линекс® форте у детей

младше 1 года не рекомендуется. Для этой возрастной группы рекомендуется прием более подходящих форм выпуска препарата: Линекс для детей® капли или Линекс для детей® в пакетиках-саше.

Если ребенок по определенным причинам не может самостоятельно проглотить капсулу, необходимо ее вскрыть и смешать содержимое с водой, соком и другими негорячими напитками. При таком способе приема бактерии попадают в пищеварительный тракт жизнеспособными. Детям в возрасте 2–12 лет однократная доза может быть увеличена до 2 капсул. Взрослым необходимо применение Линекс® форте от 1 до 3 капсулы в сутки.

В желудочном соке взрослого человека бактерии не погибают, если капсулы принимать после приема пищи (рН колеблется между 4 и 5) [15]. С целью сохранения жизнеспособности бактерий не рекомендуется запивать капсулы слишком горячими напитками. При назначении пробиотиков необходимо употреблять больше растительной пищи – клетчатка служит питательной средой для лечебных бактерий.

Таким образом, прием препарата дает возможность подготовить кишечник к предстоящей смене характера пищи и состава воды и снизить риск развития кишечных расстройств.

Список литературы

1. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. М.: Медицина. 2001. 480 с.
2. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health. Am. J. Gastroenterol. 2000; 1: 2–4.
3. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. Киев: Эксперт ЛТД. 2005. 362 с.
4. Alam N. H. Treatment of infectious diarrhea in children. Paediatr. Drugs. 2003; 5 (3): 151–165.
5. Беляев И.М. Иммунная система слизистых. Иммунология. 1997; 4: 7–13.
6. Руш К., Петере У. Кишечник – центр управления иммунной системой. Биологическая медицина. 2003; 3: 4–9.
7. Николаева Т.Н., Зорина В.В., Бондаренко В.М. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2004; 4: 39–43.
8. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation. Trends Immunol. 2005; 26: 326–333.
9. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.: ГРАНТЪ. 1998. 416 с.
10. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2000. 44 с.
11. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворовой. СПб.: ИнформМед. 2009. 276 с.
12. The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO. 2001.
13. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. М.: Медицина. 2001. С. 244–253.
14. Matijak B.V. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex. 2004.
15. Dr. Bojana Bogovic Matijasi, Report on survival testing of Lactobacillus gasseri, Enterococcus faecium and Bifido bacterium infantis from the preparation LINEX® under in vitro conditions simulating the gastrointestinal environment. 2005.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы современной педиатрии», 2012;11(3):98-101.
<https://doi.org/10.15690/vsp.v11i3.306>

ЛИНЕКС®

форте

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитета по контролю качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 02.03.2020 г. № N027171

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

ЛИНЕКС® форте

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Фармакотерапевтическая группа: Пищеварительный тракт и обмен веществ. Противодиарейные, кишечные противовоспалительные/ противомикробные препараты. Антидиарейные микроорганизмы. Комбинация микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту с другими препаратами.
Код АТХ: A07 FA51

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- для профилактики и лечения в качестве вспомогательного средства при дисбиозе (дисбактериозе), диарее, вздутии живота и других желудочно-кишечных нарушениях, которые вызваны вирусными и бактериальными инфекциями желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых (например, ротавирусная инфекция, диарея «путешественников»); противомикробными средствами (антибиотики и другие синтетические противомикробные средства); лучевой терапией брюшной полости и органов таза.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- повышенная чувствительность (непереносимость) к любому из компонентов препарата или молочным продуктам;
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы;
- дети до 1 года

Необходимые меры предосторожности при применении

Не следует запивать препарат горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Лечение диареи у детей младше 6 лет проводят под наблюдением врача.

Во время лечения диареи очень важно возмещать потерю жидкости и электролитов.

Препарат содержит остатки молочных белков, которые могут спровоцировать аллергическую реакцию. Перед началом терапии пациенту следует проконсультироваться с врачом в следующих случаях:

- если температура тела превышает 38 °С;
- если в стуле присутствует кровь или слизь;
- если диарея продолжается более двух дней;
- если диарея носит обильный характер и сопровождается обезвоживанием и потерей массы тела;
- если диарея сопровождается сильными болями в животе;
- пациентам, страдающим такими хроническими заболеваниями как: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, иммунодефицит (например, ВИЧ-инфекция).

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Как и другие бактерии, молочнокислые бактерии восприимчивы к антибиотикам. По этой причине рекомендуется принимать капсулы ЛИНЕКС® форте не ранее, чем через 3 часа после приема антибиотиков.

Специальные предупреждения

Беременность и период лактации

Никаких сообщений о нежелательных явлениях при применении ЛИНЕКС® форте во время беременности и кормления грудью не поступало.

В случае острой диареи во время беременности и кормления грудью следует соблюдать меры предосторожности во избежание развития дефицита жидкости и электролитов или других неблагоприятных последствий, которые могут подвергнуть риску здо-

ровье плода и беременной женщины.

Поскольку данных по безопасности применения препарата ЛИНЕКС® форте во время беременности и в период лактации недостаточно, его использование в указанные периоды не рекомендуется.

Применение при диарее во время беременности и в период лактации должно проводиться под надзором врача. *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*
Не влияет.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Детям от 1 года до 2 лет рекомендуется принимать 1 раз в день по 1 капсуле во время приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Если ребенок не может проглотить капсулу, ее можно вскрыть и смешать содержимое с небольшим количеством жидкости - чай, сок, подсахаренная вода. Это не влияет на жизнеспособность бактерий, входящих в состав препарата.

Детям от 2 до 12 лет рекомендуется 1-2 раза в день по 1 капсуле во время приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Если ребенок не может проглотить целую капсулу, ее допускается вскрыть и смешать содержимое с небольшим количеством жидкости.

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется 1-3 раза в день по 1 капсуле во время приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма. Препарат можно принимать до исчезновения симптомов.

Если состояние пациента после двух дней лечения ЛИНЕКС® форте не улучшается, необходимо обратиться к врачу.

Применение ЛИНЕКС® форте у детей младше 1 года не рекомендуется. Для этой возрастной группы рекомендуется прием более подходящих форм выпуска препарата.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Не выявлены.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Очень редко

- аллергические реакции.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит активное вещество - Probio-Тес AB Blend-64 - 60.0 мг, содержит: Lactobacillus acidophilus - приблизительно 25.74¹ мг (не менее 1 x 10⁹ КОЕ/капсула), Bifidobacterium animalis subsp. lactis - приблизительно 3.06¹ мг (не менее 1 x 10⁹ КОЕ/капсула). Сумма молочнокислых бактерий не менее 2 x 10⁹ КОЕ/капсула.

Вспомогательные вещества: Probio-Тес AB Blend-64 содержит: мальтодекстрин², Beneo® Synergy 1³, маннина стеарат.

состав корпуса капсулы: титана диоксид (E171), гидроксипропилметилцеллюлоза.

состав крышки капсулы: титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), гидроксипропилметилцеллюлоза.

¹- Количество микробиологической культуры в смеси слегка меняется от серии к серии. Это происходит из-за вариаций в продуктивности ферментации при производстве индивидуальных штаммов.

²- Мальтодекстрин используется в качестве наполнителя. Количество наполнителя корректируется для компенсации вариаций в количестве используемых микробиологических культур. Это объясняет, почему количества микробиологических культур и мальтодекстрина указываются только в виде типичных значений, которые могут слегка варьироваться.

³- Beneo® Synergy 1 содержит: 90% -94% инулина и 6% - 10% олигофруктозы (глюкоза+фруктоза+сахара)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Твердые капсулы №2, корпус капсулы белого цвета, крышка капсулы желтого цвета, содержимое - порошок от светло-бежевого до светло-розового цвета с темными пятнышками.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 7 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминевой.

По 1 или 2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Лек Фармасьютикалс д.д., Словения
Kolodvorska cesta 27, 1234 Menges, Slovenia
Колодворска цеста 27, 1234 Менгеш, Словения

Держатель регистрационного удостоверения
Лек Фармасьютикалс д.д. / Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia
Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
Представительство акционерного общества «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан
Адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Курмангазы 95
Телефон: +7(727) 258 24 47, факс: +7 (727) 244 26 51
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

BB-12® and LA-5® are registered trademarks of Chr. Hansen A/S. Торговые знаки BB-12® и LA-5® зарегистрированы производителем активных веществ компанией Хр. Хансен А/С. Решение: N027171
Дата решения: 02.03.2020
Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Асылбеков Н. А.
(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг) Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

SANDOZ A Novartis Division

Опыт применения глюкокортикостероидов в лечении пациента с токсическим гепатитом, ассоциированным с приемом фитопрепаратов (Описание клинического случая)



Г.А. Суюнчалиева, М.Б. Тулегенова
Казахстанско-Российский медицинский университет, кафедра внутренних болезней с курсом клинической фармакологии
Научный руководитель: К.А. Зординова – д.м.н., профессор

В современных условиях люди все чаще стараются укреплять свое здоровье, используя различные фитопрепараты, считая их более безопасными, эффективными и не вызывающими каких-либо осложнений. Так, например, на Тайване традиционные травяные лекарства (ТТЛ) были включены в систему Тайваньского национального медицинского страхования (NHI) с 1996 года, и в 9 из 10 больниц были созданы собственные отделения народной медицины [1]. Teschke и соавторы в 2014 году описали обзор таких ТТЛ, обладающих гепатотоксичностью, подразумевая, что травы могут содержать ядовитые молекулы, способные накапливаться в печени [2]. Врачам довольно трудно заблаговременно диагностировать путем сбора анамнеза и физического обследования пациентов с токсическим гепатитом, вызванным травами, учитывая, что люди очень часто скрывают их применение [3].

В представленном сообщении мы хотим описать случай развития токсического гепатита, инициированного приемом таких трав, как рута с петрушкой и красная щетка и результаты применения ГКС в его терапии.

Рута душистая относится к числу наиболее популярных лекарственных растений, широко используется в медицине стран Европы, Азии. Препараты из руты находят широкое применение в гинекологической практике, их назначают при олигоменорее, гипомеменструальном синдроме, при неврастении в климактерическом периоде, а также для регуляции слабых менструаций в юности как эстрогенное средство. Веществами в составе руты, имеющими клиническое значение, являются псоралены, ответственные за гепатотоксичность и фотосенсибилизацию, и метилнилокетон, который обладает эффектом воздействия на матку.

Растение «щетка красная» имеет довольно широкое применение. Оно используется в народной медицине, применяется при мужском и женском бесплодии, фригидности, импотенции, заболеваниях щитовидной железы, нарушениях менструального цикла, болезненных и нерегулярных месячных, преждевременном старении и климаксе, мастопатии, поликистозе, кистах яичников, миоме матки, фибромиоме. Трава красной щетки содержит дубильные вещества, антрагликозиды, эфирное масло, органические кислоты, сахара, белки, жиры, воски, стерины, третичные спирты, фенолы, гликозиды, флавоноиды. Характерный красный цвет ей придают такие пигменты, как антоцианы и бетаины. Также в красной щетке содержатся марганец, цинк, хром, кобальт, камедь, медь, никель, селен, молибден [4].

Клинический опыт применения глюкокортикостероидов при гепатитах различной этиологии насчитывает уже несколько десятков лет. Многие авторы отмечали, что при назначении ГКС у больных улучшается самочувствие, уменьшается слабость, тошнота, желтуха, появляется аппетит. Назначение ГКС обеспечивает снижение уровня не только гипербилирубинемии, но и гиперферментемии, в частности, закономерно уменьшается содержание АЛТ и АСТ, что получило широкое подтверждение и свидетельствовало об уменьшении цитолиза гепатоцитов, наступающего в связи с мембраностабилизирующим эффектом ГКС. Важным вопросом относительно применения ГКС при гепатитах различного генеза является оценка их значения в предупреждении массивного некроза печени и печеночной комы, а при их развитии – степень выраженности лечебного

эффекта [5]. К сожалению, исследований по применению данной группы препаратов при токсических поражениях печени недостаточно, что вызывает особый интерес.

Под нашим наблюдением находилась пациентка Н. 42 лет, проходившая лечение в отделении терапии Городской клинической больницы № 4 с диагнозом: основной: токсический гепатит (лекарственный, фитотерапевтической природы) выраженной биохимической активности с холестатическим и цитолитическим синдромом. Осложнения: ОПП реальный вариант, стадия I по RIFLE на фоне лекарственных препаратов. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на тошноту, боли в эпигастрии, желтушность кожных покровов, потемнение мочи, выраженную общую слабость. Из анамнеза: в течение последних 1,5 месяцев принимала по предписанию гинеколога травы – «красная щетка», «рута с петрушкой» в связи с подготовкой к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). Считала себя больной с 3 ноября 2019 года, когда появились жалобы на отрыжку, боли в эпигастрии. Самостоятельно не лечилась. 5 ноября 2019 года состояние резко ухудшилось, отметила резкое пожелтение кожных покровов, в связи с чем вызвала бригаду скорой помощи, была доставлена в приемное отделение ГКБ №4, где была осмотрена хирургом, который исключил наличие острого хирургического заболевания. Далее была направлена на дообследование в амбулаторных условиях с рекомендациями консультаций инфекциониста и гепатолога. Проведение МРТ органов брюшной полости дало результат: «признаки гепатита. Отключенный желчный пузырь на фоне сладжированной желчи». Пациентка консультирована гепатологом, который выставил диагноз: «Гепатит неясной этиологии». Рекомендовано стационарное лечение. 7 ноября 2019 года пациентка самостоятельно обратилась в приемное отделение ГКБ №4, осмотрена терапевтом, обследована. Учитывая тяжесть состояния, госпитализирована в отделение терапии в экстрен-

ном порядке. Объективные данные при поступлении: общее состояние тяжелое за счет печеночной недостаточности. Сознание ясное, вялая, на вопросы отвечает медленно. Кожные покровы желтушные, тургор кожи в норме. Склеры иктеричные. Пастозность век. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненны. Костно-суставная система без видимой патологии. Органы дыхания: перкуторно – ясный легочный звук по всем полям, аускультативно – дыхательные везикулярные, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 110/80 мм рт ст. ЧСС 78 уд в 1 мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствителен в эпигастрии. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Селезенка не увеличена. Область почек не изменена. Мочеиспускание свободное, малыми порциями, моча темного цвета. Данные лабораторно-инструментальных исследований: показатели общего анализа крови без особенностей. Биохимический анализ крови от 7 ноября 2019 года: аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 1782 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 1400 ед/л, общий билирубин – 255,50 мкмоль/л (увеличен за счет прямой фракции (243,24 мкмоль/л), креатинин – 31,0 мкмоль/л; глюкоза крови – 3,55 ммоль/л, общая амилаза крови – 66,7 ед/л, общий белок – 67,1 г/л. По данным коагулограммы от 11 ноября 2019 года: протромбиновое время удлинено – 30.1 сек. (норма 9-15 сек), протромбиновый индекс снижен – 21,5% (норма 80-105%); МНО увеличено – 3,00 (норма 0,9-1,5); фибриноген снижен – 0,70 г/л (норма 2-4 г/л); по данным коагулограммы можно сделать вывод о повышенном риске кровотечения в связи с развитием печеночной недостаточности. Показатели общего анализа мочи 7 ноября 2019 года: билирубинурия (100 мкмоль/л). Результаты анализов на маркеры вирусных гепатитов от 13 ноября 2019 года: ИХЛ HBsAg – отрицательно; ИФА суммарных антител к вирусу гепатита С – отсутствует; фиброэзофагогастродуоденоскопия от 11 ноября 2019 года: заключение – хро-

нический неатрофический гастрит, обострение. МРТ ОБП от 14 ноября 2019 г: признаки гепатита. Отключенный желчный пузырь на фоне сладжированной желчи.

Учитывая отсутствие аутоиммунного характера поражения печени, ГКС не были назначены в начале терапии. Проводилось лечение: адеметионин 1000 мг/сут в/в капельно, микразим 10000 мг перорально, натрия тиосульфат, раствор 30% – 10 мл в/в капельно, натрия хлорид, 0,9% раствор 400 мл в/в капельно, урсодезоксихолиевая кислота 250 мг перорально, фуросемид 1%, 2 мл в/в, церукал 4 мг внутримышечно, ЭСОМ 40 мг перорально, этамзилат 12,5% – 4 мл в/в. Несмотря на проводимую терапию, продолжительностью до 10 дней, печеночно-клеточная недостаточность прогрессировала, кроме того, присоединилось острое нарушение функции почек. Биохимические показатели имели негативную динамику, так, уровни АСТ составили 1110 ед/л, АЛТ 1369 ед/л, билирубин общий – 396,72 мкмоль/л; билирубин прямой – 305,60 мкмоль/л; креатинин – 104,9 мкмоль/л. В коагулограмме – без изменений. В общем анализе мочи увеличилось содержание билирубина (170 мкмоль/л).

К сожалению, присоединились признаки печеночной энцефалопатии: инверсия сна, сонливость, заторможенность, выраженная усталость и слабость. В связи со стремительным ухудшением состояния была произведена коррекция лечения: 11 ноября в лечение был добавлен дексаметазон в минимальной дозировке 4 мг. Результаты были получены практически сразу: на 2-3 сутки наметилась хорошая тенденция к снижению показателей цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, а к концу 7-8 суток лечения отмечалась стабилизация процесса. Улучшение самочувствия отмечено с 3 суток от начала терапии с подключением ГКС.

Как видно из диаграммы (рис.1), показатели АЛТ, АСТ, прямого билирубина начали стремительно снижаться. Общее состояние

пациентки значительно улучшилось, уменьшилась вялость, постепенно нормализовался сон, пациентка стала более активна, повысилась настроение.

Также было выявлено значительное улучшение показателей свертывающей системы, отражающих снижение риска кровотечения. На рис. 2 отчетливо прослеживается положительная динамика параметров коагулограммы, особенно к концу 8 дня терапии.

Таким образом, данное клиническое наблюдение наглядно продемонстрировало большую угрозу практики назначения растительных препаратов в плане развития тяжелых токсических поражений печени. Врачебный взгляд должен охватывать широкий масштаб осложнений терапии средствами растительного происхождения, причем назначаемых в комбинации друг с другом. Несмотря на отсутствие строгих клинических рекомендаций по использованию ГКС при токсических поражениях печени, данный клинический случай дает основание предполагать о присутствии у глюкокортикоидов выраженного антитоксического эффекта. Приведенный клинический случай подтверждает эффективность ГКС при остром экзогенно-токсическом гепатите. Реактивное воспаление печени, имеющее место при его токсическом поражении, может протекать по варианту иммунного воспаления в ответ на негативное воздействие. Известно, что назначение ГКС обеспечивает снижение уровня не только гипербилирубинемии, но и гиперферментемии, в частности, закономерно уменьшается содержание АЛТ и АСТ. Этот факт получил самое широкое подтверждение и свидетельство-

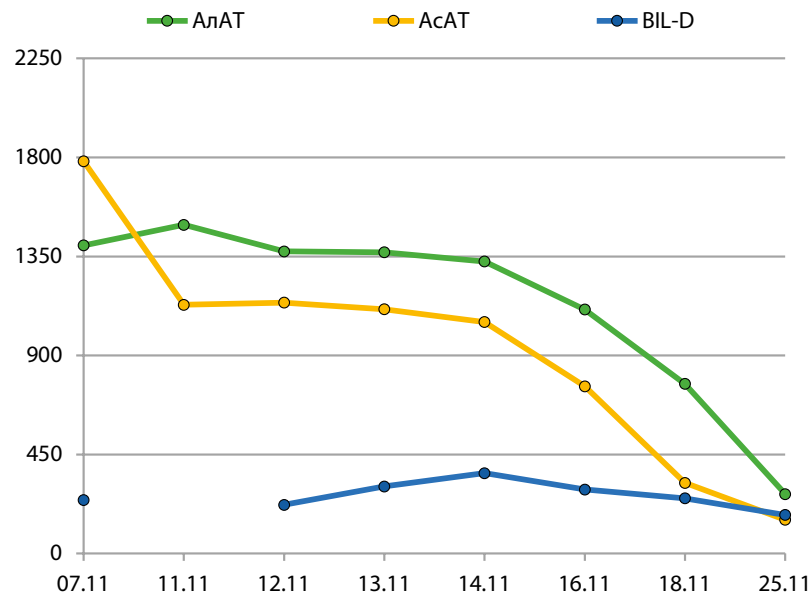


Рисунок 1. Динамика печеночных ферментов и билирубина у пациентки с токсическим гепатитом на фоне ГКС терапии

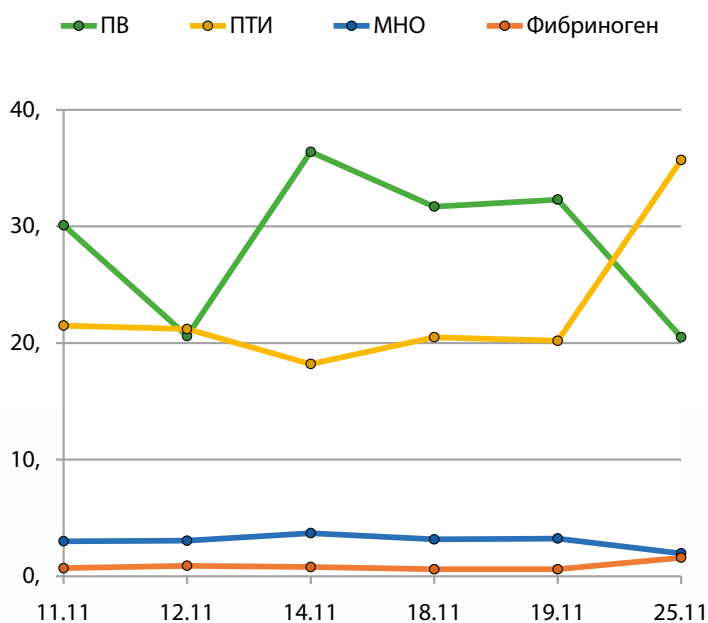


Рисунок 2. Динамика показателей коагулограммы у пациентки с токсическим гепатитом на фоне ГКС терапии

вал об уменьшении цитолиза гепатоцитов, наступающего в связи с мембраностабилизирующим эффектом действия ГКС [6]. Вместе с

тем, следует отметить, что проблема терапии токсических гепатитов и, в частности, роль ГКС требуют дальнейшего серьезного изучения.

Список литературы:

1. Chen KC, Lu R, Iqbal U, et al. Interactions between traditional chinese medicine and western drugs in Taiwan: a population-based study. *Comput Methods Programs Biomed* 2015; 122:462–70.
2. Teschke R. Traditional Chinese medicine induced liver injury. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2: 80–94.
3. Frenzel C, Teschke R. Herbal hepatotoxicity: clinical characteristics and listing compilation. *Int J Mol Sci* 2016;17: pii: E588.
4. <https://lektrava.ru/encyclopedia/>
5. Абакина М. С., Мещерякова Е. А. Опыт применения глюкокортикостероидов (ГКС) при остром токсическом гепатите (разбор клинического случая). Ставропольский государственный медицинский университет, 2014.
6. Мухин Н.А., Тареев Е.М. Современная клиника внутренних болезней. М., 1995.

