

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Хронический гепатит С
у взрослых**

**Спектр жирных кислот
сыворотки крови
у пациентов
с хроническими
диффузными
заболеваниями печени
в зависимости от этиологии
и морфологических
особенностей**

**COVID-19
и повреждения печени**

**Характеристика
состояния кишечной
микрофлоры и содержания
короткоцепочечных
жирных кислот
у больных с синдромом
раздраженного кишечника**



№ 16 (143), 2020

Гастроэнтерология
Гепатология



ПОМОГАЕТ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ВЗДУТИЯ ЖИВОТА



- Способствует усвоению газообразующих продуктов
- Помогает предотвратить вздутие живота
- При диарейном и смешанном варианте СРК рекомендовано соблюдение аглютенной диеты, а также диеты с низким содержанием олиго-ди-моносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола). Улучшить переносимость продуктов, вызывающих избыточное газообразование, может природный фермент альфа-галактозидаза*
- ОРЛИКС единственный препарат (БАД) на российском рынке, содержащий фермент альфа-галактозидазу**

*полный текст Клинических рекомендаций РГА при СРК доступен по ссылке http://www.gastro.ru/userfiles/SRK_2016.pdf

** в количестве 5мг/1 табл, согласно перечню в

Реестра СГР на 27.11.17.

Рекомендуется принимать
Орликс с первыми порциями
пищи:



Лёгкий перекус



Завтрак, обед или ужин



Застолье



VALENTA

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, дети до 14 лет.
Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015

Организация-импортер и организация, уполномоченная изготовителем принимать претензии от потребителей: АО «Валента Фарм»,
Российская Федерация, 141101, Московская обл., г.Шелково, ул.Фабричная, д.2, тел.: +7(495) 933-48-62

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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)
Джусупов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев 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. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Владимирская Валентина,
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

№ 16 (143), 2020

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как гастроэнтерология и гепатология. Здесь вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Традиционно наш журнал открывает рубрика «Клинические рекомендации». В этом году были утверждены новые рекомендации по диагностике и лечению хронического гепатита С у взрослых. Редакция журнала выражает благодарность д.м.н., профессору, председателю Казахской Ассоциации по изучению печени, ведущему гепатологу Республики Казахстан Александру Витальевичу Нерсесову за возможность в каждом номере журнале делиться с нашими читателями новыми рекомендациями.

Для практикующих врачей мы подготовили статьи в рубриках «Практическому врачу», «Клуб гастроэнтеролога» и «Новости доказательной медицины».

В этом номере вы сможете первыми ознакомиться со статьями Степанова Юрия Мироновича, д.м.н., профессора, директора Института гастроэнтерологии НАМИ Украины, заведующего кафедрой гастроэнтерологии и терапии Факультета последипломного образования (ФПО) Днепропетровской государственной медицинской академии, вице-президента Украинской гастроэнтерологической ассоциации, главного гастроэнтеролога Днепропетровской области. Редакционный совет журнала выражает благодарность Юрию Мироновичу за предоставленные материалы.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за долгие годы своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют отклики наших читателей.

Всех наших читателей поздравляем с наступающим Новым годом!

Новый год – это всегда вера в лучшее будущее. Пусть наступающий год обязательно реализует все ваши мечты и пожелания, создаст возможности для дальнейших успехов и процветания. Желаю, чтобы он оказался по-настоящему успешным, принес каждому здоровье и процветание!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Хронический гепатит С у взрослых6

ИНТЕРВЬЮ

Оптимальные решения проблем кислотной зависимости и нормализации моторики желудочно-кишечного тракта22

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Применение альгинатов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *В.В. Скворцов, Р.Ю. Бангаров, А.В. Скворцова*28

Спектр жирных кислот сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от этиологии и морфологических особенностей. *Ю.М. Степанов, В.И. Диденко, И.А. Клемина, В.А. Карачинова, Н.Ю. Ошимянская*37

Неалкогольная жировая печень: незаполненные терапевтические ниши. *О.Л. Соболевская*46

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Гастропротекция в современной клинической практике. *Б.С. Искаков*51

НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии. *Р.Г. Мязин*59

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинический опыт применения отечественного антигельминтного препарата Альбезол в рамках сравнительного исследования медикаментозного, хирургического и комбинированного методов лечения эхинококкоза печени и легких на базе ННЦХ им. А.Н. Сызганова, г. Алматы. *Б.Б. Баймаханов, М.А. Сейсембаев, У.Ш. Медеубеков, А.Т. Чорманов, Ж.Б. Баймаханов, Ш.А. Каниев, Р.А. Барлыбай, Г.К. Каусова, Е.А. Енин, М.О. Досханов, Д.З. Байгуисова, Е. Сериккулы, Ч.Т. Садыков*65

Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. VIII. COVID-19 и повреждения печени. *А.Г. Малявин, Т.В. Адашева, С.Л. Бабак, Е.Е. Губернаторова, О.В. Уварова*71

Применение препарата «Фортификат Форте» в комплексной терапии хронических диффузных заболеваний печени. *Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова*74

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Характеристика состояния кишечной микрофлоры и содержания короткоцепочечных жирных кислот у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак, И.А. Клемина*80

Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. *С.И. Ситкин*84

Определение межклеточных контактов у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак, Ю.А. Гайдар*92

ОБЗОРЫ

Галактоолигосахаридзависимый метеоризм и вздутие живота. *И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова, О.М. Хромцова*96

Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. *Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин*100

НОВОСТИ106

НО-ШПА® Форте

ДЕЙСТВУЕТ ИЗБИРАТЕЛЬНО ПРИ СПАЗМАХ В ЖИВОТЕ



ІШТІҢ ТҮЙІЛҮІ КЕЗІНДЕ ТАҢДАУЛЫ ӘСЕР ЕТЕДІ

НО-ШПА® ФОРТЕ

Халықаралық патенттелмеген атауы:
Дротаверин

Қолданылуы:
билиарлы жолдың ауруларымен байланысты тегіс бұлшықеттердің түйілулерінде: холецистит, холангит, перихолецистит, холангит, пилорит; несеп шығару жолдарының тегіс бұлшықеттерінің түйілулерінде: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, кунқ төнездері.

Қосымша ем ретінде:
асқазан-ішек жолдары тегіс бұлшықеттерінің түйілуінде: асқазан және он екі елі ішектің ойық жаралы ауруы, гастрит, кардия мен асқазан қақпасының түйілуі, энтерит, колит, тіркенген ішек синдромының спазмдық іш қатуларымен немесе метеоризммен жүретін формалары;
бастың көрінеп ауыруында;
гинекологиялық ауруларда: дисменорея.

Қолдану тәсілі және дозалары:
Ересектері: әдеттегі орташа доза күн сайын 120-240 мг (2-3 қабылдауға) құрайды. Ең жоғары бір реттік доза 80 мг, ең жоғары тәуліктік доза 240 мг құрайды.
Но-шпа® Форте балаларда қолдану клиникалық зерттеулерде бағаланбаған, қажет болғанда 12 жастан асқан балаларда ең жоғары тәуліктік доза: 160 мг (2-4 қабылдау) құрайды.

Айрықша нұсқаулары:
Артериялық қысым төмендегенде препаратты аса сақтықпен қолдану қажет етіледі.
Но-шпа® Форте таблеткасының құрамында 104 мг лактоза бар, сондықтан препаратты сирек тұқым қуалайтын лактозаны көтере алмаушылық ауруларына, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза/галактоза сіңірінін бұзылуы синдромына шалдыққан науқастарға қолданбаған жөн.

Жүктілік:

Препаратты жүкті әйелдерге ықтимал кәулі мен пайдасы таразылап алған соң ғана тағайындауға болады.

Лактация:

Қажетті клиникалық деректер жоқ. Болғандықтан, оны тағайындау ұсынылмайды.

Өзін-өзі емдеу сіздің денсаулығыңызға зиян келтірмейді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар:

- препараттың белсенді затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне жоғары сезімталдық;
- бауырдың немесе бүйректің ауыр жеткіліксіздігі;
- жүректің ауыр жеткіліксіздігі (жүректің төмен лықсыту синдромы);
- сирек тұқым қуалайтын лактоза жәкпаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы аурулары немесе глюкоза/галактоза сіңірілуінің бұзылу синдромы бар пациенттер;
- 12 жасқа дейінгі балаларға

Жағымсыз әсерлері:

Сирек

- жүрек айнуы, іш қатуы;
- бас ауыруы, бас айналуы, ұйқысыздық;
- жүректің жиі соғуы, гипотензия;
- аллергиялық реакциялар (ангионевроздық ісіну, есекжем, бөртпе, қышыну)

Дәріханалардан босатылу шарттары:

Рецептсіз

Қолданар алдында медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықты оқып шығыңыз.