Современные аспекты диагностики и лечения билиарного сладжа



РУДН

У.А. Халилова, д.м.н., доцент В.В. Скворцов, Г.И. Малякин, Э.А. Голиева, А.Н. Горбач
ФГАОУ ВО РУДН МЗ РФ
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Статья посвящена такой патологии желчевыводящей системы, как билиарный сладж (БС). Данное состояние было выявлено благодаря современным методам визуализации, представляет собой скопление кристаллов холестерина, пигментных кристаллов и солей кальция в желчевыводящих путях и желчном пузыре. В статье отражены классификация, основные клинические проявления и современные подходы к консервативному лечению билиарного сладжа.

Ключевые слова: билиарный сладж, холестерин, литогенность желчи, сфинктер Одди, клиника, Урсодекс.

Modern aspects of the diagnosis and treatment of biliary sludge

Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Malyakin G.I., Goliyeva Ae.A., Gorbach A.N. RUDN, VSMU

The article is devoted to such a pathology of the biliary system as biliary sludge (BS). This condition was identified thanks to modern imaging methods, which is an accumulation of cholesterol crystals, pigment crystals and calcium salts in the biliary tract and gall bladder. The article reflects the classification, the main clinical manifestations and modern approaches to the conservative treatment of biliary sludge.

Keywords: biliary sludge, cholesterol, lithogenicity of bile, sphincter of Oddi, clinic, Ursodex.

С внедрением в клиническую практику ультразвуковых методов диагностики появилась новая форма заболеваний гепатобилиарного тракта – «билиарный сладж». Билиарный сладж – представляет собой суспензию пигментных кристаллов, кристаллов холестерина и солей Ca^{2+} , возникающую в желчном пузыре (ЖП) и желчевыводящих путях (ЖВП). Заболевание возникает в том случае, если имеется патологический застой желчи [19].

Билиарный сладж до настоящего времени не определен как нозологическая единица. В соответствии с действующей МКБ 10 пересмотра нет кода, который бы позволил шифровать данное состояние в медицинской документации. Вместе с тем большинство практикующих врачей по-прежнему считают БС начальной бескаменной стадией ЖКБ и предлагают использовать шифр «K80.8 – другие

формы холелитиаза». Не внесли ясность в роль и место билиарного сладжа как нозологической единицы и Римские критерии IV (2016 г.), указывающие только на значительную роль нарушения химического баланса в составе желчи при дискинезии ЖП [20].

Эпидемиология и факторы риска

Распространенность БС в общей популяции составляет примерно 4%, а у пациентов с симптомокомплексом патологии билиарного тракта > 60% [1-4]. Частота встречаемости билиарного сладжа варьирует в зависимости от различных физиологических и патофизиологических отклонений. К примеру, во время беременности из-за увеличения уровня эстрогенов и прогестина он выявляется у 31% женщин [5,6]. При быстром снижении массы тела, за счет повы-

шения уровня ХС в желчи и снижения скорости опорожнения желчного пузыря билиарный сладж наблюдается в 25% случаев [5,7].

Основными факторами риска возникновения БС в настоящее время считаются [10,13]:

- семейная предрасположенность;
- женский пол, пожилой возраст;
- белая раса;
- беременность;
- употребление пищи с высоким содержанием жиров и углеводов и с небольшим содержанием растительных волокон;
- парентеральное питание;
- ожирение, СД;
- заболевания печени с синдромом холестаза;
- заболевания тонкой кишки;
- прием ряда лекарственных препаратов (статины, гормональные контрацептивы, препараты кальция и др.).

Расстройства билиарного тракта, которые приводят к формированию БС:

1. Функциональные расстройства билиарного тракта:

- Первичные дискинезии, обуславливающие нарушение оттока желчи и/или панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий;
- Функциональное билиарное пузырьное расстройство;
- Функциональное расстройство сфинктера Одди.

2. Вторичные дискинезии билиарного тракта, сочетающиеся с органическими изменениями ЖП и СО.

Классификация билиарного сладжа

Основными подходами к классификации билиарного сладжа являются его происхождение (табл. 1), состав и ультразвуковая картина.

Собственно билиарный сладж, как было отмечено выше, представляет собой суспензию жидких кристаллов моногидрата холестерина и/или гранул кальция билирубината в смеси муцина и белка. Суспензия сладжа включает различные по ультразвуковой и физико-химической характеристике структуры размером от 0,01 до 5 мм.

При ультразвуковом исследовании выделяют следующие варианты билиарного сладжа [5,11]:

- микролитиаз – взвесь мелких гиперэхогенных частиц до 4-5 мм, без акустической тени, выявляемая при перемене положения тела больного;
- слабоподвижную «замаскообразную» желчь;
- замаскообразную желчь с наличием подвижных и/или фиксированных сгустков различной плотности без акустической тени [11].

Важно отметить, что химический состав сладжа также варьирует в различных клинических случаях [2].

Таблица 1. Классификация *Sphoea Loan* с учетом генеза БС [11]

1. Первичный билиарный сладж

(идиопатический – не выявлено ни одно из указанных ниже состояний)

2. Вторичный билиарный сладж:

- после ударно-волновой литотрипсии по поводу желчных конкрементов;
- при ЖКБ;
- при беременности;
- при механической желтухе;
- при циррозе печени;
- при водянке ЖП;
- при длительном парентеральном питании;
- при сахарном диабете, неалкогольной жировой болезни печени;
- при серповидно-клеточной анемии;
- после приема высоких доз цефалоспоринов III поколения (цефалоспориныиндуцированный билиарный псевдолитиаз) и др. лекарственных средств.

Таблица 2. Рабочая классификация билиарного сладжа

По УЗИ-форме билиарного сладжа	Эховзвесь – начальные проявления сладжа; Билиарные сладж-сгустки; Особые формы: <ul style="list-style-type: none"> • микрохолелитиаз, • холестериновые полипы желчного пузыря, • замаскообразная желчь при «отключенном» желчном пузыре.
По состоянию сократительной функции желчного пузыря (оценка при динамической сцинтиграфии)	С сохраненной сократительной функцией; Со сниженной сократительной функцией; Отключенный желчный пузырь.
По сочетанию с холелитиазом	Без конкрементов в желчном пузыре; С конкрементами в желчном пузыре.

Состав билиарного сладжа:

1. Кристаллы ХС в композиции с муцином.
2. Преобладание солей кальция.
3. Преобладание билирубинсодержащих пигментов.

Ряд авторов предлагают другой вариант **рабочей классификации** (табл. 2) [7,8,10].

Клиническая картина

Клиническая картина билиарного сладжа имеет большую вариативность. Основное число случаев выявления БС приходится на случайные ультразвуковые находки у бессимптомных пациентов. Из всех свойственных данному состоянию симптомов – боль, тошнота, горечь во рту и ряд других – только первый

является относительно специфическим. Современные уточнения в характеристику боли внес Римский консенсус IV, дав определение и критерии «билиарной боли» – эпизоды стойких болей в эпигастрии и/или правом подреберье, длительностью более 30 минут, повторяющиеся с разными интервалами (не ежедневно), нарушающие дневную активность или требующие обращения за неотложной помощью, без значительной связи (< 20%) с моторикой кишечника, положением тела или подавлением кислотности. Дополнительными критериями «билиарной боли» считаются ассоциация с тошнотой и рвотой, иррадиация в спину или правую подлопаточную область и пробуждение во время ночного сна [9].

Изучение естественного течения билиарного сладжа демонстрирует, что до 20% случаев заканчиваются формированием конкрементов в желчном пузыре, в то время как спонтанный полный регресс является исходом 70% случаев. У 30-60% пациентов с БС динамическое ультразвуковое наблюдение выявляет эпизоды безмедикаментозного исчезновения и формирования его вновь [2,5].

К вероятным осложнениям билиарного сладжа относятся дисфункция сфинктера Одди, острый и хронический панкреатит, острый и хронический холецистит, холедохолитиаз и «отключенный» желчный пузырь. Ученые P. A. Hill и R. D. Harris в 2016 г. провели ретроспективное исследование, в котором использовались данные 104 пациентов с билиарным сладжем. Результаты продемонстрировали, что в течение 21 месяца произошло развитие осложнений у 24% больных [1,12].

Диагностика

Так как билиарному сладжу не свойственны патогномичные симптомы и в большинстве случаев он протекает со стертой клинической картиной, основное место в диагностике принадлежит лабораторным и инструментальным исследованиям.

Перечень необходимых лабораторных методов диагностики

1. Общий клинический анализ крови (лейкоцитоз свидетельствует о присоединении к функциональным расстройствам воспалительного процесса, его выраженность коррелирует со степенью тяжести осложнений БС (холецистита, ЖКБ) и влияет на исход) [12].

2. Биохимический анализ крови:

- Билирубин и его фракции;
- Общий холестерин;
- Определение холестерина индекса (соотношение между содержанием в желчи желчных кислот и холестерина);
- Аспаратаминотрансфераза (АСТ);

- Аланинаминотрансфераза (АЛТ);
- Щелочная фосфатаза (ЩФ);
- Амилаза сыворотки крови;
- γ -глутамилтранспептидаза;
- Общий белок и белковые фракции.

3. Общий анализ мочи.

4. Копрограмма (при холепатиях в копрограмме выявляются капельки нейтрального жира и умеренное количество жирных кислот, каловые массы имеют блестящий цвет, имеется тенденция к запорам).

Перечень возможных инструментальных методов для диагностики БС [18]

- Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, поджелудочной железы;
- ЭГДС с детальным осмотром зоны большого дуоденального сосочка;
- Мультиспиральная компьютерная томография с денситометрией желчи;
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) – наиболее точный неинвазивный метод оценки состояния билиарной системы;
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с манометрией сфинктера Одди (позволяет провести диф. диагноз с холедохолитиазом, первичным склерозирующим холангитом стриктурами сфинктера Одди);
- Пероральная и внутривенная холецистография;
- Сцинтиграфия желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- Фракционное хроматическое дуоденальное зондирование с микроскопическим и биохимическим исследованием желчи;
- Чрескожная чреспеченочная холангиография с помощью иглы Хиба.

Лечение пациентов с БС

В настоящее время не разработана четкая тактика ведения больных с БС. Ранее считалось, что пациенты с билиарным сладжем, не имеющие клинических проявлений, не требуют медикаментозного лечения, однако установлено, что

даже длительное (≈ 6 лет) бессимптомное течение данного заболевания впоследствии угрожает развитием различных осложнений [13].

Стратегия терапии больных определяется особенностями клинического течения БС, по этому признаку всех пациентов можно разделить на 3 группы [10,14]:

I. Не требующие лечения, так как устранение этиологического фактора приводит к регрессу БС (например, беременность; гипокалорийные диеты; прием сандастатина, цефтриаксона и др. ЛС; парентеральное питание в послеоперационный период и др.).

II. Нуждающиеся в консервативном лечении, так как без соответствующего лечения БС прогрессирует в желчные конкременты с вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

III. Нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, требующие неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском гнойных осложнений и летальности.

Основные задачи консервативной терапии больных БС:

- улучшение реологических свойств желчи,
- устранение нарушенных функций ЖП, сфинктера Одди, ДПК и тонкой кишки,
- восстановление нормального состава кишечной микрофлоры,
- нормализация пищеварения и всасывания.

Однако выбор тактики ведения и лечения при БС должен определяться не только особенностями клинического течения, но и сонографическими вариантами билиарного сладжа. Показанием к проведению курсов консервативной терапии при БС, даже не сопровождающемся клинической симптоматикой, является стойкое его выявление по данным УЗИ на протяжении 3 месяцев. Для БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц при отсутствии клинической симптоматики необходимо назначение

диетотерапии и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 месяца. При сохранении БС в дополнение к диетотерапии следует прибегнуть к медикаментозному лечению. Сгустки замазкообразной желчи могут вызывать закупорку ЖВП, и в этом случае может потребоваться хирургическое лечение. Таким пациентам вне зависимости от клинической симптоматики необходимо назначение консервативной терапии [17].

Всем пациентам с БС следует рекомендовать регулярный прием пищи каждые 3-4 часа, исключение длительных периодов голодания. Высококалорийная и богатая ХС пища исключается. Диета должна быть сбалансирована по содержанию белков и жиров, преимущественно растительных. Так, рациональный прием белка и жира повышает холатохолестериновый коэффициент и уменьшает литогенность желчи. Входящие в состав растительных масел полиненасыщенные жирные кислоты способствуют нормализации обмена холестерина, восстановлению мембран клеток, участвуют в синтезе простагландинов и нормализуют сократительную функцию ЖП. Соблюдение диеты способствует снижению вероятности спастического сокращения мышц ЖП и сфинктера Одди, которые могут вызвать миграцию БС [15].

Урсодекс – препарат выбора для лечения билиарного сладжа

Базисными средствами для лечения БС являются препараты желчных кислот, и в частности такой препарат, как **Урсодекс**, содержащий урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Согласно утвержденному на территории ряда стран, включая Россию, официальному тексту инструкции для медицинского применения, Урсодекс относится к фармакологической группе гепатопротекторов с желчегонным и холелитолитическим действием. Данный препарат проявил себя как одно-

из самых эффективных средств, используемых для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3 месяцев в зависимости от вида БС составляет 75-85%.

Фармакодинамическое действие и фармакокинетика

Помимо желчегонного, холелитолитического действия препарат оказывает гиполипидемический, гипохолестеринемический и определенный иммуномодулирующий эффекты. Урсодекс стабилизирует мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, оказывает прямое цитопротекторное действие. В результате действия препарата на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот уменьшается содержание потенциально токсичных гидрофобных кислот [18,19].

Урсодекс угнетает всасывание холестерина в кишечнике и подавляет его избыточный синтез в печени, этим объясняются гипохолестеринемический и холелитолитический эффекты препарата. В дополнение к растворению холестериновых желчных камней, Урсодекс предупреждает образование новых конкрементов (результат уменьшения содержания в желчи холестерина).

Также урсодезоксихолевая кислота – главное действующее вещество Урсодекса, – обладает высокими полярными свойствами и образует нетоксичные смешанные мицеллы с гидрофобными желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны.

Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии HLA-антигенов на мембранах клеток печени и ЖВП, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов.

Урсодекс достоверно задерживает прогрессирование фиброза и уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

УДХК характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (96-99%), проникает через плацентарный барьер. Примерно 50-70% от всей введенной дозы Урсодекса выводится с желчью [13,18].

Способ применения и дозы

Дозу Урсодекса подбирают индивидуально. В среднем суточная доза составляет 10-15 мг/кг массы тела. Капсулы рекомендуется принимать однократно на ночь.

Курс лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц, как правило, достаточно месячного приема УДХК. При других формах курс лечения более длительный, но, как правило, не превышает 3 месяца.

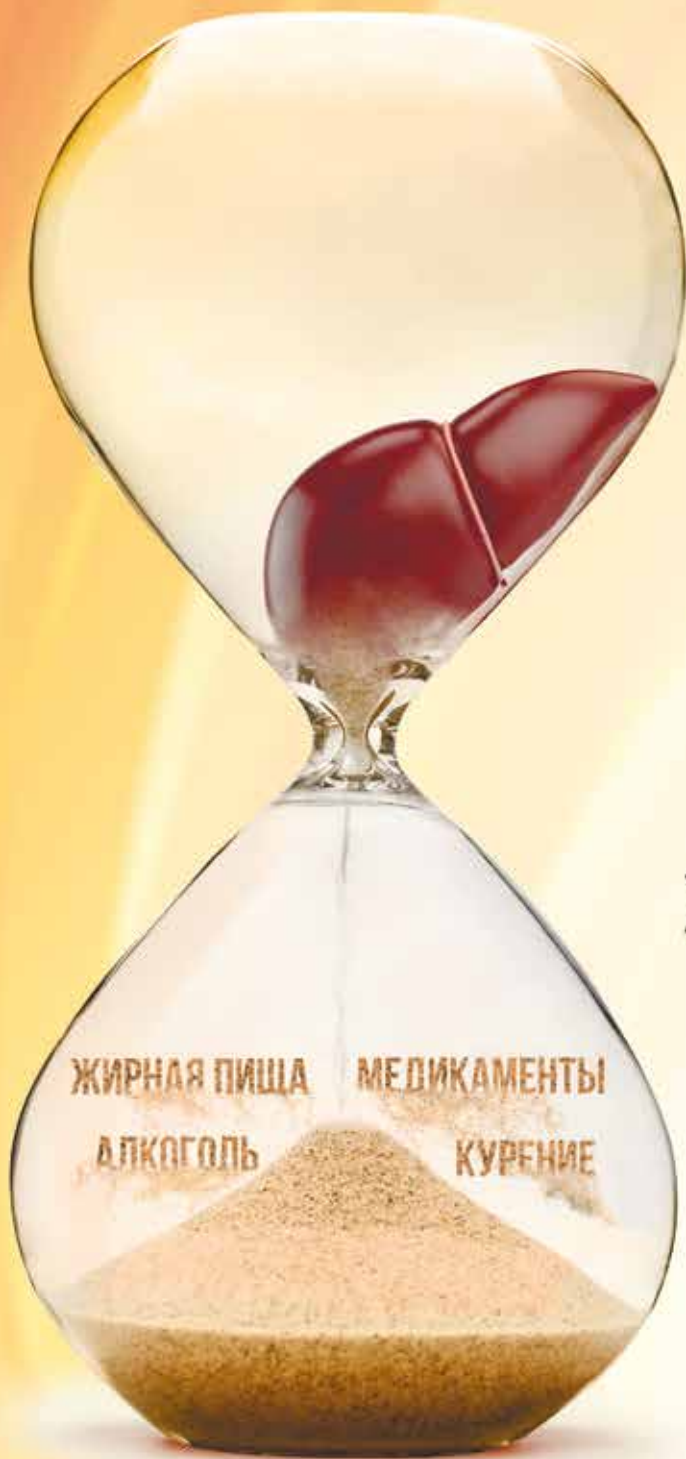
По результатам многочисленных исследований у пациентов, принимающих Урсодекс, отмечалось уменьшение жалоб на метеоризм, отрыжку, тошноту, ощущение горечи во рту.

Для объективного контроля успешности проводимой терапии с периодичностью раз в 3 месяца проводят УЗИ печени и билиарного тракта, а также биохимическое исследование крови (уровень общего ХС, печеночных трансаминаз, ЩФ, γ ГТП). В случае эффективности терапии и доказанного исчезновения билиарного сладжа УЗ-мониторинг осуществляют 2 раза в год с назначением профилактических курсов УДХК, нормализующих функцию ЖП.

Существуют ограничения и противопоказания к приему урсодезоксихолевой кислоты, на которые следует обратить внимание перед назначением препарата Урсодекс [13,15,18].

Противопоказания к приему препарата [12]:

- Не функционирующий желчный пузырь, нарушение сократимости ЖП;
- Рентгеноположительные (обызвествленные) желчные камни;
- Полная обструкция желчевыводящих путей;
- Желчно-желудочно-кишечный свищ;



УРСОДЕКС

ПОМОЖЕТ ПРИ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ



Торговое название

Урсодекс®

Международное непатентованное название

Урсодезоксихолевая кислота.

Состав

Одна капсула содержит активное вещество - кислота урсодезоксихолевая (урсодезоксихолевая) 250 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, тальк; состав желатиновой капсулы: желатин, натрия лаурилсульфат, макрогол 6000, кислота уксусная ледяная, титана диоксид (Е 171).

Показания к применению

- для растворения холестериновых рентгено-негативных камней желчного пузыря, не превышающих 15 мм в диаметре, при функционирующем желчном пузыре;
- для лечения билиарного рефлюкс-гастрита;
- для лечения гепато-билиарных нарушений, связанных с муковисцидозом у детей от 6 до 18 лет. В составе комплексной терапии;
- для лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ) печени при отсутствии признаков декомпенсации.

Способ применения и дозы

Капсулы следует принимать, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Для лечения первичного билиарного цирроза

от 3 до 7 капсул (14±2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела) в день в зависимости от массы тела больного.

В первые 3 месяца лечения препарат следует разделить на протяжении дня. После улучшения показателей печени суточную дозу препарата можно принимать один раз, вечером.

Масса тела (кг)	Урсодекс®, капсулы 250 мг			
	Первые три месяца			В дальнейшем По вечерам (1 раз/день)
	Утро	Полдень	Вечер	
47-62	1	1	1	3
63-78	1	1	2	4
79-93	1	2	2	5
94-109	2	2	2	6
Свыше 100	2	2	3	7

Применение препарата Урсодекс® может быть продолжено в течение неограниченного времени. В редких случаях клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может участиться зуд. В этом случае лечение следует продолжить, принимая по одной капсуле Урсодекса® ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (увеличивая суточную дозу еженедельно на одну капсулу) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Для растворения холестериновых желчных камней

В суточной дозе 10 мг/кг массы тела ежедневно, что соответствует:

- 2 капсулы при массе тела до 60 кг;
- 3 капсулы при массе тела до 80 кг;
- 4 капсулы при массе тела до 100 кг;
- 5 капсул при массе тела свыше 100 кг.

Капсулы рекомендуется принимать один раз в день перед сном.

Для растворения желчных камней может потребоваться от 6 до 24 месяцев в зависимости от размера и состава камня. Каждые 6 месяцев следует контролировать эффективность терапии с помощью ультразвукового или рентгенологического исследования. При последующем осмотре следует проверить, не возник ли кальциоз камней. В случае если это произошло, лечение должно быть прекращено. Если размер камней по истечении 12 месяцев не сокращается, лечение продолжать не следует.

Для лечения билиарного рефлюкс-гастрита

1 капсула (250 мг) ежедневно перед сном. Курс лечения составляет 10-14 дней.

В целом, длительность применения зависит от течения болезни.

Муковисцидоз у детей в возрасте 6-18 лет

Доза: 20 мг/кг/сутки, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг/сутки, при необходимости.

Вес тела (кг)	Суточная доза (мг/кг)	Твердые капсулы Урсодекс® 250 мг		
		Утро	День	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

Часто (≥ 1/100, < 1/10 человек): пастообразный стул, диарея.

Очень редко (< 1/10 000 человек): сильные боли в области живота, с правой стороны во время лечения первичного билиарного цирроза, кальцинирование желчных камней, декомпенсация цирроза печени, при лечении поздних стадий первичного билиарного цирроза, которая регрессирует частично после отмены препарата, крапивница.

Противопоказания

- острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков, эмпиема желчного пузыря;
- непроходимость желчных протоков (общих желчных протоков или пузырных протоков);
- частые эпизоды печеночных коликов;
- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нарушения сократимости желчного пузыря;
- гиперчувствительность к компонентам препарата или желчным кислотам;
- детский возраст до 6 лет;
- дети с атрезией желчевыводящих путей: неудачная порто-энтеростомия или нарушение оттока желчи.

Лекарственные взаимодействия

Урсодекс® не следует применять одновременно с холестирамином, холестилолом, или антацидами, содержащими алюминий, поскольку эти препараты связывают урсодезоксихолевую кислоту в кишечнике и, следовательно, ингибируют ее всасывание и эффективность. Если назначен препарат, содержащий какое-либо из вышеуказанных веществ, необходимо, то его прием следует осуществлять, как минимум, за 2 часа до или через 2 часа после приема Урсодекса®.

Циклоспорины

Циклоспорин повышает абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в тонком кишечнике, поэтому необходимо периодически контролировать уровень циклоспорины в крови и в случае необходимости – корректировать его дозу.

Ципрофлоксацин

В отдельных случаях урсодезоксихолевая кислота может снижать абсорбцию ципрофлоксацина.

Липолидемические препараты (клофибрат, безафибрат, пробукол), эстрогены.

Данные препараты могут снижать действие урсодезоксихолевой кислоты, вследствие повышения уровня холестерина в желчи и стимулировать образование камней в желчном пузыре.

Особые указания

Препарат применять только под наблюдением врача

На протяжении первых 3 месяцев лечения через каждые 4 недели следует контролировать функциональные параметры печени и определять активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ), далее такие тесты рекомендуется проводить через каждые 3 месяца. Мониторинг указанных параметров позволяет выявить нарушения функции печени на ранних стадиях, в частности – у пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза; кроме того, таким образом можно быстро определить, реагирует ли пациент с первичным билиарным циррозом на проводимое лечение. Урсодекс® не следует назначать при невозможности проведения холецистограммы желчного пузыря, при наличии кальцинированных конкрементов, при расстройствах моторной активности желчного пузыря или частых билиарных коликах.

Женщины при использовании капсул Урсодекс® 250 мг для растворения холестериновых желчных камней должны использовать эффективный гормональный метод контрацепции, так как гормональные контрацептивы могут увеличить образование желчных камней.

При применении для растворения холестериновых желчных камней для оценки терапевтического эффекта и своевременного выявления кальцификации желчных камней следует проверить состояние желчного пузыря в положении стоя и лежа на спине с помощью ультразвукового исследования или холецистографии каждые 6-10 месяцев. При наличии признаков кальцификации желчных камней лечение следует прекратить.

При лечении пациентов на поздних стадиях первичного билиарного цирроза очень редко наблюдались случаи декомпенсации цирроза печени, которая частично регрессировала после отмены препарата.

У пациентов с первичным билиарным циррозом, в редких случаях, клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может увеличиться зуд. В таких случаях доза капсул Урсодекс® 250 мг должна быть уменьшена до одной капсулы Урсодекс® 250 мг в день, а затем постепенно снова увеличена.

В случае развития диарей следует снизить дозу препарата, а в случае стойкой диарей лечение следует прекратить.

Беременность и период лактации

Достаточных данных о безопасности применения урсодезоксихолевой кислоты, в частности в I триместре беременности, нет. Препарат не следует применять в период беременности. Перед началом лечения исключить беременность. Женщинам репродуктивного возраста препарат назначать только при условии надежной контрацепции.

Из-за отсутствия достоверных данных о способности урсодезоксихолевой кислоты проникать в грудное молоко, препарат не следует применять в период кормления грудью. При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить. Женщинам детородного возраста, во время лечения Урсодексом® рекомендуется применять гормональные средства контрацепции или пероральные гормональные контрацептивы с низким содержанием эстрогена.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Не влияет

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81.

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81; номер телефона +7 (7252) 61 01 51; адрес электронной почты complaints@santo.kz

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

Необходимо проконсультироваться с врачом перед применением лекарственного средства.

Перед применением лекарственного средства следует ознакомиться с инструкцией.

- Острые инфекционные заболевания ЖП и ЖВП;
- Эмпиема желчного пузыря;
- Острый холецистит и холангит;
- Декомпенсированный цирроз печени;
- Печеночная, почечная недостаточность;
- Гиперчувствительность к компонентам препарата.

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено тератогенного и канцерогенного действия урсодезоксихолевой кислоты [3].

Таким образом, основные задачи лечения больных билиарным сладжем должны включать возможное устранение модифицируемых факторов риска данного

состояния, восстановление реологических свойств желчи и нарушенных функций желчного пузыря, сфинктера Одди. Основным требованиям к терапии пациентов с БС отвечает препарат с убедительной доказательной базой, эффективно и безопасно воздействующий на основное звено патогенеза билиарного сладжа – **Урсодекс** (УДХК).

Список литературы

1. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. // *Consilium Medicum*. - 2002; 4(1): 20-21.
2. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Еременко О.А., Шапошникова О.Ф., Макарова М.С. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни: возможности терапии и профилактики // *Медицинский совет*. 2017. № 5. С. 65-69.
3. Самедов Б.Х., Латышева А.Я., Самедов В.Б., Хомич М.В. Билиарный сладж: всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании желчнокаменной болезни? // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 1. С. 10-15.
4. Маев И.В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей. Под ред. И.В. Маева. - М.: 2003. - 96 с.
5. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии // *Лечебное дело*. 2016. № 3. С. 14-20.
6. Новоженова Е.В. Билиарный сладж: факторы риска, диагностика, лечение, прогноз // автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Центр. гос. мед. акад. Управления делами Президента РФ. Москва, 2017
7. Ko C. W., Beresford S. A., Schulte S. J. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy // *Hepatology*. 2005. V. 41. № 2. P. 359-365.
8. Тухтаева Н. С., Мансуров Х. Х., Мансурова Ф. Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // *Проблемы ГАЭЛ*. 2006. № 1-2. С. 40-47.
9. Peter V. Cotton, Grace H. Elta, C. Ross Carter, Pankaj Jay Pasricha, Enrico S. Corazziari. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology*. 2016. № 150. P. 1420-1429.
10. Ильченко А. А., Вихрова Т. В., Орлова Ю. Н. и др. Билиарный сладж. Современный взгляд на проблему // *Гепатология*. 2003. № 6. С. 20-25.
11. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
12. Hill P. A., Harris R. D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients // *J Ultrasound Med*. 2016. № 35 (3). P. 605-610.
13. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium Medicum*. 2005. № 7 (6). С. 460-463.
14. Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты / Сост. О. А. Саблин, Т. А. Ильчишина, А. А. Ледовская. СПб, 2013. 34 с.
15. Минушкин О. Н. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2008. № 2. С. 18-24.
16. Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В., Васильченко С.А., Мещеряков А.И., Самолина А.В., Минушкин О.Н. Билиарный сладж: диагностика, критерии оценки, прогноз // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013. № 3. С. 103-109.
17. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Богданов Р. Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // *Лечащий Врач*. 2007. № 6. С. 24-28.
18. Райхельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // *Доктор.Ру*. 2015. № 12 (113). С. 50-56.
19. Сарвилина И. В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии // *Лечащий Врач*. 2015. № 2. С. 64-68.
20. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. № 18 (10). P. 963-972.

Соматоформное расстройство в практике гастроэнтеролога



Московский
клинический
научный центр

Л.Д. Фирсова

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

Ряд функциональных нарушений в работе органов пищеварения следует рассматривать с позиции соматоформного расстройства. В статье представлены классификация и патогенез данного заболевания, проанализированы особенности личности данной категории больных, а также функциональные гастроэнтерологические симптомы с позиции нарушений в соматосенсорной системе.

Ключевые слова: *соматоформное расстройство, соматосенсорная система, функциональные нарушения, рефлюк- тат из желудка.*

Соматоформное расстройство – патологическое состояние, проявляющееся симптомами нарушения деятельности различных органов и систем при отсутствии в них органических изменений, которые могли бы вызвать подобную симптоматику [1].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в конце прошлого века, соматоформное расстройство выявляется у 10–26% больных общесоматической сети [2]. Более поздние клинические наблюдения (в частности, проведенные сотрудниками лаборатории клинической психологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова) свидетельствуют о неуклонном росте частоты симптомов, обусловленных соматоформным расстройством, и патоморфозе клинических проявлений заболевания.

Говоря о сути заболевания, следует иметь в виду, что соматоформное расстройство – нарушение в соматосенсорной системе, отвечающей за восприятие импульсов, идущих от тела. Нарушения могут возникать как в ее периферических (на уровне рецепторов), так и центральных отделах, взаимно усиливая друг друга. Первичные дистро-

фические изменения рецепторов на периферии обусловлены разными причинами (например, изменение рецепторов пищевода как результат воздействия патологически кислого рефлюктата из желудка). При этом неадекватные (ошибочные) сигналы о болевых ощущениях активизируют центральные механизмы поддержания боли. Их гиперактивность вызывает ретроградное усиление возбуждения периферических рецепторов и развитие сенсibilизации в отношении боли. Возможно и первичное напряжение центральных механизмов регуляции на фоне стресса или психического конфликта, что сопровождается снижением порога восприятия физического дискомфорта (аналогично порогу болевой чувствительности) с последующей передачей патологического возбуждения на периферические рецепторы соматосенсорной системы.

Внешние проявления отличаются многообразием и изменчивостью соматических симптомов. Поэтому пациенты обращаются за помощью к врачам различных специальностей, в том числе гастроэнтерологам. Постоянное ощущение неблагополучия отражается и на эмоциональном состоянии. Раз-

нообразные реакции тревожного спектра врачи общей практики часто трактуют как «придумывание» симптомов, «зацикливание» на болезни. Это ошибочная трактовка: пациенты с соматоформным расстройством не придумывают, а действительно испытывают необычные ощущения.

На начальной стадии болезни новые телесные ощущения отличаются от проявлений нормального функционирования организма лишь некоторым усилением интенсивности (усиление урчания в животе или ощущение вздутия живота, дискомфорт в правом подреберье, эпизодическое незначительное нарушение глотания, необычное ощущение жжения в какой-либо части тела и др.). Физиологической основой подобных ощущений может быть транзиторная вегетативная дисфункция при избыточных пищевых нагрузках, хроническом эмоциональном переутомлении, остром стрессе. Пристальное внимание к какой-либо части тела может быть спровоцировано также тревожными мыслями после смерти близкого человека. Это особенно характерно в случае онкологического заболевания, когда диагноз установлен слишком поздно. Впервые

зафиксированные эпизоды физического дискомфорта могут повторяться, что со временем вызывает тревожную реакцию на необычные ощущения в теле.

Дальнейшее развитие событий зависит от особенностей личности: чем более выражена склонность к длительным переживаниям, тем более вероятно, что все последующие ощущения «раскрашиваются» тревогой и воспринимаются острее. Длительно существующему тревожному состоянию всегда сопутствуют вегетативные нарушения. Не случайно они называются вегетативными коррелятами тревоги. Достигнув устойчивости, вегетативный дисбаланс выражается в функциональных нарушениях в работе различных органов и систем. В отличие от начальных симптомов заболевания нарушения на этой стадии можно подтвердить инструментальными методами обследования.

Сбои в работе пищеварительного тракта связаны с нарушением моторной функции и interoцептивной чувствительности. Чаще подтверждаются нарушения моторной функции пищеварительного тракта [3]. В этом случае велика роль рентгенологического исследования, позволяющего установить дискинезию пищевода, функциональный перегиб желудка, гипертонус или гипокинезию разных отделов кишечника. Наглядным примером более точных методов диагностики моторных нарушений служит манометрия пищевода [4, 5].

Сложнее дела обстоят с инструментальным подтверждением нарушений interoцептивной чувствительности, проявляющихся усилением или искажением восприятия импульсов, идущих от внутренних органов [6]. При анализе клинической картины и ее сопоставлении с результатами инструментальных исследований часто удается лишь предположить наличие таких нарушений. Примером гиперестезии (патологического усиления реакции рецепторов на раздражение обычной силы) служит гиперчувствительность пищевода. Это заключение специалисты вы-

носят при несоответствии клинической картины (интенсивная мучительная изжога) данным суточной рН-метрии, свидетельствующим о наличии гастроэзофагеального рефлюкса в пределах физиологических значений. В подобной ситуации отсутствует эффект кислото-снижающих препаратов. Это говорит о том, что механизм развития симптомов связан не с агрессивностью желудочного рефлюктата, а с повреждением рецепторов соматосенсорной системы [7, 8].

Нарушения в соматосенсорной системе подтверждаются наличием так называемых сенсорных феноменов (сенсопатий), то есть качественного изменения восприятия импульсов. Наиболее распространенным вариантом сенсопатии являются парестезии – необычные ощущения жжения, горения, сверления, покалывания и т.п. При парестезии больные четко указывают на беспокоящий их орган, например, «жжение в желудке». Характерна эмоциональная окраска с описанием ощущения как «огонь», «кипяток», «пожар». В случае, когда ощущение характеризуется пациентом как боль, правомочен термин «сенесталгия». Сенесталгии различной локализации обозначаются соответствующими терминами: стомалгия (жжение слизистой оболочки ротовой полости), глоссалгия (жжение языка) и т.п. Если необычное, часто тягостное, с трудом поддающееся описанию ощущение не связано с каким-либо органом, оно обозначается термином «сенестопатия».

Сенсопатии возможны не только в сфере восприятия боли, но и в других отделах, в частности вкусовой сенсорной системе. Патологическое возбуждение вкусовых рецепторов (луковиц) проявляется расстройством вкуса – дисгевзией. Наиболее характерное нарушение – парагевзия (появление вкусовых ощущений в отсутствие соответствующих раздражителей). В гастроэнтерологии особенно актуальна парагевзия в виде изнуряющего ощущения кислоты во рту, которую в ряде случаев ошибочно относят к внепищеводным проявлениям

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Другие варианты нарушений вкусовой чувствительности у гастроэнтерологических больных встречаются реже. Относительно редким симптомом считается изменение обоняния, или дизосмия.

Нарушение висцерального восприятия может возникнуть в любом отделе пищеварительного тракта и проявиться абдоминальными болевыми расстройствами (эпигастральным болевой синдром, билиарная боль, прокталгия) или иными функциональными нарушениями (функциональная диспепсия, функциональное расстройство дефекации).

Многочисленные нарушения наблюдаются и в других системах и органах, полностью иннервируемых и контролируемых вегетативной нервной системой (сердечно-сосудистая, дыхательная, урогенитальная). Типичными считаются следующие жалобы:

- ощущение давления, сжатия, жжения, покалывания в области сердца;
- нарушения сердечного ритма в виде ощущения учащенного сердцебиения или «замирания» в работе сердца;
- ощущение нехватки воздуха с невозможностью компенсации глубоким вдохом, затруднение или учащение дыхания;
- боль внизу живота, затруднения или боль при мочеиспускании, сексуальные нарушения и т.д.

Как видим, симптомы во многом напоминают признаки органических поражений данных органов и систем. Характерным отличием является их многообразие, переменчивость и расплывчатость.

Пациенты с соматоформным расстройством нередко предъявляют жалобы неспецифического характера – быстротечная боль по всему телу, приливы жара или озноба, ощущение тяжести, усталости, вялости, хроническая головная боль, головокружение, ощущение внутренней дрожи, подрагивание рук и ног.

В целом жалобы настолько разнообразны, что представить их

полный перечень не представляется возможным. Считается, что для диагностики соматоформного расстройства необходимо наличие не менее четырех соматических жалоб у мужчин и шести у женщин.

Соматические жалобы на этой стадии заболевания сочетаются с выраженными тревожными (реже депрессивными) реакциями, природу которых больные однозначно объясняют реакцией на длительно существующую и не поддающуюся лечению симптоматику болезни. Поэтому они крайне редко жалуются на нарушение настроения, стараясь направить беседу с врачом в русло детального описания и обсуждения соматических симптомов. Как правило, пациенты отказываются от психофармакологического лечения, но даже если начинают принимать назначенные врачом психофармакологические препараты, вскоре самостоятельно отменяют их, опасаясь побочных эффектов.

В силу описанных обстоятельств пациенты с соматоформным расстройством считаются трудными пациентами, требующими особого внимания и индивидуального подхода. Прежде всего это касается тех, кто полностью «погрузился в болезнь». Такое состояние неизменно сопровождается нарушением межличностных отношений и социальных связей.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, заболевание поименовано в разделе психических расстройств и имеет код F45 [9]. При этом выделяется несколько вариантов соматоформного расстройства в зависимости от клинических проявлений [10]:

- F45.0 – соматизированное расстройство;
- F45.1 – недифференцированное соматоформное расстройство;
- F45.2 – ипохондрическое расстройство;
- F45.3 – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы;

- F45.4 – соматоформное болевое расстройство.

Первые три варианта имеют схожую симптоматику. Ее основу составляют многочисленные и разнообразные жалобы, часто меняющиеся в зависимости от проявлений и локализации. Вегетативные симптомы малозаметны, поскольку минимальны и нестойки.

При наличии выраженной соматической симптоматики на протяжении двух и более лет, сопровождающейся стойким изменением эмоционального фона и социальной дезадаптацией, правомочен диагноз «соматизированное расстройство» (F45.0). При более коротком (но не менее шести месяцев) анамнезе и достаточно расплывчатой, нетипичной клинической картине диагностируется недифференцированное соматоформное расстройство (F45.1). В случае, когда болезнь напоминает о себе постоянно и в течение длительного периода времени (не менее шести месяцев) доминирует устойчивое беспокойство по поводу соматических жалоб, сформулированное как тяжелая, прогрессирующая болезнь, ставят диагноз ипохондрического расстройства (F45.2).

Особый интерес для гастроэнтерологов представляет соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3). Кроме нарушений гастроинтестинального функционирования (связь жалоб с определенным органом – распирающие в кишечнике, жжение в пищеводе, тяжесть в желудке и т.п.) имеют место описанные выше выраженные вегетативные симптомы общего характера и функциональные нарушения в других органах и системах. При объективном осмотре определяются симптомы, основанные на объективных признаках вегетативного раздражения: потливость, покраснение кожи, дермографизм, учащенное сердцебиение, невербальные признаки тревоги – выраженный страх и беспокойство на лице, тремор конечностей.

Соматоформное болевое расстройство (F45.4) диагностируют в том случае, если центральным звеном клинической картины является тяжелая и мучительная боль в разных частях тела, не связанная с нарушением функционирования органа, на котором сфокусировано внимание пациента. При постановке диагноза необходимо учитывать временной фактор: боль должна присутствовать большинство дней не менее чем шестимесячного периода.

Несмотря на различия, соматоформные расстройства имеют много общего:

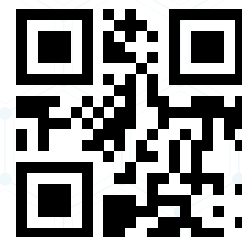
- разнообразии жалоб в отсутствие признаков органических заболеваний по данным лабораторных и инструментальных исследований;
- многократных обращения к врачам разных специальностей и повторяющиеся лабораторно-инструментальные обследования;
- отсутствие эффекта от традиционного гастроэнтерологического лечения;
- отрицательное отношение к психофармакологическому лечению.

Итак, в гастроэнтерологической практике целесообразно рассматривать проявления соматоформного расстройства прежде всего с позиций патологии соматосенсорной системы. При этом необходимо учитывать, что данное заболевание развивается у лиц определенного склада, склонных к тревожным реакциям и длительным переживаниям.

Пациенты с соматоформным расстройством нуждаются в комплексном лечении, включающем прием гастроэнтерологических препаратов с учетом выявленных функциональных нарушений и психофармакологических препаратов с подбором индивидуальной дозы, и продолжительности курсового лечения на основании особенностей психического статуса и степени выраженности вегетативных нарушений.

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters.trade@mail.ru

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

УДК 616.37-002

Современная энзимотерапия в лечении хронического панкреатита вне обострения



В.В. Скворцов, д.м.н., С.С. Байманкулов
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Данная статья посвящена терапии хронического панкреатита вне обострения ферментными препаратами, в частности препаратом «Пензим 10000».

Ключевые слова: хронический панкреатит, диета, ферменты, заместительная ферментная терапия, цена.

Skvortsov V.V., Baymankulov S.S., VSMU

Modern enzymotherapy in treatment of chronic pancreatitis

Summary: this article is devoted to the treatment of chronic pancreatitis without exacerbation with enzyme preparations, in particular with the drug "Penzim 10000".

Keywords: chronic pancreatitis, diet, enzymes, enzyme replacement therapy, price.

Хронический панкреатит – это прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы, сопровождающееся симптомами внешне- и внутрисекреторной недостаточности данного органа.

Основная категория больных – люди в возрасте от 45 до 60 лет. Отмечается тенденция к снижению возраста установления данного заболевания. Хронический панкреатит опасен своими осложнениями, поэтому вовремя поставленный диагноз и своевременно начатое лечение позволяет снизить смертность и инвалидизацию работоспособного населения. [2, 3, 4]

Осложнениями хронического панкреатита являются:

- Холестаз (желтушный и безжелтушный);
- Инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, перитониты, септические состояния);
- Кровотечения (эрозивный эзофагит, синдром Мэллори-Вейса, гастродуоденальные язвы);
- Подпеченочная портальная гипертензия;

- Тромбоз портальной и селезеночной вен;
- Выпотной плеврит;
- Обструкция ДПК;
- Гипогликемические кризы;
- Рак поджелудочной железы;
- Панкреатический асцит;
- Абдоминальный ишемический синдром.

Кисты и псевдокисты к осложнениям не относят (имеется «кистозный» вариант ХП, за исключением больших кист) [1, 4, 6, 7].

Этиология. Основными причинами развития хронического панкреатита является злоупотребление алкоголем и хронические заболевания желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки (ЖКБ, холецистит, гастродуоденит). Также развитию хронического воспаления поджелудочной железы способствуют: муковисцидоз, аутоиммунный панкреатит, длительный стаз секрета поджелудочной железы (непроходимость сфинктера Одди), стойкое повышение ионов кальция в крови. [1, 5]

Патогенез. Одной из известных теорий патогенеза является теория

М.М. Богера (1984). Согласно ей, под влиянием этиологических факторов развиваются дистрофические, затем атрофические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, снижение ее регенераторных способностей (нарушение продукции секретина и холецистокинина-панкреозимина). Секретин регулирует объем панкреатического сока, количество в нем бикарбонатов, уменьшает дуоденальную моторику, моторику желудка, кишечника, снижает давление в ДПК и панкреатических протоках, снимает спазм сфинктера Одди.

Под влиянием дефицита секретина происходит следующее:

- 1) повышается давление в двенадцатиперстной кишке;
- 2) возникает спазм сфинктера Одди;
- 3) увеличивается давление в панкреатических протоках;
- 4) снижается объем панкреатического сока за счет жидкой части;
- 5) идет снижение секреции бикарбонатов;

6) происходит сгущение панкреатического сока и повышение концентрации в нем белка;

7) нарастает увеличение вязкости панкреатического сока, снижение скорости его оттока, что усугубляется спазмом сфинктера Одди.

Замедление оттока панкреатического сока в сочетании с повышением его вязкости и содержанием белка приводит к его преципитации, образуются белковые пробки, которые закупоривают различные отделы панкреатических протоков.

При значительном периодическом повышении секреторной деятельности поджелудочной железы (алкоголь, острая пища) первоначально возникает расширение протоков железы; в дальнейшем при сохранении секреторной деятельности панкреатический секрет выходит в окружающую межзачаточную ткань, вызывая отек поджелудочной железы. В условиях отека в результате механического сдавления и нарушения трофики происходит атрофия ацинарных желез с заменой их соединительной тканью.

В патогенезе хронического панкреатита имеет значение активация калликреинкининовой системы, свертывающей и фибринолитической систем (развитие тромбозов, кровоизлияний, некрозов, нарушение микроциркуляции в поджелудочной железе и в организме в целом) [3, 10, 11].

Классификация. Современные представления о классификации хронического панкреатита отражает система TIGAR-O [25], согласно которой выделяют следующие варианты ХП:

- Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголем, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреозом, хронической почечной недостаточностью, действием медикаментов и токсинов).
- Идиопатический – раннее начало (боль); позднее начало

(боль отсутствует у 50% пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности); тропический панкреатит (тропический кальцифицирующий, фиброкалькулезный панкреатический диабет).

- Наследственный – аутосомно-доминантный; катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122); аутосомно-рецессивный; мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ген трансмембранного регулятора муковисцидоза); мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 панкреатический секреторный ингибитор трипсина); мутации катионического трипсиногена (кодоны 16, 22, 23); α 1-антитрипсин.

- Аутоиммунный – изолированный; ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита – постнекротический (тяжелый острый панкреатит); рецидивирующий острый панкреатит; сосудистые заболевания/ишемический; лучевой.

- Обструктивный: – стеноз сфинктера Одди; обструкция протока, например, опухолью, периапулярными кистами двенадцатиперстной кишки (ДПК); посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур – папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т.д.); pancreas divisum [1, 3, 5].

Клиническая картина. При развитии хронического панкреатита патологические изменения протекают бессимптомно либо симптоматика слабо выражена и неспецифична. Выраженное обострение характеризует значительные патологические нарушения.

Основными жалобами при обострении хронического панкреатита являются боли в эпига-

стрии, в левом подреберье с опоясывающим характером. Болевой синдром протекает с явлениями диспепсии: рвота, тошнота, неустойчивый стул, метеоризм. Рвота частая, изнуряющая, не приносящая облегчения. [1, 3, 4]

Клиническая картина панкреатита характеризуется тремя главными синдромами:

- болевой синдром;
- синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- синдром инкреторной недостаточности поджелудочной железы.

Болевой синдром

Наибольшее значение имеют – внутритротоковая гипертензия, некроз, воспаление, периневральные процессы, ишемия поджелудочной железы (результат окклюзии ветвей чревного ствола). При локализации воспалительного процесса в головке поджелудочной железы боли ощущаются в эпигастрии, преимущественно справа, в правом подреберье, иррадиация в область VI-XI грудных позвонков. При вовлечении тела поджелудочной железы боли локализуются в эпигастрии, при поражении хвоста – в левом подреберье, при этом боли иррадиируют влево и вверх от VI грудного до I поясничного позвонка.

При тотальном поражении поджелудочной железы боль локализуется по всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер.

Чаще всего боли появляются после обильной еды, особенно жирной, жареной, смешанной с крепким алкоголем, часто боли появляются натощак или через 3-4 часа после еды, что требует дифференциальной диагностики с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

При голодании боли успокаиваются, поэтому многие больные меньше едят и постепенно худеют.

Боли могут быть давящими, жгучими, сверлящими, значительно выражены боли в положении лежа и уменьшаются в поло-

жении сидя с наклоном туловища вперед.

Боль при ХП может быть связана с нарушением оттока панкреатического сока, увеличением объема секрета поджелудочной железы, ишемией органа, воспалением перипанкреатической клетчатки, изменением нервных окончаний, сдавлением окружающих органов (желчных протоков, желудка, двенадцатиперстной кишки).

В связи с этим необходимо проведение тщательного обследования (ФГС, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, компьютерная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование), которое может выявить осложнения панкреатита, например, псевдокисты, стриктуры желчных протоков или заболевания, сочетающиеся с хроническим панкреатитом.

Значительной проблемой в лечении ХП являются спастические расстройства. Наибольшие сложности бывают связаны с дисфункцией сфинктера Одди (СО), его гипертонией (ГСО). ГСО может иметь серьезные последствия для функционирования всей панкреатобилиарной системы. Например, у 77% больных с острым рецидивирующим панкреатитом повышено базальное давление в сегменте панкреатического протока СО.

Основная проблема дисфункции СО заключается в повышенной чувствительности стенки панкреатического и желчного протоков к изменениям объема и давления, вероятно, из-за пониженной растяжимости стенки желчного протока или нарушений регуляции.

При пальпации живота определяются патогномичные болезненные точки и зоны:

- Зона Шоффара – между вертикальной линией, проведенной через пупок и биссектрисой угла, образованного вертикальной и горизонтальной линией, проходящей через пупок. Болезненность в этой зоне наиболее характерна для

локализации воспаления в области головки поджелудочной железы.

- Зона Губергрица-Скульского – аналогична зоне Шоффара, но расположена слева (тело поджелудочной железы).
- Точка Дежардена – расположена на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной (головка поджелудочной железы).
- Точка Губергрица – аналогична точке Дежардена, но располагается слева.
- Точка Мейо-Робсона – располагается на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой реберной дуги. Сзади данная точка проецируется в левый реберно-позвоночный угол. Болезненность в этой точке характерна для воспаления хвоста поджелудочной железы.
- Точка Кача. В проекции левой прямой мышцы живота, на 5 см выше пупка.
- Точка Мале-Ги – ниже реберной дуги, вдоль наружного края левой прямой мышцы живота.
- Признак Грота – атрофия подкожной жировой клетчатки в области проекции поджелудочной железы.
- Симптом «красных капелек» – наличие красных пятнышек на коже живота, груди, спины.

Диспепсический синдром

Для него характерны гиперсаливация, отрыжка воздухом или съеденной пищей, тошнота, рвота, отвращение к жирной пище, вздутие живота, похудание, ограничение в еде и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

Панкреатогенные поносы и синдромы мальабсорбции и мальдигестии

Характерны для тяжелых и длительно существующих форм ХП с выраженным нарушени-

ем внешнесекреторной функции (когда функциональная способность поджелудочной железы равна 10% от исходной).

Поносы обусловлены нарушениями выделения ферментов поджелудочной железы и кишечного пищеварения.

Патологический состав химуса раздражает кишечник, стимулирует перистальтику и вызывает появление поноса. Характерно выделение большого количества зловонного кашицеобразного кала с жирным блеском (стеаторея) и кусочками непереваренной пищи [3, 4, 6, 7, 9, 11].

Основные причины стеатореи:

1. Деструкция ацинарных клеток поджелудочной железы и уменьшение синтеза и секреции панкреатической липазы.
2. Обструкция протоковой системы и нарушение поступления панкреатического секрета в ДПК.
3. Снижение секреции бикарбонатов протоковыми клетками железы и уменьшение рН содержимого ДПК и денатурация при этих условиях липазы.
4. Преципитация желчных кислот в связи с уменьшением рН в ДПК.

При тяжелых формах ХП развиваются симптомы мальабсорбции и мальдигестии, что приводит к снижению массы тела, сухости кожи, полигиповитаминозу, обезвоживанию, электролитным нарушениям, анемии, в кале обнаруживаются крахмал, непереваренные мышечные волокна.

Из других симптомов: невысокая лихорадка, тахикардия, артериальная гипотензия; эритематозные кожные узелки, обусловленные некрозом подкожной жировой клетчатки; хрипы в базальных отделах легких, плевральный выпот (чаще левосторонний); болезненность и ригидность при пальпации живота; ослабление кишечных шу-

мов, врач пальпирует образование в верхней части брюшной полости; признак Куллена: синее пятно в области пупка, вызванное гемоперитонеумом; признак Тернера: сине-красно-фиолетовое или зелено-коричневое окрашивание боковых частей живота, вызванное распадом гемоглобина в тканях; вздутие, метеоризм, несмотря на сильную боль, живот мягкий.

При хроническом панкреатите главный симптом – боль. Присутствуют похудание, стеаторея и другие проявления мальабсорбции. Физикальное обследование часто не дает результатов [4, 6, 7].

Боли локализуются в эпигастрии и иррадируют в левое или правое подреберье, или оба подреберья, в поясничную область; иногда боли принимают опоясывающий характер; несколько реже отмечается иррадиация в область сердца, левого надплечья, левой лопатки, в подвздошные или паховые области, в левое бедро, в область копчика или промежность.

Боли возникают через 1-3 ч после приема пищи или сразу после физической нагрузки, что связано с растяжением капсулы железы. Нередко больные отказываются от приема пищи, чтобы не вызвать приступа боли. Характерно вынужденное положение больного во время обострения панкреатита: сидя с наклоном вперед, так как в этом положении боли уменьшаются.

Часто наблюдаются такие симптомы, как повышенное слюноотделение, отрыжка, приступы тошноты, рвоты, метеоризм, урчание в животе. Стул в легких случаях нормальный, в более тяжелых случаях наблюдается склонность к поносам или чередование запоров и поносов.

При копрологическом исследовании может выявляться повышенное содержание в нем непереваренной пищи (креаторея, стеаторея). Вследствие развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и нарушения процессов переваривания, а, следовательно, и всасывания в кишечнике, развивается похудание.

Ему способствует обычно наблюдающаяся потеря аппетита, в ряде случаев – присоединение сахарного диабета [7, 8, 10].

Диагностика ХП

В отличие от больных с острым панкреатитом, сывороточные уровни амилазы и липазы могут быть не повышены. Повышение уровней билирубина и щелочной фосфатазы может указывать на холестаза вследствие воспаления ткани вокруг общего желчного протока. У многих больных нарушена толерантность к глюкозе, у некоторых повышается уровень глюкозы в крови натощак.

Классическая триада: кальциноз поджелудочной железы, стеаторея и сахарный диабет, обычно позволяет поставить диагноз хронического панкреатита и экзокринной недостаточности железы, но она определяется менее чем у 1/3 больных с ХП. В соответствии с этим часто приходится проводить инкубационный тест, например, на стимуляцию секретина, результаты которого отклоняются от нормы при утрате железой более 70% экзокринной функции.

При тяжелых формах ХП развиваются симптомы мальабсорбции и мальдигестии, что приводит к снижению массы тела, сухости кожи, полигиповитаминозу, обезвоживанию, электролитным нарушениям, анемии, в кале обнаруживаются крахмал, непереваренные мышечные волокна. Примерно у 40% больных с ХП нарушается всасывание витамина В12, корригируемое приемом ферментов поджелудочной железы. Обычно заметно усиливается выведение жиров с калом, что также может быть уменьшено после приема ферментов железы. Количество в них более 9,5% типично для панкреатогенной стеатореи. В этом случае показано проведение тестов с бентиромидом и на экскрецию с мочой D-ксилозы, так как первый при этом становится аномальным, а второй не изменяется. Снижение в сыворотке уровня трипсина свидетельствует об экзокринной недостаточности железы.

Типичным рентгенологическим признаком хронического панкреатита служит рассеянный кальциноз железы, указывающий на серьезные нарушения и исключающий необходимость проведения секретинового теста. Наиболее частой причиной кальциноза бывает алкоголь, но ею могут стать также тяжелая форма белково-калорийной недостаточности питания, гиперпаратиреоз, наследственный и посттравматический панкреатит и опухоли островных клеток.

Классическое (трансабдоминальное) УЗИ выявляет нечеткость контуров, повышение эхогенности, уменьшение или увеличение размеров железы, расширение вирсунгова протока, наличие кальцинатов, очагов некроза.

На обзорной рентгенограмме брюшной полости кальциноз поджелудочной железы выявляется в 30-60% случаев. УЗИ и КТ выявляют ложные кисты или расширение панкреатического протока. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) часто выявляет расширение основного протока поджелудочной железы (вирсунгова).

Необходимость в применении КТ и ЭРХПГ (эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии) возникает в случае невозможности визуализации каких-либо отделов ПЖ при УЗИ, при наличии объемных процессов в ПЖ [6, 7].

Ферментная терапия хронического панкреатита вне обострения

В целях предотвращения обострения хронического панкреатита, а также уменьшения явлений стеатореи в период ремиссии нужно придерживаться принципа щадящей диеты. Назначается диета № 5а по Певзнеру; употребление алкоголя, жирной, пряной, жареной пищи запрещается [2, 5].

Основным принципом медикаментозного лечения ХП с внешнесекреторной недостаточностью является длительная (пожизненная) ферментная заместительная терапия.

На данный момент полиферментная терапия – одно из актуальных направлений комплексного лечения синдрома нарушенного пищеварения. Основной группой ферментных препаратов являются лекарственные средства, созданные на основе панкреатина, основными компонентами которого являются: липаза, протеаза, амилаза.

Выбор ферментных препаратов определяется:

- 1) составом и количеством ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов;
- 2) формой выпуска препарата, обеспечивающей устойчивость к действию соляной кислоты; дающей быстрое высвобождение в двенадцатиперстной кишке;
- 3) минимумом побочных реакций и хорошей переносимостью [1, 3, 6].

Препарат «Пензим 10000» полностью соответствует вышеперечисленным критериям.

Он содержит панкреатические ферменты – амилазу, липазу и про-

теазы, которые облегчают переваривание жиров, белков и углеводов, способствуя их более полному всасыванию в тонком кишечнике. Панкреатические ферменты катализируют гидролиз жиров до моноглицеридов, глицерина и свободных жирных кислот, протеинов в пептиды и аминокислоты, крахмалов в декстрины и короткоцепочечные сахара как мальтоза и мальтриоза в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тонкого кишечника, таким образом, действуя как пищеварительные ферменты, физиологически секретируемые поджелудочной железой.

Оболочка таблетки защищает ферменты от воздействия желудочного сока, снижая их разрушение. За счет нейтральной или слабощелочной среды тонкого кишечника оболочка растворяется, высвобождая ферменты. Ферментативная активность начинается через 30-45 минут после перорального приема.

Из побочных эффектов наиболее частые – это аллергические реакции на компоненты препара-

та; диарея и дискомфорт в животе. Противопоказания к приему: аллергические реакции на любой из компонентов препарата, острый панкреатит или хронический панкреатит в фазе обострения.

Учитывая эффективность «Пензима 10000», немаловажным достоинством является также его цена. Стоимость Пензим 10000 № 30 – 3,5 долларов; 0,11 долларов за таблетку, Пензим 10000 № 60 – 6,3 долларов; 0,1 доллар за таблетку. Вышеперечисленные примеры говорят об оптимальном соотношении цены и качества препарата [3, 6].

Таким образом, основным моментом в лечении хронического панкреатита является предотвращение обострения заболевания. Для этого необходимо придерживаться диеты и применять ферментные препараты. «Пензим 10000» является оптимальным препаратом выбора из ферментосодержащих лекарственных средств, учитывая такие его достоинства, как: высокое содержание действующих веществ, кишечнорастворимая оболочка и оптимальная цена.

Список литературы:

1. Кучерявый Ю.А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // Гастроэнтерология. – Приложение Consilium medicum. – 2011; 1: 46–55.
2. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. – М.: «МИА», 2010. – 480 с.
3. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2014. – 1072 с.
4. Kleeff J., Friess H., Korc M., Buchler M.W. Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects // Ann.Ital. Chir. - 2000. - Vol. 71 (1). - P.3-10.
5. Detlefsen S. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines / S. Detlefsen, B. Spos, B. Feyrabend et al. // Mod. Pathol. – 2006. - Vol. 19, № 8. – P.1019-1026.
6. Banks P.A. The management of acute and chronic pancreatitis / P.A. Banks, D.L. Conwell, P.P. Toskes // Gastroenterol. Hepatol. (NY). – 2010. - Vol. 6, № 2, Suppl. 3. – P. 1-16
7. Di Magno E.P., Layer P., Clain L.E. Chronic pancreatitis. In: Go V.L. et al. (Eds.): The Pancreas. Biology, Pathobiology and Disease. - New York: Raven Press, 2nd Edition. - 1993. - P.665-706.
8. Buchler M., Uhl W., Maltertheiner P. Pankreaserkrankungen (Pancreatic Disease). - Karger, Basel. -1996.
9. Chase C. et al. Serum amilase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. // Amer. Surg. - 1996. - Vol. 62 (12). - P.1028-1033.
10. Di Magno E.P., Layer P., Clain L.E. Chronic pancreatitis. In: Go V.L. et al. (Eds.): The Pancreas. Biology, Pathobiology and Disease. - New York: Raven Press, 2nd Edition. - 1993. - P.665-706.
11. Banks PA. Acute and chronic pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. Ed.: M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. - 6th ed. W.B. Saunders company. - 1998.



ПЕНЗИМ® 10000



- Улучшает пищеварение
- Компенсирует недостаточность функций поджелудочной железы

2-4 таблетки на один прием пищи

В составе: **ПАНКРЕАТИН** липазы 10000 ЕД ЕФ с минимальной активностью амилазы 7500 ЕД ЕФ протеазы 375 ЕД ЕФ



Показания к применению: применяется для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Способ применения и дозы:

ПЕНЗИМ 10000 следует проглатывать целиком, запивая большим количеством жидкости, предпочтительно в середине приема пищи. Проглатывать ПЕНЗИМ 10000 целиком, так как его эффективность может уменьшаться при разжевывании, а содержащиеся в препарате ферменты при высвобождении в ротовой полости могут повредить слизистую оболочку последней.

Дозировка: взрослые и дети старше 12 лет: по 2-4 таблетки на один прием пищи (соответствует 20 000 – 40 000 ЕД ЕФ липазы). Доза препарата ПЕНЗИМ 10000 определяется в соответствии с тяжестью имеющейся недостаточности функции поджелудочной железы. Обычно рекомендуемой дозой является доза липазы 20 000 – 40 000 ЕД ЕФ на прием пищи, но может быть и повышена. Целью лечения препаратом ПЕНЗИМ 10000 является достижение или поддержание нормальной массы тела и нормализация частоты дефекаций или консистенции кала. Увеличение дозы должно проводиться только под контролем врача и с целью уменьшения выраженности симптомов (например, стеаторея, боль в желудке). Не следует превышать ежедневную дозу ферментов, составляющую 15000 - 20000 ЕД ЕФ липазы на килограмм массы тела. Не следует превышать дозу ферментов, необходимую для достаточного всасывания жиров, с учетом количества и состава пищи, особенно у пациентов с муковисцидозом. Длительность применения ПЕНЗИМ 10000 не ограничена. Она зависит от течения заболевания и определяется врачом.

Побочные действия:

Очень часто: аллергические реакции немедленного типа (такие как кожная сыпь, крапивница, чихание, слезотечение, бронхоспазм, диспноэ), реакции гиперчувствительности в желудочно-кишечном тракте: диарея, дискомфорт в животе, боль в животе, тошнота, рвота; описаны случаи образования стриктур в илеоцекальном отделе кишечника и в восходящей ободочной кишке у пациентов с муковисцидозом, получавших порошок из поджелудочной железы в высоких дозах.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, острый панкреатит или хронический панкреатит в фазе обострения. Тем не менее, эпизодический прием препарата допускается в фазе затухающего обострения при расширении диеты, если расстройства пищеварения сохраняются, лицам с наследственной непереносимостью фруктозы. Дефицитом фермента лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, обострение хронического панкреатита, детский возраст до 12 лет.

Особые указания: беременность и лактация: при беременности и кормлении грудью препарат назначают только в случае крайней необходимости, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. ПЕНЗИМ® 10000 не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.



ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. E-mail: nobel@nobel.kz
Тел: +7 (727) 399-50-50 РВХ, факс: +7 (727) 399-60-60. Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18. www.nobel.kz

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!**

УДК 616.33/.38-008-079:59.922:316.61

Исследование показателей качества жизни по данным SF-8 у пациентов с функциональными гастроинтестинальными заболеваниями



А.Э. Дорофеев, Т.Е. Куглер, А.Ю. Бутова
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Исследование качества жизни (КЖ) – весьма важный метод, который может способствовать улучшению контакта между врачом и пациентом, выявлению влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное благополучие пациента, повышению эффективности проводимой терапии и разработке реабилитационных программ. Целью работы было исследовать психосоматические особенности и КЖ больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсией (ФД). Данное исследование являлось кросс-секционным. В него были включены 80 пациентов с диагнозом ФД и 93 пациента с диагнозом СРК согласно Римским критериям III, а также группа контроля из 30 здоровых добровольцев. Проводилась оценка КЖ, связанного со здоровьем, по стандартной 4-недельной форме опросника SF-8. При сравнении показателей уровня КЖ пациентов с ФД и СРК было выявлено значительное ухудшение в сравнении с группой контроля, однако не было статистически значимых отличий между ними ($p < 0,05$).

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, SF-8.

Dorofiev A.E., Kuhler T.Ye., Butova A.Yu., Donetsk National Medical University named after M. Horvath, Ukraine
Investigation of the quality of life indicators according to SF-8 in patients with functional gastrointestinal disorders

Quality of life (QOL) – a very important method which can improve the communication between a doctor and a patient, identifying the impact of the disease on the physical, mental and social well-being of a patient, the effectiveness of the therapy and the development of rehabilitation programs. The objective of the study was to investigate the psychosomatic characteristics and QOL of patients with irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD). This study was cross-sectional. It included 80 patients with FD and 93 patients with IBS according to the Rome criteria III, as well as a control group of 30 healthy volunteers. We assessed health-related QOL by the standard 4-week form of SF-8 question-naire. When comparing the level of QOL in patients with FD and IBS, we revealed significant deterioration compared with the control group, but there were no statistically significant differences between them ($p < 0.05$).

Key words: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, SF-8.

Введение

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Пациенты с функциональной диспепсией (ФД) имеют обычную продолжительность жизни, но качество ее значительно снижается. Это сопряжено с огром-

ными расходами, которые несет здравоохранение любой страны по обследованию и лечению таких больных. Было показано, что уровень качества жизни (КЖ) у лиц с ФД ниже, чем у здоровых людей и даже больных с органическими заболеваниями ЖКТ. Степень социальной дезадаптации при ФД близка к таковой у пациентов с

бронхиальной астмой и воспалительными заболеваниями кишечника [1]. При этом ФД является одним из наиболее частых симптомов комплексов, с которыми приходится сталкиваться практическому врачу. Распространенность неисследованной диспепсии в разных странах – 7–40%, из них на долю ФД приходится 70%. Так, напри-

мер, в Швеции распространенность диспепсии составляет 25 %, в Дании – 26 %, в Великобритании – 40 %. В США на диспептические жалобы приходится около 10 % всех консультаций врачей общей практики, а на лечение тратится не менее 1 миллиарда долларов в год [2].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) из-за высокой распространенности и негативного влияния на качество жизни также представляет собой важную медицинскую проблему. По данным мировой статистики, от 30 до 50 % больных, обращающихся к гастроэнтерологу, страдают СРК [3]. В странах Европы и Северной Америки распространенность СРК оценивается в 10–15 % от общей популяции, в Азиатско-Тихоокеанском регионе она несколько выше и колеблется от 5,7 до 22,1 %. Наименее изучена распространенность СРК в странах Южной Америки и Африки, где проведено всего по одному эпидемиологическому исследованию, согласно которым этот показатель в указанных странах составляет 10,9 и 26,1 % соответственно [4, 5]. Считается, что на распространенность СРК в популяции влияют культура, уровень образования, стиль жизни, экономические условия. В отличие от многих других болезней хорошие социально-экономические условия повышают риск возникновения СРК [6].

Трудности верификации диагноза и обилие терапевтических схем, предложенных для лечения функциональных заболеваний ЖКТ, наглядно иллюстрируют недостаточное знание патогенеза данных расстройств. Установлено, что в основе развития ФД и СРК лежит взаимодействие нескольких патологических процессов – висцеральной гипералгезии и первичного нарушения моторики ЖКТ, но причины, их формирующие, мало изучены. Не исключено, что указанные патогенетические механизмы могут быть обусловлены нарушением

деятельности нейрогуморальной системы, оказывающей значимое влияние на моторику ЖКТ [1, 7]. Целый ряд исследований демонстрирует связь между содержанием серотонина, мелатонина и клинической картиной у больных ФД и СРК. Серотонинергическая система мозга участвует в регуляции общего уровня активности центральной нервной системы (ЦНС), двигательной активности, сна и памяти и в значительной степени определяет эмоциональное поведение человека [8]. Гиперпродукция серотонина является ответной и компенсаторной реакцией на активацию катехоламинами 5HT₃-рецепторов энтерохромафинных клеток, при этом отмечается усиление продукции серотонина и повышение уровня внутриклеточного кальция, что может вызвать усиление болевого синдрома со стимуляцией перистальтики и развитием висцеральной гиперчувствительности у больных СРК. Длительное наличие феномена висцеральной гиперчувствительности в сочетании с повышенной активностью серотонинергической системы ЦНС может приводить к модификации эмоционального поведения, психологического статуса пациентов с СРК, развитию у них депрессивных состояний. Сопутствующие функциональные вегетативные нарушения, аффективные и тревожные, депрессивные или ипохондрические расстройства отмечаются у 75–80 % больных СРК. Предрасполагающим фоном для развития СРК являются психосоциальные факторы, среди которых важная роль отводится субъективным, сверхзначимым для личности эмоциям, вызывающим перенапряжение вегетативной нервной системы, и нарушению их реализации в виде вербального или физического выражения переживаний [4, 9].

Большинство авторов рассматривают ФД как биопсихосоциальное заболевание, при котором психотравмирующие и стрессовые ситуации способствуют воз-

никновению нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Установлено, что почти у всех пациентов развитию заболевания или ухудшению его течения предшествует хотя бы один из жизненно значимых хронических стрессовых факторов (семейных, производственных, финансовых, жилищных и др.). У больных с ФД в анамнезе чаще отмечаются элементы физического насилия в детские годы (unhappy childhood – несчастливое детство), а также эпизоды сексуального принуждения. Таким пациентам в последующем свойственно более частое обращение за медицинской помощью. У них выявляется более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми лицами, и обнаружена взаимосвязь с данными психопатологическими нарушениями ряда диспептических симптомов [10, 11]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ФД шифруется в двух разделах: заболевания органов желудочно-кишечного тракта (K.30) и психические болезни (F45.31). Это обстоятельство позволяет определить ФД не только как соматический синдром, но и как психосоматический. В литературе обращено внимание на то, что ведение больных с ФД врачом общей практики или гастроэнтерологом без учета психосоматического компонента заболевания может не давать положительного результата в лечении [4]. Этот аспект проблемы в том числе определяет актуальность настоящего клинического исследования.

Количество исследований, посвященных качеству жизни больных с функциональными гастроинтестинальными заболеваниями при помощи опросника SF-8, пока еще малочисленно, а результаты противоречивы [4, 12]. В то же время оценка КЖ больных СРК и ФД представляется необходимой, поскольку этиология этих заболеваний неясна, а патогенез недостаточно изучен. Важность проблемы определяет-

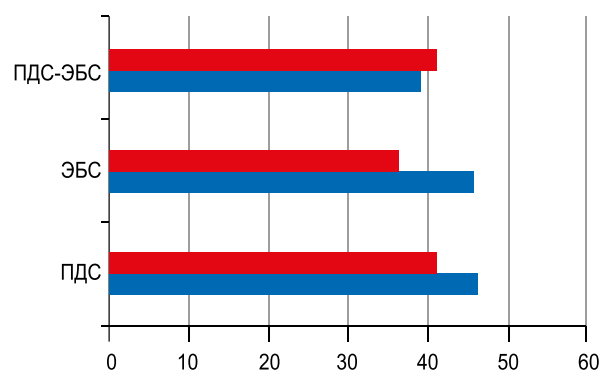
ся еще и тем обстоятельством, что при этих заболеваниях поражаются в основном лица молодого, трудоспособного возраста. Это делает проблему не только медицинской, но и социальной. Показатели КЖ таких больных становятся важным инструментом оценки тяжести течения заболевания и индикатором эффективности терапии. Исследование КЖ – весьма важный метод, который может способствовать улучшению контакта между врачом и пациентом, выявлению влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное благополучие пациента, повышению эффективности проводимой терапии и разработке реабилитационных программ.

Целью работы было исследовать психосоматические особенности и качество жизни больных функциональной патологией органов пищеварения – синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии при помощи опросника SF-8.

Задачи исследования: оценить валидность опросника SF-8 при обследовании пациентов с ФД и СРК; на основе патогенеза заболевания определить возможные факторы риска снижения уровня качества жизни; провести сравнительный анализ характера распределения по полу и возрасту, показателей уровня качества жизни у больных с различными формами ФД, СРК и группой здоровых добровольцев.

Материалы и методы

Данное исследование являлось кросс-секционным по своему дизайну. В него были включены 80 пациентов с диагнозом ФД и 93 пациента с диагнозом СРК (соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения), а также группа контроля из 30 здоровых добровольцев. При сравнении обследуемых не было выявлено статистически значимых отличий распределения по полу, возрасту, индексу массы тела, следовательно, эти группы можно считать идентичными. Диагноз ФД и СРК выставлялся согласно



	ПДС	ЭБС	ПДС-ЭБС
■ MCS	40,55	36,93	41,79
■ PCS	47,68	46,21	38,84

Рисунок 1. Качество жизни у пациентов с СРК и ФД в сравнении со здоровыми добровольцами

Римским критериям III. Инструментальные и лабораторные методики служили для исключения органической патологии в процессе дифференциальной диагностики, а также выявления клинко-патогенетических особенностей различных форм ФД и СРК.

Среди всех больных групп ФД и СРК, а также здоровых добровольцев из группы контроля проводилась общая оценка качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF-8 (стандартная 4-недельная форма). SF-8 представляет собой краткую, обобщенную, многоцелевую форму всем известного широко применяемого в клинической практике опросника SF-36. Опираясь только на один вопрос для измерения каждой из восьми шкал показателей уровня качества жизни, SF-8 – уникальный этап в развитии Short Form Quality Metric Incorporated. Опросник SF-8 доступен на 43 языках, и нами была получена соответствующая лицензия IQOLA Project для его использования в научно-исследовательских целях (лицензия № QM022617). Восемь пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал, более высокая оценка указывала на более высокий уровень КЖ. Все шкалы формировали два показателя: психический (MCS с диапазоном значений от 8,0 до 70,0) и физический (PCS с диапазоном значений от 10,0 до 67,0)

компоненты здоровья.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики (среднее значение \pm стандартное отклонение); в случае нормального закона распределения при помощи параметрических тестов (критерий Стьюдента) и в случае распределения, отличного от нормального, при помощи непараметрических тестов (W-критерий Вилкоксона). Результаты, полученные при $p < 0,05$, считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления различных вариантов синдрома ФД были сопоставлены у 30 (37,5%) мужчин и 50 (62,5%) женщин. Все больные были распределены на 3 группы в зависимости от клинического варианта ФД: эпигастральный болевой синдром (ЭБС), постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС), сочетанная функциональная диспепсия (ПДС-ЭБС). Первую группу составили 30 (37,5%) пациентов с ПДС, вторую – 12 (15,0%) пациентов с ЭБС, третью – с сочетанным вариантом ПДС-ЭБС – 38 (47,5%) пациентов. Возрастные пределы исследуемой группы больных составили 18–67 лет (в среднем $41,2 \pm 10,4$ года).

Среди 93 обследованных пациентов СРК было 63 (67,7%)

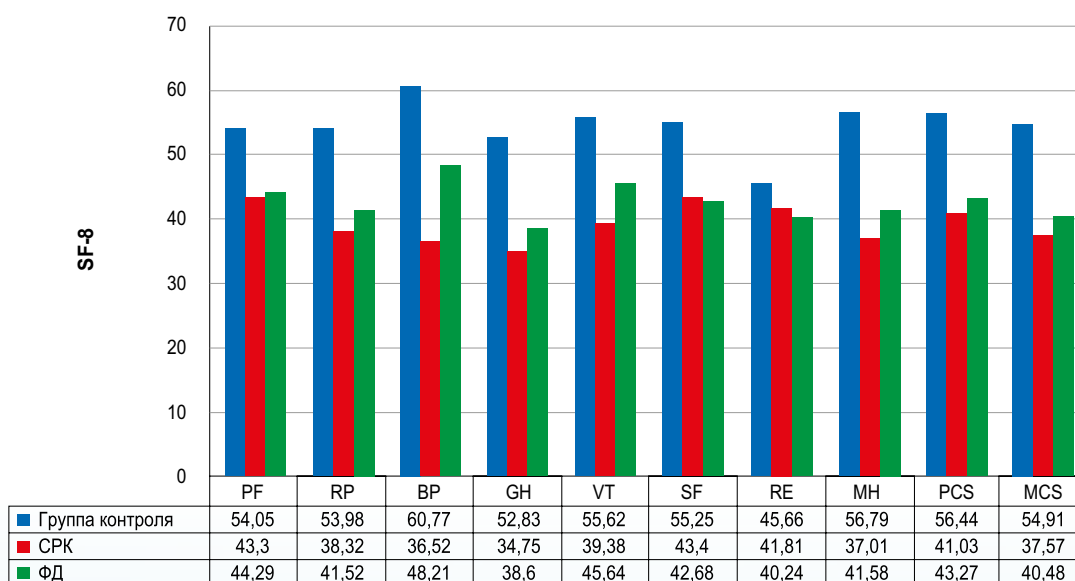


Рисунок 2. Качество жизни больных с различными клиническими формами ФД

женщины и 30 (33,3%) мужчин. По формам СРК пациенты распределились следующим образом: у 47 (50,5%) пациентов был выявлен СРК с запорами (СРК-З), у 15 (16,1%) – СРК с диареей (СРК-Д), у 7 (7,5%) пациентов наблюдалась смешанная форма СРК (СРК-С) и у 24 (25,9%) больных – недифференциро-ванная форма СРК (СРК-Н). Статистический анализ данных показал достоверные различия частоты встречаемости форм СРК по полу: у мужчин чаще преобладал СРК с диареей ($p = 0,015$), а у женщин – СРК с запором ($p = 0,03$). Возрастные пределы исследуемой группы больных СРК составили 18–57 лет, средний возраст – $(32,4 \pm 5,2)$ года.

Показатели качества жизни пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ были статистически значимо ниже показателей здоровых добровольцев по всем шкалам опросника SF-8 (рис. 1).

Так, у пациентов с ФД отмечались более низкие средние показатели физического функционирования (PF) – $(44,29 \pm 6,91)$ по сравнению с $(54,05 \pm 1,78)$ ($p < 0,001$) у здоровых добровольцев. В то же время у больных СРК данный показатель также был значительно снижен – $(43,30 \pm 5,14)$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, не отличаясь от ФД ($p = 0,08$).

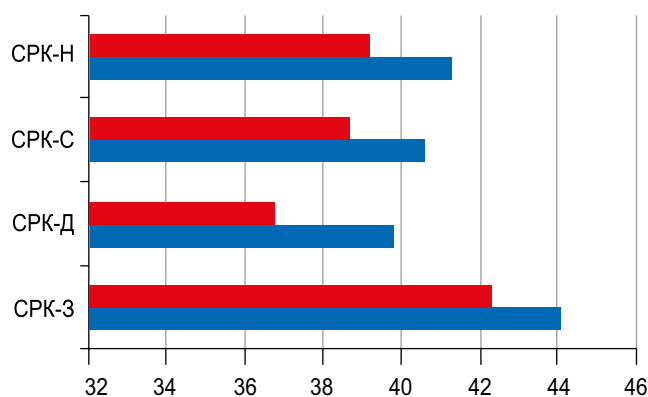
Показатели ролевого физического функционирования (RP) у пациентов с ФД также были ниже контрольных – $(41,52 \pm 7,15)$ против $(53,98 \pm 2,42)$ ($p < 0,01$). Однако наименьшее значение RP наблюдались у пациентов, страдающих СРК, – $(38,32 \pm 4,12)$ ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля. Показатели шкалы интенсивности боли (BP) общей группы больных ФД были достоверно низкими и составили $(48,21 \pm 9,55)$ по сравнению с $(60,77 \pm 1,77)$ группы контроля ($p < 0,01$), при этом их выраженность достоверно не отличалась у пациентов с СРК – $(36,52 \pm 3,30)$ ($p = 0,54$). Показатели общего состояния здоровья (GH) пациентов с ФД составили $(38,60 \pm 5,92)$ и были статистически значимо ниже ($p < 0,01$) по сравнению с $(52,83 \pm 0,83)$ группы здоровых добровольцев. Различные клинические формы СРК также демонстрировали сходно низкие показатели GH, что в целом по группе СРК составило $(34,75 \pm 6,55)$ в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Показатели жизненной активности (VT) в группе больных ФД составили $(45,64 \pm 6,55)$ и были статистически значимо ниже по сравнению с контрольными $(55,62 \pm 7,44)$ ($p < 0,01$), как и результаты, полученные в группе СРК – $(39,38 \pm 5,44)$ ($p < 0,001$). Показатели социально-

го функционирования (SF) у больных ФД были статистически значимо ($p < 0,01$) ниже контрольных и составили $(42,68 \pm 7,90)$ по сравнению с $(55,25 \pm 0,93)$ группы здоровых добровольцев. Пациенты с СРК демонстрировали сходно низкие показатели SF – $(43,40 \pm 6,23)$ балла ($p < 0,001$). Показатели ролевого эмоционального функционирования (RE) в общей группе ФД также были статистически значимо ниже и составили $(40,24 \pm 7,45)$ по сравнению с контрольными – $(45,66 \pm 0,65)$ ($p < 0,01$). Низкими показатели RE оказались и среди пациентов, страдающих СРК, – $(41,81 \pm 6,37)$ балла, при этом статистически значимой разницы между показателями групп ФД и СРК не наблюдалось ($p = 0,07$). Статистически значимо низкими у всех пациентов с ФД были и показатели шкалы психического здоровья (MH) – $(41,58 \pm 7,24)$ по сравнению с контрольными – $(56,79 \pm 2,40)$ ($p < 0,05$). Больные СРК демонстрировали сходно низкие показатели MH – $(37,01 \pm 6,69)$ ($p < 0,01$). Обобщенные показатели физического здоровья (PCS) у больных ФД составили $(43,27 \pm 8,50)$. При этом пациенты с СРК $(41,03 \pm 4,45)$ не выявили отличий по сравнению с ФД ($p = 0,10$), но были значительно ниже контроля – $(56,44 \pm 0,76)$ ($p < 0,05$). Показатели психическо-

го компонента здоровья (MCS) у больных ФД и СРК по сравнению с показателями группы контроля – ($54,91 \pm 0,98$) были статистически значимо ($p < 0,01$) ниже и составили ($40,48 \pm 8,58$) и ($37,57 \pm 6,16$) соответственно.

Анализ обобщенного показателя физического здоровья среди различных клинических вариантов ФД показал (рис. 2), что самый высокий результат наблюдался в группе постпрандиального дистресс-синдрома – ($47,68 \pm 4,73$), в группе эпигастральной боли – ($46,21 \pm 8,75$), а самый низкий результат – в группе сочетанной ФД – ($38,84 \pm 9,64$), что объясняется более тяжелым течением заболевания, учитывая совокупность болевого синдрома и постпрандиальной тяжести. При этом различие средних показателей PCS в группе ПДС и сочетанного варианта ФД являлось статистически значимым на уровне значимости ($p < 0,01$), а разница средних в группе ПДС и ЭБС не являлась статистически значимой ($p = 0,92$), так же как и при сравнении ЭБС и сочетанного варианта ($p = 0,13$). При сравнении показателей психического компонента здоровья в группах ПДС – ($41,79 \pm 8,57$), ЭБС – ($36,93 \pm 5,34$) и сочетанного варианта ПДС-ЭБС – ($40,55 \pm 8,89$) статистически значимых отличий не было выявлено ($p = 0,331$).

По результатам сравнения показателей PCS и MCS подтипов СРК (рис. 3) также не было выявлено статистически значимых отличий ($p > 0,05$). При этом самые низкие показатели физического и психического компонентов наблюдались при СРК-Д, а самые высокие – при СРК-3. При анализе различий по полу больных ФД не было выявлено статистически значимых отличий по показателю как физического компонента здоровья ($p = 0,050$), так и психического ($p = 0,314$). Однако среди женщин показатели PCS – ($41,24 \pm 7,89$) и MCS – ($39,40 \pm 8,50$) были ниже, чем среди мужчин, – ($46,64 \pm 8,66$) и ($42,27 \pm 8,69$) соответственно. Среди пациентов с СРК также не было выявлено статистически значимых



	СРК-3	СРК-Д	СРК-С	СРК-Н
■ MCS	42,3	36,8	38,7	39,2
■ PCS	44,07	39,8	40,6	41,3

Рисунок 3. Качество жизни больных с различными клиническими формами СРК

различий по полу, однако более низкие показатели PCS – ($38,24 \pm 6,89$) и MCS – ($34,40 \pm 5,50$) были у мужчин в сравнении с женщинами – ($43,24 \pm 4,69$) и ($38,10 \pm 6,50$) соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, при сравнении показателей уровня качества жизни пациентов с ФД и СРК было выявлено значительное ухудшение в сравнении с группой контроля, однако не было выявлено статистически значимых отличий между собой. При сравнении обобщенных показателей физического и психического компонентов здоровья было определено, что среди больных ФД самый низкий уровень физического здоровья наблюдается в группе сочетанной ФД, а психического – в группе ЭБС. Среди больных СРК самый низкий уровень качества жизни наблюдался в группе СРК с диареей. Статистически значимых различий по полу среди больных ФД и СРК не было выявлено.

Выводы

У всех пациентов с ФД и СРК отмечалось снижение качества жизни за счет показателей как физического здоровья, так и эмоционально-психологических составляющих. Доказано, что не только органические, но и функциональные заболевания ЖКТ приводят к снижению КЖ, затрагивают все сферы жизни пациен-

та, ограничивают повседневную деятельность, связанную с физическим здоровьем, способствуют сокращению объема выполняемой работы, ухудшению эмоционального состояния вплоть до тревожно-депрессивных расстройств, обусловленных как объективными симптомами основного заболевания, так и индивидуальными особенностями поведенческого реагирования [12]. Следовательно, при назначении индивидуализированной терапии больным ФД и СРК необходимо учитывать клико-психологические особенности больных, тяжесть течения заболевания и его влияния на качество жизни больного. Для лечения предложены многие группы препаратов, ни одна из которых, к сожалению, не является панацеей и не предотвращает рецидивов симптоматики. Это, с одной стороны, значительно снижает качество жизни пациентов и приверженность к лечению, с другой – стимулирует поиск новых подходов к терапии. Оценка КЖ пациентов в ходе динамического наблюдения является важным составляющим компонентом ведения больных, дает ценную информацию о физическом, психологическом и социальном состоянии пациента и еще раз свидетельствует о важности принципа индивидуального подхода к больному.

УРСОСАН® ФОРТЕ



• **Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи**



Международное непатентованное название
Урсодиоксихолевая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Показания к применению

- Растворение холестериновых желчных камней в желчном пузыре. Желчные камни не должны изображаться на рентгеновских снимках как тени, и их диаметр не должен превышать 15 мм. Функциональная способность желчного пузыря должна быть сохранена даже при наличии желчных камней.
- Симптоматическое лечение первичного билиарного холангита (ПБХ) при условии отсутствия декомпенсированного цирроза печени.

Детская популяция

- Гепатобиллярное нарушение при кистозном фиброзе (муковисцидозе) у детей от 6 до 18 лет.

Способ применения и дозы

УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки необходимо принимать внутрь, во время или после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Для обеспечения рекомендованной дозировки таблетку следует делить пополам, разламывая по риску.

Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза препарата составляет 10 мг/кг (до 12-15 мг/кг).

Суточную дозу препарата принимают однократно на ночь. Курс лечения от 6 до 24 месяцев в зависимости от размера и состава желчных камней. Рекомендуется проводить последующую холедистограму или УЗИ с интервалом в 6 месяцев до исчезновения желчных камней и следует проверить, не возник ли калькулез холангита.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока 2 последовательные холедистограмы и/или УЗИ с интервалом 4-12 недель не покажут отсутствие желчных камней. В случае если камни в желчном пузыре не уменьшаются в размере после 12 месяцев лечения, препарат следует отменить. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется применение препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней.

Для профилактики повторного холелитиаза после холецистэктомии назначают по 250 мг (½ таблетки) 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев.

Симптоматическое лечение первичного билиарного холангита (ПБХ) Суточная доза зависит от массы тела и колеблется от 1 ½ до 3 ½ таблеток (14 ± 2 мг УДХК на 1 кг массы тела).

В течение первых трех месяцев лечения следует распределить прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки в течение дня. При улучшении значений печеночных проб суточную дозу можно принимать один раз в день вечером.

При ПБХ УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки можно принимать в течение неограниченного периода времени.

В случае ухудшения клинических симптомов в начале лечения (усиление зуда) лечение следует продолжить, принимая по ½ таблетки УРСОСАН® ФОРТЕ ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (увеличивая суточную дозу еженедельно на ½ таблетки) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Детская популяция (6-18 лет)

Гепатобиллярное нарушение при кистозном фиброзе (муковисцидозе)

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.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к желчным кислотам или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата
- острое воспалительное заболевание желчного пузыря или желчных протоков
- непроходимость желчных протоков (непроходимость общего желчного протока или пузырного желчного протока)
- частые приступы желчных коликов
- рентгеноконтрастные облыествевые желчные камни
- нарушения окислительной способности желчного пузыря
- детский возраст до 6 лет

Детская популяция

- портопортальная, не приведшая к успешному результату, или если не был восстановлен достаточный проток желчи у детей с атрезией желчных протоков

Побочные действия

Со стороны желудочно-кишечного тракта
В клинических исследованиях на фоне лечения таблетками УРСОСАН® ФОРТЕ часто наблюдались диарея или гастрообразный стул.

Лекарственные взаимодействия

УРСОСАН® ФОРТЕ не следует назначать одновременно с холестирамином, холестиололом или антацидами, содержащими гидроксид алюминия и/или смектит (оксид алюминия), поскольку эти препараты вытесняют УДХК в кишечнике и, следовательно, подавляют его всасывание и эффективность. Принимать данные препараты следует не раньше, чем за 2 часа до, или же 2 часа после приема таблеток УРСОСАН® ФОРТЕ.

Прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки может повлиять на всасывание циклоспорина из кишечника, что требует проведения мониторинга концентрации циклоспорина в плазме крови, а при необходимости – коррекции его режима дозирования.

В отдельных случаях прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблеток может снижать всасываемость ципрофлоксацина.

Одновременное использование УРСОСАН® ФОРТЕ (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило в легкой степени к 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 нитрендиллина, что требует проведения мониторинга концентрации нитрендиллина. Не исключается необходимость увеличения дозы нитрендиллина. Имеются данные о том, что взаимодействие УДХК и данолана приводит к снижению эффекта последнего.

Эти наблюдения, могут свидетельствовать о потенциале УДХК к ингибированию цитохромных ферментов P450 3A. Однако, ингибция не наблюдалась в ходе тщательного исследования вза-

имодействия УДХК с буреонидом, известным как цитохромный субстрат P450 3A.

Некоторые лекарственные препараты, такие как эстрогены, прогестогены (пероральные контрацептивы), немеситин, клофибрат, могут увеличивать холелитиаз, оказывая тем самым противоспо-собный эффект способности урсодиоксихолевой кислоты растворить холестериновые желчные конкременты.

Особые указания

Беременность и период лактации

Данные о влиянии на рождаемость после лечения таблетками УРСОСАН® ФОРТЕ отсутствуют. Данные о применении урсодиоксихолевой кислоты у беременных пациенток отсутствуют, либо ограничены. Есть данные о наличии тератогенного действия в течение ранней фазы беременности. Применение УДХК в период беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов у плода или новорожденного (адекватных и строго контролируемых исследований применения урсодиоксихолевой кислоты у беременных женщин не проводилось). Женщины детородного возраста должны принимать препарат, только на фоне использования надежных средств контрацепции.

Рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции, или с низким содержанием эстрогенов. У пациенток, принимающих УРСОСАН® ФОРТЕ в таблетках 500 мг в целях растворения желчных камней 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 урсодиоксихолевой кислоты в молоке кормящих женщин невелика; возникновение нежелательных реакций у детей на фоне кормления грудью маловероятно.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель / Держатель регистрационного удостоверения
ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.
Телскова 377/1, Милле
140 00 Прага 4
Чешская Республика

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ПРОМ.МЕД.ЦС-КАЗ»
050070 г. Алматы, улица А.Ахсарова 21/1, к.п.1А
тел. 8(727)250-89-36,
E-mail: sekretar@prommedic.kz

PK-PC-SN-023887
от 03.01.2019 г. до 03.01.2024 г.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

Список литературы

1. Дорофеев А.Э. Функциональная диспепсия: современные представления, механизмы и тактика ведения пациентов / Дорофеев А.Э., Томаш О.В., Руденко Н.Н. // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). – 2012. – С. 407.
2. Vanheel H. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia / H. Vanheel, R. Farré // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 10. – P. 142-149. – Doi:10.1038/nrgastro.2012.255
3. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome / L.J. Brandt, W.D. Chey, A.E. Foxx-Orenstein [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104(Suppl. 1). – P. S1-S35.
4. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease / De Vries D.R., M.A. van Herwaarden, A. Baron [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2007 Aug. – Vol. 42(8). – P. 951-6.
5. World Gastroenterology Organisation Global Guideline / Quigley E., Fried M., Gwee K.A. [et al.] // Irritable bowel syndrome: a global perspective. – 2009.
6. Ohman L. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions / L. Ohman, M. Simrén // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – V. 7. – P. 163-173.
7. Jae Myung Park Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosed by Rome III Questionnaire in Korea / Jae Myung Park, Myung-Gyu Choi // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2011. – № 17(3). – P. 279-286.
8. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators / T. Piche, G. Barbara, P. Aubert [et al.] // Gut. – 2009. – V. 58. – P. 196-201.
9. Дорофеев А.Э. Синдром раздраженного кишечника – современный взгляд на проблему / Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). – 2011. – С. 358.
10. Tack J. Functional dyspepsia – symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria / J. Tack, N.J. Talley // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 10. – P. 134-14. – Doi: 10.1038/nrgastro.2013.14
11. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. [и др.] // РЖГТК. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 80-92.
12. Aro P. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population / P. Aro, N.J. Talley // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – June 2011. – Vol. 33, Is. 11. – P. 1215-1224. – Doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04640.x

Впервые опубликовано в журнале «Гастроэнтерология» 2015; ISSN 2308-2097, № 2(56) 2015

Генерализованное тревожное расстройство в практике гастроэнтеролога



Московский
клинический
научный центр

Л.Д. Фирсова

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

Распространенность генерализованного тревожного расстройства в общемедицинской практике достигает 8–10% общего числа больных, что превышает популяционные показатели. Так называемая соматическая тревога, проявляющаяся телесными симптомами, у данной категории больных нередко превалирует над собственно тревожными жалобами. В клинической картине заболевания часто (но реже по сравнению с симптомами нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем) присутствуют функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. В связи с этим впервые диагноз генерализованного тревожного расстройства может предположить гастроэнтеролог. В статье рассмотрен механизм соматизации тревоги, проанализированы клинические проявления данного заболевания, а также дифференциальный диагноз генерализованного тревожного и соматоформного расстройств.

Ключевые слова: тревога, соматические симптомы, желудочно-кишечный тракт, функциональные нарушения, диарея, запор, метеоризм

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) – состояние, характеризующееся стойкой (не менее шести месяцев) необъяснимой тревогой. Распространенность ГТР в общей популяции – 6,5%, среди пациентов общемедицинской сети – 8–10% [1].

Для понимания диагноза генерализованного тревожного расстройства рассмотрим термины «тревога», «страх», «тревожность» и определим различие между ними.

Тревога – отрицательно окрашенная эмоция, или в более выраженном варианте диффузное ощущение неопределенной угрозы, характер и время реализации которой непредсказуемы. Функция тревоги – предупреждение об опасности и включение механизма мобилизации организма для быстрого достижения адаптации в меняющихся условиях внешней среды.

Страх принципиально отличается от тревоги не только интенсивностью, но и степенью конкретности ощущения: тревога беспредметна, неясна, тогда как страх предельно конкретен и связан с психологически понятной опасностью.

Тревогу следует отличать от тревожности: тревога – состояние в на-

стоящий момент времени, тревожность – индивидуальная психическая особенность, проявляющаяся в склонности человека часто переживать сильную тревогу по незначительному поводу [2].

Все эмоции человека имеют вегетативный компонент. В случае тревоги психологическая часть эмоции только верхушка айсберга. Вегетативные корреляты тревоги не требуют доказательств, они хорошо известны: побледнеть от страха (результат спазма мелких сосудов кожи), задрожать от страха «как осиновый лист» (вследствие возникшего моторного напряжения) и т.д. Вегетативные проявления тревоги называют соматической тревогой. Ее симптомы могут преобладать в статусе пациентов с ГТР или полностью маскировать психическую составляющую тревоги. По этой причине больные не попадают в поле зрения психиатров, а получают лечение в общемедицинской сети, в том числе у гастроэнтерологов, отдавая приоритет соматическим жалобам.

Вопросы диагностики ГТР, дифференциального диагноза и подходов к лечению отражены в Методических рекомендациях Российского обще-

ства психиатров [3], а также в Сборнике инструктивно-методических материалов для врачей [4]. Кроме того, опыт клиницистов и исследователей, касающийся данного вопроса, представлен в ряде современных монографий [5–7].

Тревога – универсальная психофизиологическая реакция на стрессовое воздействие. Это чувство знакомо каждому. У здорового человека тревога является временным ощущением, связанным с угрожающей внешней ситуацией. Физиологическая тревога (иногда ее называют нормальной) психически понятна, продолжительность тревожного состояния зависит от фактора, спровоцировавшего его. Переживая тревогу, человек боится, что может причинить вред, и, как следствие, уделяет больше внимания тому, что тревожит. В результате поведение становится более разумным и эффективным. Данный вид тревоги можно назвать конструктивным, поскольку его функция – определить непроработанные участки жизненной ситуации и изменить поведение. Поэтому в некоторых ситуациях тревожиться полезно. Цель и результат физиологической тревоги – приобре-

тение жизненного опыта и усиление адаптационных возможностей организма.

При физиологической тревоге здорового человека в большей степени выражен психический компонент. Факторами, усиливающими нормальную тревогу, служат высокая степень стрессогенности психотравмирующей ситуации, недостаток информации и дефицит времени для принятия решения. Вегетативные изменения при физиологической тревоге минимальны и не приводят к нарушению адаптации.

Иначе обстоят дела с патологической тревогой, которая ощущается как беспредметное, беспочвенное беспокойство. Чаще она обусловлена внутренними причинами, а психогенный фактор в ряде случаев становится поводом, а не причиной ее появления. Даже если тревога спровоцирована внешними обстоятельствами, ее интенсивность неадекватна ситуации.

Патологическая тревога ассоциируется с длительно существующей опасностью, часто сопровождается страхом, что естественным образом готовит организм к ответу на угрозу и для «спасения» запускает многочисленные вегетативные реакции. Разнообразие и переменчивость длительных вегетативных нарушений приводят к дезадаптации и истощению ресурсов организма.

Тревога у лиц с высоким уровнем личностной тревожности занимает пограничное положение между нормальной и патологической тревогой. Сами больные считают себя эмоциональными, чувствительными, остро реагирующими на обычные жизненные проблемы, мнительными, способными преувеличивать возникающие проблемы. Даже при длительной тревоге они объясняют ее естественной реакцией на происходящее. Колебания интенсивности и длительность тревоги зависят от внешних обстоятельств, но не всегда адекватны им. В таком случае возможен переход тревоги в патологическую форму. В периоды сложных жизненных ситуаций (особенно продолжительных) могут присутствовать выраженные вегетативные дисфункции с соответствующей соматической симптоматикой.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра [8] патологическая тревога нашла отражение в

рамках нескольких диагнозов, объединенных в разделе F40–F48 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства». В разделе диагноза дифференцированы следующим образом:

- F40 – тревожно-фобические расстройства;
- F41 – другие тревожные расстройства, в частности: F41.0 – паническое расстройство, F41.1 – генерализованное тревожное расстройство, F41.2 – смешанное тревожное и депрессивное расстройство;
- F42 – обсессивно-компульсивное расстройство;
- F43 – реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации.

Устанавливая диагноз, следует иметь в виду, что разные формы тревожных расстройств в процессе клинической динамики могут переходить одна в другую.

Из упомянутых тревожных расстройств наиболее распространенным в общесоматической практике является генерализованное тревожное расстройство (F41.1).

Чтобы понять суть ГТР, процесс соматизации тревоги необходимо рассмотреть с нейрофизиологической и психологической точек зрения [9, 10]. Тревога – сигнал к опасности, на который организм отвечает каскадом изменений, приводящих его в состояние «боевой готовности». Центральное место в управлении эмоциональными реакциями на физическом уровне занимает вегетативная нервная система. Не случайно ее называют мостом между психикой и телом. Включение активной части вегетативной нервной системы (ее симпатического отдела) готовит тело к спасению, которое может быть достигнуто двумя способами – бегством и нападением. И в том и другом случае первым естественным шагом является повышение тонуса скелетных мышц. Работающие мышцы нуждаются в кислороде: учащается сердцебиение, повышается артериальное давление, углубляется дыхание. При усиленной работе особенно важен сбалансированный внутренний температурный режим. В зависимости от ситуации его регулирование связано с такими проявлениями, как жар, холодный пот или озноб. Поскольку предполагается интенсивная физическая деятельность,

все энергетические ресурсы должны быть направлены на работу скелетных мышц. Организм старается избавиться от «балласта»: гладкие мышцы полых органов резко сокращаются, приводя к позывам, опорожняющим мочевой пузырь и кишечник.

Из сказанного следует, что природа создала удивительную систему нейрофизиологических реакций, обеспечивающих биологическое выживание в случае опасности. Создавая этот шедевр, природа не могла предвидеть дальнейший ход эволюции: непосредственных внешних угроз стало несравненно меньше. Между тем реакция на угрожающую опасность осталась прежней (как у животных и первобытного человека). Организм за счет активизации вегетативных реакций готовится к бегству или ответному нападению [9, 10].

Реакция человека на опасность имеет свои особенности. В отличие от животных у человека более развита кора головного мозга. В формировании «человеческой» тревоги большую роль играет сложная интерпретация опасной ситуации, то есть то, как человек понимает опасность. Это может усилить негатив и при ошибочной трактовке еще больше усилить тревогу («накручивать себя»). В то же время высокоразвитые нервные центры коры головного мозга способны тормозить нижележащие центры, что позволяет организму смягчать проявления интенсивности тревоги и страха. Этот нейрофизиологический механизм лежит в основе эффективной психотерапии тревоги.

Диагностика тревожного расстройства связана с рядом сложностей. Одна из них – упомянутое выше преобладание в клинической картине соматовегетативных нарушений, настораживающих пациента на соматический (серьезный) диагноз. Как показывают клинические наблюдения, на приеме у врача-интерниста больные по разным причинам стараются скрыть тревожное состояние. Определенные трудности связаны и с некоторым различием между психологическим термином тревоги и тревогой, обозначающей в обычной жизни только достаточно интенсивно выраженную негативную эмоцию. В связи с этим пациенты отрицают наличие тревоги и описывают свое состояние менее тревожными словами, которые

тем не менее относятся к терминологии тревожного ряда: беспокойство по мелочам или постоянное беспокойство по поводу предполагаемых неудач, дурные предчувствия, «предожидание» опасности, плохая переносимость неопределенности, потребность в преувеличенном контроле, пугливость, раздражительность, напряженность, настороженность, ощущение взвинченности, пребывание на грани срыва, неспособность расслабиться, нарушение сна (чаще трудности засыпания, частые пробуждения, тревожные сновидения).

Проявления эмоций могут меняться, но каждая из них имеет вегетативное сопровождение. Этим объясняется общая вегетативная лабильность больных ГТР – неопределенный дискомфорт во всем теле или его отдельных частях, неприятные ощущения в животе, не достигающие уровня боли, сухость во рту, общее недомогание, ощущение «разбитости». В таком состоянии организм дезадаптирован, вегетативные реакции вступают в конфликт друг с другом, человек не способен к физическому труду.

В отличие от других жалоб слабость и снижение работоспособности практически постоянны. Тревога охватывает весь организм. Это связано с тем, что нервный импульс из симпатической системы, имеющей огромное количество связей и нервных окончаний, распространяется диффузно, по всему телу. Обязательной особенностью соматических проявлений тревоги является их полисистемный характер. Как уже отмечалось, тревога готовит организм к активному ответу на угрожающую ситуацию, задействуются скелетные мышцы, сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Это объясняет тот факт, что в клинической картине ГТР доминируют сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения. Больные обращаются к кардиологу (с жалобами на неприятные ощущения или боль в области сердца, учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, колебания артериального давления), пульмонологу (по поводу ощущения нехватки воздуха, тревожащей неравномерности дыхания, неудовлет-

воренности вдохом) или неврологу с самыми разнообразными жалобами (боль в мышцах, мышечная скованность, невозможность расслабиться, головная боль напряжения, дрожь в руках и ногах, ощущение онемения, покалывания, мурашек и т.д.).

С вегетативной нервной системой тесно связан желудочно-кишечный тракт, поэтому дисбаланс между ее симпатическим и парасимпатическим отделами не может не влиять на процесс пищеварения (хотя негативное воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы отмечается чаще). Проявлениями данных нарушений могут быть любые гастроэнтерологические симптомы: тошнота, сухость во рту, диарея или запор, боль в животе, метеоризм, нарушение аппетита. В связи с этим высокий уровень коморбидности ГТР и заболеваний желудочно-кишечного тракта не вызывает сомнений. В большей степени это касается заболеваний кишечника. По данным ряда авторов [1], около 40% больных синдромом раздраженного кишечника страдают ГТР. Частота тревоги и депрессии у больных синдромом раздраженного кишечника даже выше, чем у пациентов с объективно более тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника [11].

Полноценное гастроэнтерологическое обследование больных ГТР затруднено из-за характерного для них страха перед проведением обязательных зондовых исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия). Выходом из сложившейся ситуации может стать проведение подобных исследований с применением внутривенной седации.

Желудочно-кишечные расстройства нередко сочетаются с нарушениями в мочевыделительной системе, которые обычно проявляются частыми позывами к мочеиспусканию. Если при этом в клинической картине присутствует субфебрилитет, оба симптома могут быть ошибочно интерпретированы как признаки воспаления.

Таким образом, при установлении диагноза ГТР необходимо учитывать не только продолжительность заболевания (не менее шести месяцев), но и обязательное наличие не менее четы-

рех указанных симптомов.

Дифференциальная диагностика ГТР и соматоформного расстройства весьма затруднительна из-за сходства клинических проявлений этих заболеваний. При тревожном расстройстве в большей степени обращает на себя внимание эмоциональная (психическая) составляющая, тогда как при соматоформном расстройстве – телесные проявления. «Зачатки» соматоформного расстройства проявляются в детстве (трудности пробуждения от сна, капризы при резких переменах погоды, укачивание в транспорте) и в переходном возрасте, характеризующемся повышенными требованиями к адаптации. ГТР часто предшествует стрессовая ситуация, которая не является причиной, но способствует возникновению симптоматики. При ГТР ярче, чем при соматоформном расстройстве, проявляются разнообразные двигательные нарушения, которые неизбежно возникают при невозможности реализации телесного ответа в виде борьбы.

Когнитивные особенности (нарушение концентрации внимания, многословие, непоследовательность изложения, склонность к детализации жалоб) пациентов, охваченных тревогой, затрудняют диалог с врачом. Больше, чем жалобы больного, может дать наблюдение за невербальными признаками тревоги. Речь идет о чрезмерной подвижности, неусидчивости, беспокойных руках и ногах, потребности менять положение тела, сидении на краешке стула, вздрагивании при посторонних звуках, стремлении увеличить дистанцию с собеседником или спрятаться за физическим барьером (закрытая поза, скрещенные руки и ноги, сумка на коленях), избегании взгляда, отрывистой (иногда слишком громкой) речи, усиленной жестикуляции.

Гастроэнтеролог не должен фокусироваться только на нарушениях в работе органов пищеварения (особенно при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта). Необходимо оценивать ситуацию с точки зрения общей клинической картины заболевания. При таком подходе частота выявления ГТР может значительно возрасти.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 2020, Т. 16, № 1, С. 80–83.

Роль пробиотических штаммов *Bacillus Clausii* в антихеликобактерной терапии



Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, Т.Л. Можина, профессор, А.Н. Черняк, к.м.н.
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Многочисленные исследования, проведенные с момента открытия микроорганизма *Helicobacter pylori*, продемонстрировали высокую распространенность хеликобактерной инфекции во всем мире (около 60% населения земного шара инфицировано этой бактерией), доказали связь между инфицированностью хеликобактериями и развитием функциональной диспепсии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического атрофического гастрита, аденокарциномы желудка, MALT-лимфомы. Группой международных экспертов-гастроэнтерологов были разработаны стандарты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (Маастрихтский консенсус III, 2005).

Существующие терапевтические схемы, применяемые для эрадикации *Helicobacter pylori*, основаны на сочетанном применении нескольких антибиотиков и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Одновременное назначение нескольких антибактериальных препаратов не может не повлиять на микробиоценоз тонкого и толстого кишечника. Выраженность побочных явлений вследствие проводимой антибиотикотерапии (диарея, тошнота, рвота, вздутие кишечника, нарушение вкусовых ощущений) регистрируется в 18,2% случаев и часто приводит к досрочному прекращению приема антибактериальных препаратов, что обуславливает неудачную эрадикацию *Helicobacter pylori*. Оптимизация лечебных схем должна, с одной стороны, обеспечивать достижение высокого процента эрадикации хеликобактерий, с другой – способствовать сохранению нормального состояния микрофлоры толстого кишечника. Одним из перспективных направлений по предупреждению развития антибиотик-ассоциированных нарушений со стороны кишечной микрофлоры и повышения приверженности пациентов

к антихеликобактерной терапии является применение пробиотических препаратов.

Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ) по применению пробиотиков и пребиотиков Probiotics and prebiotics, 2008 [1], а также данные мета-анализа 14 рандомизированных исследований [2] отмечают, что дополнительное назначение пробиотиков к стандартной схеме эрадикации *H.pylori* способствует нивелированию побочных эффектов антибиотикотерапии и улучшает приверженность пациентов к проводимому лечению.

Но, как известно, эффект от назначения пробиотических препаратов может существенно снижаться на фоне комбинированной терапии с использованием антибактериальных лекарственных средств. Именно поэтому в клинической практике желательнее использовать пробиотические штаммы, устойчивые к воздействию антибиотиков.

Среди существующих пробиотиков наше внимание привлек препарат споры *Bacillus Clausii* (Sanofi-Aventis), содержащий антибиотикорезистентные штаммы *Bacillus clausii*. В состав препарата

входит четыре антибиотикорезистентных штамма *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN). Штаммам *Bacillus clausii* было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, который позволяет им сохранять все свои пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами (табл. 1).

Кроме уже указанных антибактериальных препаратов, штаммы *Bacillus clausii* обладают резистентностью к тиамфениколу, линкомицину, изониазиду, цикloserину, налидиксовой и пипемидиновой кислотам [3]. В то же время *Bacillus clausii* к карбапенемам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам, гликопептидам, оксазолидинонам, стрептограммам [4].

Появление на фармацевтическом рынке Украины пробиотика, содержащего антибиотикорезистентные штаммы *Bacillus clausii*, сопровождалось опасением, что широкое клиническое применение препарата может привести к передаче гена антибиотикорезистентности патогенным микроорганизмам.

Таблица 1. Спектр антибиотикорезистентности *Bacillus clausii* в составе препарата споры *Bacillus Clausii*

Название группы антибиотиков	Количество штаммов в препарате, резистентных данному антибиотику
Пенициллины	4/4
Цефалоспорины	4/4
Аминогликозиды (канамицин, тобрамицин, амикацин)	¼ (SIN)
Макролиды	4/4
Тетрациклины	¼ (T)
Хлорамфеникол	4/4
Рифампицин	¼ (NR)

Известно, что приобретенная антибиотикорезистентность может возникать вследствие двух различных механизмов: мутаций в конституциональных генах (в этом случае передача гена резистентности не происходит) и приобретения экзогенных детерминант резистентности от других микроорганизмов путем горизонтального (латерального) переноса генов (в этом случае возможна дальнейшая передача гена). В ходе лабораторных исследований штамма *Bacillus clausii* SIN все попытки передать ген резистентности таким микроорганизмам, как *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, которые являются представителями нормальной кишечной микрофлоры, или *Bacillus subtilis*, являющемуся филогенетически родственным видом, оказались неудачными. В настоящее время считается, что риск переноса гена антибиотикорезистентности от штаммов *Bacillus clausii* к другим микроорганизмам является минимальным [4].

Кроме устойчивости к влиянию антибактериальных препаратов, споры *Bacillus clausii* высокорезистентны к воздействию химических и физических факторов, поэтому легко преодолевают барьер желудочного сока, желчи и попадают в тонкий кишечник, где трансформируются в метаболически активные формы [3, 5]. В тонком кишечнике вегетативные формы *Bacillus clausii* могут фиксироваться к энтероцитам,

заселять слизистую кишечника и оказывать опосредованное влияние на выраженность воспалительной реакции, процессы апоптоза, клеточного роста и дифференциации, трансдукции и транскрипции [6]. Также штаммы *Bacillus clausii* принимают активное участие в синтезе ряда витаминов, в частности витаминов группы В [3].

Вегетативные формы *Bacillus clausii* способны индуцировать активность синтетазы NOS II, усиливать синтез интерферона-γ, стимулировать пролиферацию CD4 T-клеток [7]. В настоящее время рассматривается возможность применения *Bacillus clausii* в качестве транспортного средства для пероральных вакцин [7].

Кроме того, все штаммы *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN), входящие в состав препарата споры *Bacillus Clausii*, обладают способностью продуцировать субстанции, обладающие антимикробными свойствами в отношении некоторых грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*, а также ротавирусов [7]. Однако ни один из пробиотических штаммов *Bacillus clausii* не обладает активностью в отношении грамотрицательных бактерий, грибов.

В некоторых экспериментальных исследованиях *in vitro* показано отсутствие антигенотоксичности у штаммов *Bacillus clausii* [8]. Результаты исследования свидетельствуют, что пробиоти-

ческие препараты, содержащие штаммы *Bacillus clausii*, могут быть использованы в клинической практике для достижения неспецифического антигенного и антитоксического эффектов [3, 8] при поражении желудочно-кишечного тракта.

В ходе клинических исследований пробиотика споры *Bacillus Clausii* (Sanofi-Aventis), содержащего *Bacillus clausii*, была доказана эффективность препарата в профилактике диарейного синдрома, обусловленного применением антибиотиков, в лечении нарушений микрофлоры кишечника при проведении эрадикационной терапии *H.pylori* [9].

С момента начала успешного клинического использования препарата в мировой практике (середина 60-х годов XX в.) до настоящего времени данных о возникновении побочных действий вследствие применения *Bacillus clausii* не поступало [3]. Одной из вероятных причин хорошей переносимости препарата может быть отсутствие каких-либо балластных веществ, стабилизаторов и консервантов в составе лекарственного средства. Единственным вспомогательным веществом в спорах *Bacillus Clausii*, является высокоочищенная вода.

Часто при проведении антихеликобактерной терапии используют пробиотические препараты, содержащие штаммы *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii* или комбинации различных штаммов. Согласно данным некоторых исследований [1], добавление указанных пробиотиков улучшало переносимость эрадикационных терапевтических схем, но не оказывало значительного влияния на приверженность пациентов к проводимому лечению.

Экспериментальные и клинические данные показывают, что *Bacillus clausii* не только предупреждает развитие антибиотик-ассоциированной диареи, повышают приверженность к лечению, но и увеличивают

эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* [1]. Данный постулат базируется на данных рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (E. Nista, 2004) [9]. Именно в этом исследовании впервые была убедительно показана более низкая вероятность развития тошноты, рвоты, диареи, абдоминальной боли у пациентов, дополнительно получавших споры *Bacillus Clausii* в составе схемы эрадикационной терапии.

Споры *Bacillus Clausii* являются новым препаратом для фармацевтического рынка Украины, что обуславливает актуальность проведения данного исследования.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности пробиотического препарата споры *Bacillus Clausii* в предупреждении возникновения побочных эффектов на фоне проводимой антихеликобактерной терапии, сохранении видового состава микрофлоры толстого кишечника во время и после окончания эрадикационной терапии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники ДУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков. В исследование были последовательно включены 57 пациентов, у которых в ходе обследования была диагностирована пептическая язва двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

В исследование включали лиц обоих полов в возрасте от 18 до 55 лет, страдавших неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori*.

Критерии исключения из исследования:

- неудачная эрадикация *Helicobacter pylori* в анамнезе болезни;
- осложненное течение язвен-

ной болезни (кровотечение, стеноз, перфорация, малигнизация) или перенесенное оперативное вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта;

- тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе психические расстройства;
- беременность и кормление грудью;
- недавнее (менее 3 месяцев назад) применение антибактериальных препаратов, соединений висмута, ингибиторов протонной помпы, ингибиторов H_2 -рецепторов, слабительных и антидиарейных препаратов, пробиотиков;
- злоупотребление алкоголем или наркотиками.

Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз пептической язвы двенадцатиперстной кишки устанавливали на основании данных верхней эндоскопии желудочно-кишечного тракта с использованием видеоэзофагогастродуоденоскопа Olympus (Япония), которую проводили в соответствии с общепринятой методикой. Инфицированность *Helicobacter pylori* диагностировали на основании результатов быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптата.

Бактериологическое исследование микрофлоры толстого кишечника проводили в динамике терапии: до начала эрадикационной терапии и через 28 дней от момента начала терапии. Изучение микробиоты толстого кишечника проводили при помощи посева кала на дисбиоз в соответствии с действующими методическими рекомендациями. Кал гомогенизировали в физиологическом растворе и готовили ряд последовательных десятикратных разведений 10^3 , 10^5 , 10^7 , 10^8 , 10^9 . Посевы культивировали при температуре 37°C . Идентификацию энтеробактерий и неферментирующих

грамотрицательных микроорганизмов проводили после микроскопии колоний и определения цитохромоксидазной активности. Оценку степени нарушения микробного состава в толстом кишечнике (кроме идентификации культур) проводили при помощи количественного учета с перерасчетом на 1 г фекалий. С этой целью подсчитывали количество выросших колоний на чашках, рост в жидких и полужидких питательных средах, количество посеянных фекалий и степень их разведения.

Нарушения видового и комплексного состава микрофлоры толстого кишечника оценивали в зависимости от выраженности и степени этих изменений:

- 1-ю степень дисбиоза диагностировали при условии уменьшения количества бифидобактерий менее 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ);
- 2-ю степень дисбиоза устанавливали при условии изолированных изменений количественного и качественного состава кишечных палочек в комплексе с уменьшением количества бифидобактерий менее 10^7 КОЕ;
- 3-ю степень – при появлении условно-патогенной флоры более 10^4 КОЕ в комплексе с уменьшением количества бифидобактерий менее 10^7 КОЕ и/или изменением количественного и качественного состава кишечной палочки.

Эрадикацию *Helicobacter pylori* проводили в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса III (2005); пробиотический препарат назначали, опираясь на рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологов по использованию пробиотиков [1, 10].

Для проведения исследования пациенты были распределены на две группы: основная группа состояла из 31 пациента, которые были отобраны для получения трехкомпонентной

терапии, основанной на применении кларитромицина 500 мг два раза в день, амоксициллина 1000 мг два раза в день, рабепразола 20 мг два раза в день в течение 7 дней и пробиотического препарата споры *Bacillus Clausii* – один флакон три раза в день (каждый флакон содержит 2×10^9 спор *Bacillus clausii*) на протяжении 21 дня с момента начала антихеликобактерной терапии; контрольная группа в составе 26 пациентов, которые были отобраны для проведения антихеликобактерной терапии в соответствии со стандартной схемой эрадикационной терапии на протяжении 7 дней без дополнительного назначения препарата споры *Bacillus Clausii*.

Эффективность проводимой терапии оценивали через 28 дней от момента начала терапии с использованием следующих параметров:

- субъективная оценка ощущений пациентом;
- оценка эрадикации *Helicobacter pylori* (по данным stool-теста);
- оценка микробного спектра фекалий (признаками нормализации микробиоценоза толстого кишечника считали отсутствие патогенной и условно-патогенной флоры, восстановление качественно-количественных взаимоотношений микрофлоры).

Полученные в ходе работы данные обрабатывали при помощи методов вариационной статистики. Полученные данные считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$ [11]. Все данные представлены в виде $M \pm m$, где M – медиана, m – стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, как в основной, так и в контрольной группе, завершили исследование по протоколу. Досрочного выхода из исследования зафиксировано не было.

Основная и контрольная группы были демографически сопоставимы – существенных различий в отношении возраста и гендерной структуры обследованных пациентов между указанными группами не выявлено (табл. 2).

При анализе исходных данных выявлено, что в клинической картине заболевания доминировали болевая и диспептический синдромы. Синдром эпигастральной боли зафиксирован у 93,5 и 92,3% больных основной и контрольной групп соответственно. Наиболее часто отмечались умеренные боли в эпигастрии и пилорoduodenальной зоне, возникающие натошак и в ночное время. Практически

у всех обследованных пациентов имел место диспептический синдром – у 96,8 и 92,3% больных основной и контрольной групп соответственно. Наиболее часто больные жаловались на изжогу, отрыжку воздухом, несколько реже – на метеоризм и тошноту.

В динамике наблюдения у всех пациентов была отмечена положительная клиническая динамика симптомов, при этом у больных основной группы, получавших споры *Bacillus Clausii*, купирование диспептического синдрома регистрировали в более ранние сроки, в то время как нивелирование абдоминально-болевого синдрома не имело достоверных различий по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Проведенное исследование микробиоценоза толстого кишечника до начала антихеликобактерной терапии продемонстрировало, что у 48 больных (83,9%) основной и 22 пациентов (84,6%) контрольной группы имели место нарушения микробиоты разной степени выраженности. Только 9 больных (5 пациентов (16,1%) основной и 4 пациента (15,4%) контрольной группы) не имели нарушений в составе микрофлоры кишечника, т.е. у них диагностировали зубиоз.

Выявленные нарушения состава микрофлоры толстого

Таблица 2. Демографические характеристики обследованных групп

Демографические данные	Основная группа n = 31	Контрольная группа, n = 26
Мужчины, n (%)	19 (61,3)	15 (57,7)
Женщины, n (%)	12 (38,7)	11 (42,3)
Возраст, лет	43,2 ± 10,7	41,7 ± 10,8

Таблица 3. Сроки купирования основных клинических синдромов

Группы пациентов	Срок купирования синдрома (дни)	
	абдоминально-болевого	диспептического
Основная, n = 31	2 ± 0,28	6 ± 0,59
Контрольная, n = 26	3 ± 0,45	10 ± 1,11

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с основной группой

Таблица 4. Показатели бактериологического анализа кала у пациентов основной группы в динамике наблюдения

Состав микробиоты толстого кишечника		До начала терапии	После лечения
<i>E.coli</i>	общее число, *10 ⁶ КОЕ/г	5,6 ± 0,2	5,4 ± 0,7
	слабая ферментативная активность, *10 ⁶ КОЕ/г	3,2 ± 1,6	3,1 ± 0,9
	лактозонегативные, *10 ⁶ КОЕ/г	2,1 ± 1,5	2,0 ± 0,9
	гемолизирующие, *10 ³ КОЕ/г	0,3 ± 0,01	-
<i>Bifidobacteria</i> , *10 ⁷ КОЕ/г		4,7 ± 1,3	6,9 ± 2,8
<i>Lactobacteria</i> , *10 ⁶ КОЕ/г		2,5 ± 0,7	3,6 ± 0,8
<i>Staphylococcus</i>	Золотистый >10 ⁴ КОЕ/г	2,0 ± 0,9	-
	эпидермальный	2,7 ± 0,7	-
	гемолизирующий	1,4 ± 0,3	-

Примечание: * – p = 0,05 по сравнению с данными до начала терапии

Таблица 5. Показатели бактериологического анализа кала у пациентов контрольной группы в динамике наблюдения

Состав микробиоты толстого кишечника		До начала терапии	После лечения
<i>E.coli</i>	Общее число, *10 ⁶ КОЕ/г	6,2 ± 0,5	5,9 ± 0,1
	слабая ферментативная активность, *10 ⁶ КОЕ/г	4,2 ± 0,9	3,0 ± 0,7
	лактозонегативные, *10 ⁶ КОЕ/г	2,8 ± 0,6	2,4 ± 0,2
	гемолизирующие, *10 ³ КОЕ/г	0,3 ± 0,01	-
<i>Bifidobacteria</i> , *10 ⁷ КОЕ/г		4,2 ± 1,2	5,8 ± 1,1
<i>Lactobacteria</i> , *10 ⁶ КОЕ/г		2,1 ± 0,4	3,1 ± 0,3
<i>Staphylococcus</i>	золотистый >10 ⁴ КОЕ/г	1,9 ± 0,2	-
	эпидермальный	2,2 ± 0,3	-
	гемолизирующий	1,5 ± 0,8	-

Примечание: * – p = 0,05 по сравнению с данными до начала терапии

кишечника характеризовались уменьшением или увеличением количества нормальных представителей микрофлоры кишечника, а также увеличением количества условно-патогенной флоры, патогенная микрофлора выделена не была (табл. 4, 5).

До начала эрадикационной терапии дисбиоз 1-й степени диагностирован у 19 больных (61,3%) основной и 16 больных (61,5%) контрольной группы, 2-й степени – у 10 (32,6%) и 8 (30,8%) больных основной и контрольной группы, 3-й степени – у 1 (3,2%) и 0 (0%) пациентов основной и контрольной групп соответственно (рис. 1, 2). Можно предположить, что выявленные нарушения микро-

биоценоза толстого кишечника у пациентов обеих групп до начала эрадикационной терапии являются следствием персистенции хеликобактерной инфекции.

Исследование микробиоты толстого кишечника через 28 дней после начала антихеликобактерной терапии продемонстрировало нормализацию состава микрофлоры толстого кишечника у пациентов обеих групп, при этом число лиц с эубиозом было несколько выше в основной группе.

На момент окончания исследования у 22 (70,9%) пациентов, получавших споры *Vacillus Clausii*, было отмечено нивелирование начальных нарушений

микробиоценоза с восстановлением эубиоза.

Прием пробиотического препарата сопровождался изменением структуры тяжести дисбиоза: отсутствием больных с дисбиозом 3-й степени, уменьшением числа больных с дисбиозом 2-й степени (p = 0,05) и увеличением количества больных с дисбиозом 1-й степени (p < 0,05) (рис. 1). Данным изменениям сопутствовало возрастание количества пациентов с нормальным содержанием общего числа кишечной палочки, бифидобактерий, снижением количества кишечной палочки с измененными свойствами, эпидермального стафилококка, исчезновением золотистого и

гемолитического стафилококков (табл. 5).

Антихеликобактерная терапия в контрольной группе также сопровождалась увеличением числа пациентов с эубиозом ($p < 0,05$) и дисбиозом 1-й степени ($p > 0,05$), уменьшением количества больных с дисбиозом 2-й степени ($p = 0,06$), однако данные изменения не имели достоверных значений (рис. 2).

При проведении сравнительного анализа выраженности дисбиоза между основной и контрольной группами была зафиксирована более высокая частота достижения эубиоза у лиц, получавших споры *Bacillus Clausii* в ходе проводимой терапии (70,9%) ($p = 0,05$), по сравнению с контрольной группой (42,3%). При сравнении количества пациентов с дисбиозом кишечника 1-й степени была отмечена тенденция к появлению достоверных различий у пациентов, дополнительно получавших споры *Bacillus Clausii* (38,7% больных основной группы, 50,0% больных контрольной группы), т.е. у больных, принимавших только стандартную антихеликобактерную терапию, более часто наблюдали развитие дисбиоза 1-й степени. Достоверных различий между формированием дисбиоза 2-й степени у пациентов основной и контрольной групп в ходе антихеликобактерной терапии зафиксировано не было ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа состава микрофлоры толстого кишечника до начала и после завершения антихеликобактерной терапии в основной и контрольной группах было установлено, что дополнительный прием пробиотика споры *Bacillus Clausii* не сопровождался достоверным увеличением общего количества *E.coli* ($p = 0,08$), однако способствовал уменьшению числа пациентов, у которых в фекалиях обнаруживались лактозонегативные *E.coli* и *E.coli* со слабо выраженными ферментативными свойствами

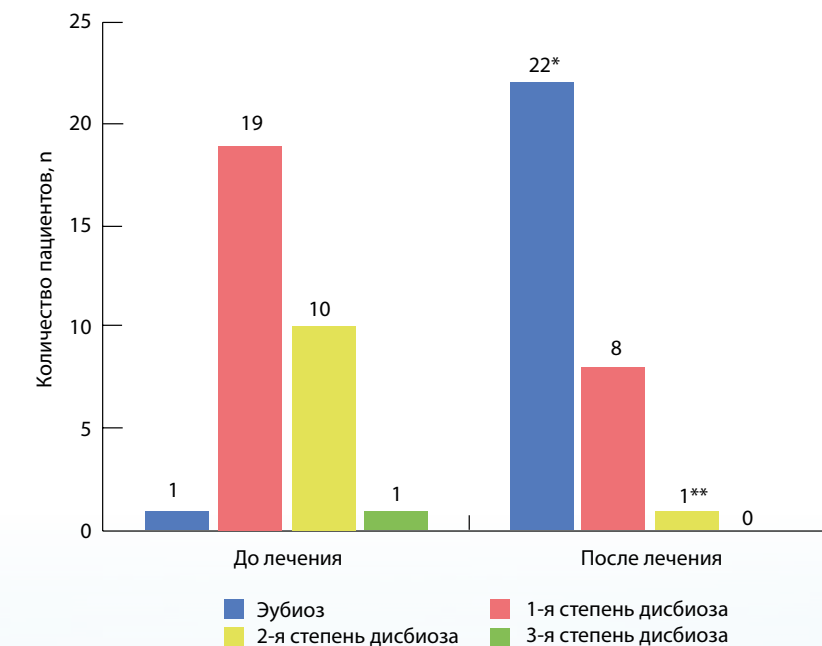


Рисунок 1. Динамика показателей бактериологического анализа кала у пациентов основной группы

Примечания * – $p < 0,05$ по сравнению с данными до начала терапии; ** – $p = 0,05$ по сравнению с данными до начала терапии

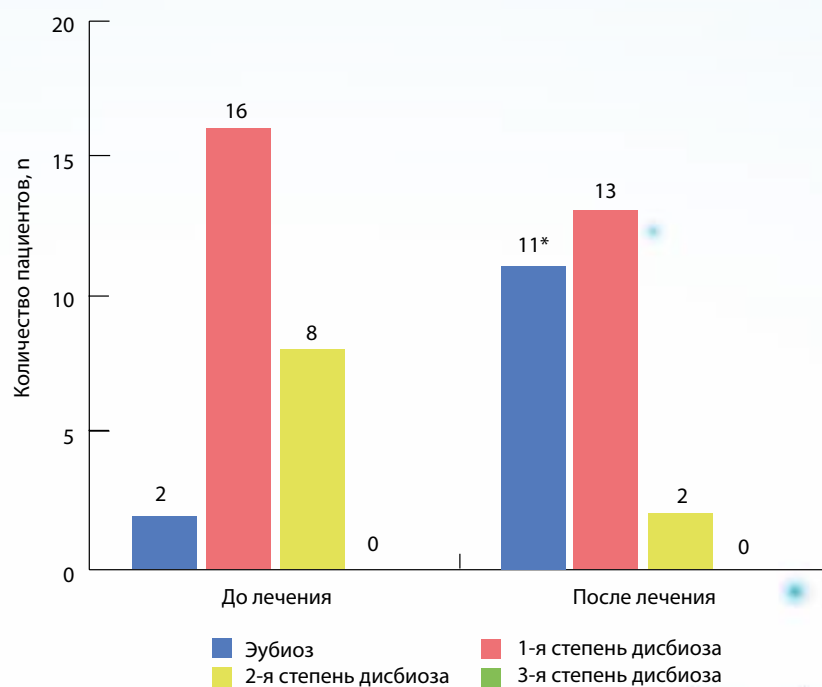


Рисунок 2. Динамика показателей бактериологического анализа кала у пациентов контрольной группы

Примечания * – $p < 0,05$ по сравнению с данными до начала терапии;

и гемолитической активностью (табл. 4). Назначение спор *Bacillus Clausii* больным основной группы не оказало достоверного влияния на содержание бифидо- и лактобактерий ($p < 0,05$).

Антихеликобактерная терапия в контрольной группе достоверно

не влияла на состав микрофлоры толстого кишечника (табл. 5).

Успешная эрадикация хеликобактерной инфекции была достигнута у 28 (90,3 ± 6,71%) пациентов основной группы и у 23 (88,4 ± 8,77%) пациентов группы контроля. Данные, приведенные

выше, свидетельствуют о некотором повышении эрадикационной активности антихеликобактерной терапии при дополнительном назначении спор *Bacillus Clausii*. Вместе с тем ограниченное количество пациентов, дополнительно принимавших препарат споры *Bacillus Clausii*, не позволяет дать окончательную оценку полученным данным, хотя результат является обнадеживающим и открывает перспективы для дальнейших исследований в этом направлении.

Проводимая терапия не сопровождалась развитием значительных побочных эффектов препаратов в обеих группах, хотя 1 пациент (3,2%) основной группы и 2 больных (7,7%) контрольной группы отмечали послабление стула, 3 больных (11,5%) контрольной группы жаловались на вздутие живота и дискомфорт в эпигастрии, которые не беспокоили их до начала антихеликобактерной терапии. Все пациенты основной группы, получавшие дополнительно споры *Bacillus Clausii*, расценивали свое состояние во время терапии как удовлетворительное, в то время как больные, не принимавшие пробиотик, оценивали свое само-

чувствие как удовлетворительное в 61,5% случаев, неудовлетворительное – в 30,8% случаев и как крайне неудовлетворительное – в 7,7% случаев.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что схема эрадикационной терапии, которая предусматривает дополнительное назначение спор *Bacillus Clausii* при проведении антихеликобактерной терапии, способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания, активному восстановлению микробиоценоза толстого кишечника (снижению числа условно-патогенных микроорганизмов и повышению числа бифидо- и лактобактерий), что сопровождается повышением эрадикационной активности лечения на фоне хорошей переносимости фармакотерапии.

Полученные данные позволяют рассматривать пробиотический препарат споры *Bacillus Clausii*, содержащий штаммы *Bacillus clausii*, как перспективное лекарственное средство в качестве дополнения стандартной схемы антихеликобактерной терапии при лечении пептических язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Выводы

1. Дополнительное назначение препарата споры *Bacillus Clausii* в составе стандартной антихеликобактерной терапии способствует достоверно более быстрому купированию диспептического синдрома и восстановлению качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника.
2. Назначение препарата споры *Bacillus Clausii* может быть рекомендовано при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* с целью предупреждения развития нарушений микрофлоры толстого кишечника.
3. Уровень эрадикации *Helicobacter pylori* при применении пробиотика споры *Bacillus Clausii* является удовлетворительным и составляет 90,3%.
4. Пробиотическая терапия с использованием препарата споры *Bacillus Clausii* хорошо переносится пациентами и не сопровождается возникновением побочных эффектов.

Психобиотики: бактериальная манипуляция кишечником и мозгом

Экспериментальное подтверждение влияния про- и пребиотиков на мозг. Психобиотики включают полезные бактерии (пробиотики) и факторы, поддерживающие жизнь бактерий (пребиотики), которые в комплексе влияют на взаимоотношения бактерий и мозга.

Психобиотики оказывают анксиолитическое и антидепрессивное действие, характеризующееся изменениями эмоциональных, когнитивных, системных и нервных показателей. Бактериально-мозговые каналы связи, через которые психобиотики оказывают воздействие, включают кишечную нервную систему и иммунную систему.

Микробиом кишечника включает все микроорганизмы и их

геномы, населяющие кишечный тракт. Одно из исследований показало, что мыши, выращенные в стерильной среде и, следовательно, испытывающие недостаток местных бактерий, демонстрировали чрезмерные физиологические реакции на стресс по сравнению с нормальным контролем. Аномальные реакции были обратимыми после пробиотической бактериальной реколонизации.

Это открытие выявило причастность микробиома к развитию оси гипоталамус – гипофиз – надпочечник. С тех пор выявлено, что кишечные бактерии участвуют в регуляции разнообразных и важных физиологических процессов, включая иммуномодуляцию, ожирение и энергетический баланс, а также электрофизиологическую активность кишечной нервной системы.

Таблица. Эффекты психобиотиков в моделях органической патологии грызунов

№	Патология	Индукция	Психобиотики	Эффект
1	Болезнь Альцгеймера	β_{1-42} -Амилоид-индуцированная нейротоксичность	Пребиотик, олигосахарид хитозана	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Когнитивная функция (водный лабиринт Морриса) ↓ Провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1β)
2	Боковой амиотрофический склероз	Высокий уровень мутантного человеческого гена SOD1G93A	Пребиотик, галактоолигосахариды	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Гибель моторных нейронов ↓ Мышечная атрофия ↑ Фолаты сыворотки ↑ Витамин B12 ↑ Гомоцистеин
3	Расстройство аутистического спектра	Материнская иммунная активация	Пробиотик, <i>Bacteroides fragilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Кишечная проницаемость ↓ Провоспалительные цитокины (ИЛ-6) ↓ Тревожность (тест в открытом поле) ↑ Общение ↑ Сенсомоторное стробирование (подавление испуга)
4	Бактериальная инфекция	Колит, вызванный <i>Citrobacter rodentium</i>	Пробиотики: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Бактериальная функция кишечника ↓ Смерть, вызванная инфекцией ↓ Потеря массы тела, вызванная инфекцией ↓ Транскрипция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α и ИФ-γ, ИЛ-17) ↑ Транскрипция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), нормализация микробиома
5	Сахарный диабет	Инъекция стрептозотоцина	Пробиотики, <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i> + <i>Lactobacillus fermentum</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Глюкоза ↓ Гипергликемия

6	Гипераммониемия	Инъекция ацетата аммония	Пробиотик <i>Lactobacillus helveticus</i>	↓ Индуцируемый мозгом синтез оксида азота, простагландина E2 и ИЛ-1β ↓ Аномальный метаболизм серотонина ↓ Тревожность ↑ Когнитивная функция (водный лабиринт Морриса)
7	Тревога и депрессия	Модель отлучения от матери	Пробиотик <i>Bifidobacterium infantis</i>	↑ Результаты теста принудительного плавания, ↓ провоспалительного цитокина ИЛ-6, ↑ норадр
8	Поствоспалительная тревога	Липополисахаридная инъекция	Пребиотик Vimuno, галактоолигосахариды	↓ ИЛ-1β ↓ Кортикальные 5-HT _{2A} -рецепторы

Экспериментальное подтверждение влияния психобиотиков

В рандомизированном двойном слепом исследовании здоровые люди (n=55) потребляли либо смесь пробиотиков (*Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum*), либо плацебо в течение 30 дней. Относительно плацебо, у участников, получавших пробиотик, наблюдалось значительное снижение негативных эмоций и свободного кортизола в моче, что свидетельствует о снижении стресса.

Взаимодействие микробиома и мозга

Пробиотики содержат полезные бактерии, такие как лактобациллы и бифидобактерии. Пребиотики (например, галактоолигосахариды) поддерживают рост таких бактерий.

Психобиотики усиливают продукцию нейротрансмиттеров в кишечнике, включая дофамин, серотонин, норадреналин и γ-аминомасляную кислоту, которые, вероятно, модулируют нейротрансмиссию в проксимальных синапсах кишечной нервной системы.

Пробиотики и пребиотики увеличивают выработку короткоцепочечных жирных кислот, которые взаимодействуют с энтероэндокринными клетками слизистой оболочки кишечника и катализируют высвобождение гормонов кишечника, таких как холецисто-

кинин, пептид тирозин-тирозин и глюкагоноподобный пептид-1.

Короткоцепочечные жирные кислоты и гормоны кишечника попадают в кровь и могут мигрировать в центральную нервную систему. Барьерная дисфункция усугубляется стрессовым воздействием глюкокортикоидов. Это позволяет бактериям мигрировать в кровоток, непосредственно усиливая воспаление, и это также вызывает синтез провоспалительных цитокинов через иммуногенный ответ. Эти цитокины нарушают целостность гематоэнцефалического барьера и обеспечивают доступ потенциально патогенных или воспалительных элементов. Цитокины могут взаимодействовать с мозгом более непосредственно через недавно обнаруженные центральные лимфатические сосуды. Провоспалительные цитокины также снижают целостность кишечного барьера. Психобиотическое действие восстанавливает барьерную функцию кишечника и снижает циркулирующие концентрации глюкокортикоидов и провоспалительных цитокинов. Они также увеличивают концентрации противовоспалительных цитокинов, которые улучшают целостность гематоэнцефалического барьера, кишечного барьера и уменьшают общее воспаление.

Практическая значимость

Микробиом кишечника включает все микроорганизмы и их

геномы, населяющие кишечный тракт. Он играет ключевую роль в двунаправленной оси кишечник – мозг, которая развивается вследствие ранней колонизации и благодаря которой мозг и кишечник совместно поддерживают здоровье организма. Дополнительно к рассмотренным психобиотикам (пробиотики и пребиотики) следует отнести любое вещество, которое оказывает микробиом-опосредованный психологический эффект. Было показано, что смеси некоторых антибиотиков вызывают нейрорхимические и поведенческие изменения посредством воздействия на микробиом.

Действительно, многие вещества могут оказывать вторичные психобиотические эффекты через микробиом наряду с их первичными предполагаемыми эффектами. Помимо медицинских препаратов, микробиом чувствителен к диете и физическим упражнениям, влияющим на настроение и познавательную способность, которые вместе оказывают влияние на активность блуждающего нерва, поэтому имеют общий механизм действия с другими психобиотиками.

М.С. Марчук

Sarkar A., Lehto SM., Harty S. et al. (2016) Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. Trends Neurosci. Nov; 39(11): 763–781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.

Впервые опубликовано в Редакции «Украинского медицинского журнала», 2018-12-17

Новое в терапии сахарного диабета и неалкогольного жирового гепатоза

Изучение потенциала нового направления пероральной терапии

Молекулярные аспекты углеводно-жирового обмена

Согласно новому исследованию, результаты которого были опубликованы в издании «British Journal of Pharmacology» 30 марта 2019 г., молекулярное соединение EPB-53 может стать новым фармакологическим посредником в терапии сахарного диабета 2 типа, а также неалкогольного жирового гепатоза печени. Ранее была описана роль фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в качестве терапевтического агента в лечении сахарного диабета 2 типа, учитывая его значимость в регуляции углеводного и жирового обмена. Это послужило основой для разработки аналогов FGF21 пролонгированного действия. Тем не менее подобные соединения имели отдельные ограничения, включая необходимость парентерального подкожного введения, а также пролонгированный фармакодинамический эффект по сравнению с нативным FGF21, который, в свою очередь, может определять развитие ряда побочных эффектов: деструктивные изменения костной ткани, повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления и др.

В предыдущих работах исследователи кафедры фармакологии, токсикологии и терапевтической химии Барселонского университета (Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Chemistry, University of Barcelona), Испания, продемонстрировали, что внутрибрюшинное введение геморегулируемого фактора трансляции 2α (eIF2α) – активатора киназы HRI – повышает уровни FGF21 в печени и общем кровотоке. В новой работе авторы сосредоточили внимание на изучении влияния перорального введения нового активатора киназы HRI EPB-53 при нарушениях толерантности к глюкозе, индуцированных рационом с повышенным содержанием жиров, стеатозе печени и гипертриглицеридемии по сравнению с назначением метформина.

Активатор киназы HRI EPB-53 и метформин: сравнительная оценка эффективности

В экспериментальном исследовании на лабораторных животных показано, что введение соединения EPB-53 в течение 2 нед. мышам, получавшим рацион, обогащенный жирами, на протяжении предшествовавших 10 нед, способствовало уменьшению прироста массы тела, улучшало толерантность к глюкозе и предотвращало развитие стеатоза печени и гипертриглицеридемии. Наряду с этим установлено, что назначение метформина при равных условиях лишь улучшало толерантность животных к глюкозе. Кроме того, получены убедительные доказательства того, что введение EPB-53, подобно документированному ранее терапевтическим эффектам FGF21, способствовало снижению

липогенеза как в культивируемых гепатоцитах человека *in vitro*, так и в тканях печени лабораторных мышей, получавших обогащенный жирами рацион питания. В то же время в серии параллельных экспериментов авторы продемонстрировали, что введение EPB-53 животным с генетически деактивированным FGF21 было неэффективным, подтверждая зависимость терапевтического влияния EPB-53 от FGF21.

Таким образом, согласно результатам доклинического исследования показано, что уровни FGF21 в печени и плазме крови могут повышаться при пероральном введении молекулы EPB-53. Руководитель экспериментального проекта профессор Барселонского университета Мануэль Васкес-Каррера (Manuel Vázquez-Carrera) акцентировал внимание на том, что наблюдаемые эффекты обусловлены тесными функциональными взаимосвязями между изучаемыми факторами. Так, EPB-53 прямо активирует киназу HRI eIF2α, что, в свою очередь, стимулирует транскрипцию FGF21 – фактора, модулирующего толерантность к глюкозе и предотвращающего развитие жировой дегенерации гепатоцитов.



Выводы и клинические перспективы

В целом авторы проведенного исследования пришли к заключению, что пероральное введение активаторов киназы HRI является многообещающей стратегией терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольным жировым гепатозом, позволяющей модулировать функциональную активность FGF21 – значимого посредника в метаболизме жиров и углеводов. В настоящее время исследователи сосредоточены на поиске возможностей разработки новых активаторов киназы HRI с улучшенными фармакокинетическими характеристиками.

Zarei M., Pujol E., Quesada-López T. et al. (2019) Oral administration of a new HRI activator as a new strategy to improve High-Fat-Diet-induced glucose intolerance, hepatic steatosis and hypertriglyceridemia through FGF21. *Br. J. Pharmacol.*, Mar. 30.
DOI: 10.1111/bph.14678.

Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского медицинского журнала»
www.umj.com.ua

Эффективность диеты зависит от социально-экономического статуса человека

Результаты изучения средиземноморской диетической модели

Средиземноморская диета представляет собой не определенную систему, а совокупность некоторых характеристик, присущих кухням разных стран Средиземноморья, традиции питания которых имеют отличия в связи с культурой, религией и этническим фоном. Общим является то, что данная диета подразумевает употребление большей доли свежих плодов, фруктов, овощей, бобов, орехов, семян, цельнозерновых продуктов, источников жиров, не являющихся жирными кислотами, молочных продуктов, рыбы, мяса птиц, и в минимальном количестве – красного мяса и некоторых других продуктов, и (что самое главное) эта диета неразрывно связана с активным образом жизни.

Средиземноморская диета, согласно данным некоторых наблюдательных исследований, ассоциирована со снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых патологий, онкологических и нейродегенеративных заболеваний, а также смертности от всех причин. Тем не менее свойства и эффективность различных видов диетических моделей стабильно продолжают изучать, не является исключением и средиземноморская диета.



В этом направлении 1 августа 2017 г. в «International Journal of Epidemiology» («Международный журнал эпидемиологии») итальянскими учеными опубликованы результаты исследования, цель которого – оценка взаимосвязи между приверженностью средиземноморской диете и частотой случаев развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых патологий среди взрослого итальянского населения, у которого в анамнезе отсутствуют кардиоваскулярные заболевания и сахарный диабет любого типа. Также ученые оценили,

отличаются ли ассоциации средиземноморской диеты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от социально-экономического статуса (образования и уровня доходов) человека, и изучили различия в питании между разными социально-экономическими группами населения при одинаковой приверженности средиземноморской диете.

В настоящем исследовании за основу было взято исследование Моли-сани (Moli-sani study), которое является проспективным когортным исследованием с участием 24 325 мужчин и женщин в возрасте от 35 лет и старше, которые случайным образом были набраны из общей популяции южно-итальянского региона с марта 2005 г. по апрель 2010 г. С учетом целей данного исследования были исключены следующие категории участников: имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (7,1 %) или сахарный диабет (10,6 %), сообщавшие некорректные данные о личных диетических предпочтениях (3,2 %), лица с отсутствующими сведениями об образовании (0,2 %) и некоторые другие. В результате окончательный размер выборки составил 18 991 участник, а медианный период наблюдения – 4,3 года.

Отмечается, что за указанный период наблюдения зарегистрировано в общей сложности 256 случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний, 207 из которых – ишемическая болезнь сердца, 49 – инсульт. Установлено, что наибольшая приверженность средиземноморской диете ассоциирована со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом с учетом корректирования с возрастом, половой принадлежностью и количеством употребляемых калорий, а также рядом других потенциальных факторов риска. Тем не менее ассоциации средиземноморской диеты с риском развития ишемической болезни сердца или инсульта отразили аналогичную тенденцию, но результаты не достигли столь выраженной статистической значимости.

Однако стоит отметить, что в ходе проведенного исследования установлено, что указанные ассоциации оказались статистически значимы только в группах лиц с высшим образованием (снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 57 %) и практически аналогичными в группе людей с высоким уровнем доходов (на 61 %). Результаты изучения установленной взаимосвязи свидетельствуют, что в этих группах лиц диета является более разнообразной (с преимущественным употреблением фруктов, органических овощей, цельнозерновых продуктов, орехов и рыбы, и минимальным – красного мяса и мясных продуктов) и качественной (с учетом более здоровых способов приготовления продуктов), а также содержит большее количество витаминов, микроэлементов, полифенолов, антиоксидантов и клетчатки.

Несмотря на большой размер выборки, проспективный метод исследования, широкий охват в оценке показателей качества и приверженности диете, полноту извлеченных данных и их анализ с учетом корректирования с другими факторами риска, что сводит к мини-

муму возможные погрешности, данное исследование имеет ряд некоторых потенциальных ограничений. Это и относительно короткий период наблюдения, и, следовательно, небольшое количество развившихся сердечно-сосудистых событий, а также наблюдательный характер исследования. Кроме того, данные о диетических предпочтениях и приверженности основывались на самостоятельной подаче информации самими участниками исследования и, соответственно, поэтому они могут быть подвержены ошибкам и риску предвзятости. Наконец, информация о субъектах была собрана только в исходных условиях, поэтому изменения образа жизни, появление вредных привычек, которые также являются факторами риска развития кардиоваскулярных патологий, возможно, произошедшие во время наблюдения, могут негативно влиять на качество и достоверность конечных результатов.

По информации авторов, это первое в своем роде крупномасштабное эпидемиологическое популяционное когортное исследование, которое проливает свет на неравенство между социально-экономическими группами населения в аспекте профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанной с приверженностью традиционной средиземноморской диете. С точки зрения важности общественного здравоохранения эти результаты подтверждают необходимость принятия более эффективных стратегий, направленных на уменьшение неравенности социально-экономических диспропорций в области здравоохранения, причем не только путем содействия приверженности моделям здорового питания, но также и путем облегчения доступа к продуктам питания с более высокой питательной ценностью, которые могут быть ассоциированы с улучшением здоровья населения в целом.

Стоит отметить, что уменьшение массы тела при помощи определенных диет играет решающую роль в терапевтическом подходе при лечении некоторых заболеваний, в связи с чем существует потребность в новых фармакологических агентах, чему посвящен материал о новом разрабатываемом методе терапии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Pounis G. (2017) High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *International Journal of Epidemiology*, Aug 01 (<https://academic.oup.com/ije/article/4056503/High-adherence-to-the-Mediterranean-diet-is>).

О.О. Мартышин

Редакция «Украинского медицинского журнала»
www.umj.com.ua

Употребление грецких орехов: польза или вред?

В аспекте изменения микробиома кишечника

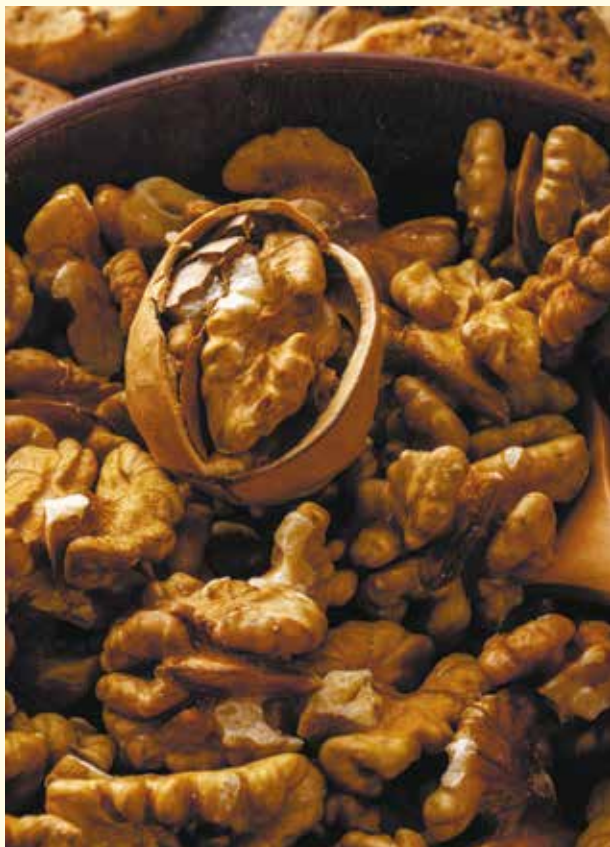
По результатам ранее проведенных эпидемиологических исследований ученые сообщают о пользе употребления в пищу разнообразных орехов, особенно грецких, хотя сам этот механизм на данный момент не полностью установлен. Тем не менее выявлено, что дополнительное введение грецких орехов в рацион питания человека ассоциировано со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поддержанием здоровья центральной нервной системы при процессе старения у людей, а также с замедлением скорости роста злокачественных новообразований у мышей. Отмечается, что данный продукт содержит большое количество омега-3-жирных кислот, альфа-линоленовой кислоты, фитохимических полезных веществ, антиоксидантов, пищевых волокон и др. Кроме того, грецкие орехи содержат примерно вдвое выше концентрацию фенолов по сравнению с фруктами и овощами.

Важность количественного и качественного состава микробиома кишечника для здоровья человека недавно продемонстрирована в нескольких исследованиях, а наличие определенных бактериальных сообществ ассоциировано с рядом различных хронических заболеваний, включая кардиологические, онкологические, заболевания головного мозга и др. Отмечается, что одним из таких механизмов, с помощью которых употребление грецких орехов приносит пользу для здоровья человека, является модуляция состава микробиома кишечника.

В связи с этим ученые из Соединенных Штатов Америки провели исследование на крысах, цель которого состояла в том, чтобы определить, изменило ли микробиом кишечника включение грецких орехов в рацион питания, и при этом, каким образом изменение количественного и качественного состава бактериальных сообществ привело к улучшению здоровья животных. Результаты этого исследования опубликованы 9 июля 2017 г. в «The Journal of Nutritional Biochemistry» («Журнал биохимии питания»). Отмечается, что эта работа получила финансовую поддержку со стороны Американского института исследования злокачественных новообразований (American Institute for Cancer Research) и Калифорнийской комиссии по изучению грецких орехов (California Walnut Commission).

Для этого животных распределили на две когорты: с добавлением грецких орехов в питание и контрольную. Оценка состава бактериальных сообществ происходила на основании образцов, извлеченных из нисходящей ободочной кишки животных. Прежде всего установлено, что добавление грецких орехов в рацион никак не повлияло на массу тела животных: в начале исследования и в конце особи имели одинаковые показатели в сравнении между двумя группами.

В результате исследователи отмечают, что введение грецких орехов в рацион крыс смещает преобладающую микрофлору нисходящей ободочной кишки от *Bacteroidetes* к *Firmicutes*. Стоит уточнить, что в более ранних исследованиях установлено, что у молодых особей преобладают последние микроорганизмы, а смещение в сторону *Bacteroidetes* происходит с возрастом. Тем не менее отмечается наличие определенной взаимосвязи между ожирением и данными



представителями микрофлоры кишечника у человека. Как правило, лица с избыточной массой тела или ожирением имеют большее количество микроорганизмов *Firmicutes* и меньшее количество *Bacteroidetes*, хотя прежде всего эти изменения могут быть взаимосвязаны с высоким содержанием жиров в рационе питания.

Основываясь на современном понимании определенных сдвигов в видовом составе микробиоты в ту или иную сторону, увеличение численности микроорганизмов *Firmicutes*, наблюдаемое при перманентном включении грецких орехов в рацион питания, не может считаться благоприятным, но животные, употребляющие этот продукт, впоследствии имели большее разнообразие видового состава микроорганизмов, что, в свою очередь, ассоциировано с положительными эффектами в отношении здоровья, и более того, это разнообразие можно считать более важным фактором, нежели относительное преобладание того или иного вида микроорганизмов, поскольку ранее уже было установ-

лено, что уменьшение видового состава микробиоты человека взаимосвязано с риском развития ожирения и воспалительных заболеваний кишечника.

Стоит отметить, что пребиотики – это пищевые компоненты, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника и стимулируют ее рост и жизнедеятельность, а также избирательно способствуют пролиферации и/или активизации полезных микроорганизмов в кишечнике. Обычно целевыми видами микроорганизмов являются *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, но есть и несколько новых кандидатов – пробиотиков (полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов): *Ruminococcus bromii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Добавление грецких орехов к рациону увеличивало численность *Lactobacillus*, *Ruminococcus* и *Roseburia*, предполагая пробиотическую роль грецких орехов.

Исследователи отмечают положительное влияние длительного употребления грецких орехов на метаболизм триптофана, который является биохимическим предшественником индольных алкалоидов, и с недостатком, которого сопряжен гиповитаминоз витамина В₃. Кроме того, путь метаболизма триптофана взаимосвязан с синтезом серотонина, мелатонина и ниацина. В нескольких недавно опубликованных исследованиях выявили взаимосвязь между кишечной микробиотой и здоровьем головного мозга. Установлено, что некоторые представители кишечной микрофлоры могут участвовать в регуляции биосинтеза серотонина хозяина. И хотя ранее опубликованы результаты нескольких исследований, в которых предполагалось, что грецкие орехи могут улучшать функции головного мозга, тем не менее взаимосвязь между настоящим наблюдением и другими исследованиями требует дальнейшего изучения.

В заключение авторы сделали выводы, что в результате проведенного исследования продемонстрирована взаимосвязь между включением грецких орехов в рацион питания и изменениями бактериального сообщества в нисходящей ободочной кишке этих животных. Исследователи предполагают, что количественное и качественное изменение состава микробиоты кишечника при употреблении грецких орехов имеет определенную пользу для здоровья, но для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования.

Стоит отметить, недавно опубликованы результаты исследования, в котором установлено, что употребление кофе связано со снижением смертности.

Byerley L.O., Samuelson D., Blanchard IV E. et al. (2017) *Changes in the Gut Microbial Communities Following Addition of Walnuts to the Diet. J. Nutr. Biochem.* (<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.07.001>).

О.О. Мартышин

Редакция «Украинского медицинского журнала»
www.umj.com.ua

РАСШИРЬТЕ СФЕРУ ВАШИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

МНОГО ПОЛЕЗНОЙ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК СОБРАНО НА БЕСПЛАТНОМ РЕСУРСЕ

DOC PORTAL.KZ

- ◎ ПРЯМЫЕ ТРАНЛЯЦИИ ЛЕКЦИЙ ЭКСПЕРТОВ
- ◎ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ
- ◎ АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ И ИССЛЕДОВАНИЯ
- ◎ ЗАПИСИ ВЫСТУПЛЕНИЙ ЭКСПЕРТОВ СО ВСЕГО МИРА
- ◎ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
- ◎ МЕДИЦИНСКИЕ КАЛЬКУЛЯТОРЫ



Адрес: ТОО «Санofi-Авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, Алматы, пр-т Н. Назарбаева, 1876
Телефон: +7(727) 244-50-96; Факс: +7 (727) 258-25-96

ТОО «Санofi-Авентис Казахстан». Номер лицензии: ФД64600104ФААС Лицензиар: Департамент Комитета фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения РК по г. Алматы

ВКЛЮЧИТЕ И НАВЕДИТЕ
КАМЕРУ СМАРТФОНА
НА QR-КОД ДЛЯ ВХОДА
НА САЙТ DOCPORTAL.KZ

Энтерожермина® Споры Bacillus Clausii

Форте

4 МИЛЛИАРДА/5 МЛ

СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного дисвитаминоза;
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии;
- Острые или хронические желудочно-кишечные расстройства у детей, включая грудной возраст, вызванные кишечным дисбактериозом (дисмикробиозом) и дисвитаминозом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Взрослым: 1 флакон в день.
Детям, включая грудной возраст с 4 недель жизни: 1 флакон в день.
Не противопоказан во время беременности и в период лактации.



ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:

Без рецепта.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

Санofi С. П. А., Италия.

НАИМЕНОВАНИЕ, АДРЕС И КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ (ТЕЛЕФОН, ФАКС, ЭЛЕКТРОННАЯ ПОЧТА) ОРГАНИЗАЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН, ПРИНИМАЮЩЕЙ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ОТВЕТСТВЕННОЙ ЗА ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА:

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, Алматы, пр-т Назарбаев 187 «Б»
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
e-mail:
Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com
quality.info@sanofi.com

PK-AC-5N®022999 от 25.05.2017 г. до 25.05.2022 г.

**ДЛЯ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ
МИКРОФЛОРЫ
КИШЕЧНИКА**



Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.
Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.