«Санofi-авентис Қазақстан» ЖШС
Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ.,
Назарбаев даңғылы 187 Б
Телефон: +7 (727) 244-50-96
Факс: +7 (727) 258-25-96

ҚР-ДЗ-5№019110
31.03.2017 ж. қолданылу мерзімі шектеусіз
www.sanofi.kz
www.sanofi.com

НО-ШПА® ФОРТЕ

Международное непатентованное название:
Дротаверин

Показания к применению:

спазмы гладкой мускулатуры, связанные с заболеваниями билиарного тракта: холецистит, холангит, перихолецистит, холангит, пилорит; спазмы гладкой мускулатуры мочевыводящих путей: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, тнезмы мочевого пузыря

В качестве вспомогательной терапии:

при спазмах гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит, синдром раздраженного кишечника со спастическим запором или формой, протекающей с метеоризмом;
при головных болях напряжения;
при гинекологических заболеваниях: дисменорея.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

Способ применения и дозы:

Взрослые: обычная средняя доза составляет ежедневно 120-240 мг (в 2-3 приема). Максимальная разовая доза составляет 80 мг, максимальная суточная доза 240 мг. Применение Но-шпа® Форте у детей не подвергалось оценке в клинических исследованиях, максимальная суточная доза для детей старше 12 лет при необходимости: составляет 160 мг (в 2-4 приема).

Особые указания:

При пониженном артериальном давлении применение препарата требует повышенной осторожности.

Таблетки Но-шпа® Форте содержат 104 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять лицам, страдающим редкими заболеваниями наследственной непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом нарушенной абсорбции глюкозы/галактозы.

Беременность:

Препарат может назначаться беременным женщинам после взвешивания потенциального риска и пользы.

Лактация:

В связи с отсутствием необходимых клинических данных назначать не рекомендуется.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность
- тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкой сердечного выброса)
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом нарушенной абсорбции глюкозы/галактозы
- детский возраст до 12 лет

Побочные действия:

Редко

- тошнота, запор
- головная боль, головокружение, бессонница
- учащенное сердцебиение, гипотензия
- аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд)

Условия отпуска из аптеки:

Без рецепта

Перед применением внимательно прочтите инструкцию по применению.

100 «Санofi-авентис Қазақстан» Республика Казахстан, 050013, г.Алматы, ул. Назарбаев, 187 Б
Телефон: +7(727) 244-50-96
Факс: +7 (727) 258-25-96

PK-LC-5№019110
от 31.03.2017 г. без ограничения срока действия
www.sanofi.kz
www.sanofi.com

SANOFI

Клинический протокол диагностики и лечения. Хронический гепатит С у взрослых

Одобрен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «23» октября 2020 года
Протокол № 118

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
B18.2	Хронический вирусный гепатит С

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 г., 2015 г., 2017 г., 2020 г.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе

ANA – антинуклеарные антитела	SOF/VEL – фиксированная комбинация софосбувира и велпатасвира
AMA – антимитохондриальные антитела	SOF/VEL/VOX – фиксированная комбинация софосбувира, велпатасвира и воксилупревира
anti-HBc – антитела к HBcAg	АЛТ – аланинаминотрансфераза
anti-HBe – антитела к HBeAg	АРВТ – антиретровирусная терапия
anti-HBs – антитела к HBsAg	АФП – альфа-фетопротеин
anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С	АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D	БВО – быстрый вирусологический ответ
anti-HIV – антитела к ВИЧ	ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
СТР – класс тяжести цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh	ВГА – вирусный гепатит А
DCV – даклатасвир	ВГВ – вирусный гепатит В
EBR/GZR – фиксированная комбинация элбасвира и гразопревира	ВГЕ – вирусный гепатит Е
GLE/PIB – фиксированная комбинация глекапревира и пибрентасвира	ВГН – верхняя граница нормы
HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В	ВГС – вирусный гепатит С
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В	ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
HCV РНК – РНК ВГС	ВРВ – варикозно расширенные вены
HCV – вирус гепатита С	ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
HCV Ag – ядерный антиген вируса гепатита С	ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
IgG – иммуноглобулины класса G	ИЛ28В – интерлейкин 28В
LBx – биопсия печени	ИМТ – индекс массы тела
LDV/SOF – фиксированная комбинация ледипасвира и софосбувира	ИП – ингибитор(ы) протеаз NS3/4A вируса гепатита С
METAVIR – морфологическая система оценки заболевания печени	ИР – инсулинорезистентность
NS5A – ингибитор(ы) NS5A комплекса вируса гепатита С	ИФА – иммуноферментный анализ
OMB/PAR/ – комбинация омбитасвира, паритапревира, ритонавира + RIT + DAS дасабувир	ИХА – иммунохимический анализ
Peg-IFNα – пегилированный интерферон альфа	КТ – компьютерная томография
RBV – рибавирин	ЛУИН – лица, употребляющие инъекционные наркотики
SOF – Софосбувир	МЕ – международные единицы
	МНН – международное непатентованное название
	МВО – медленный вирусологический ответ
	МНО – международное нормализованное отношение
	МРТ – магнитно-резонансная томография
	ОАК – общий анализ крови
	ОАМ – общий анализ мочи
	ОБП – органы брюшной полости
	ОВГ – острый вирусный гепатит
	ОГС – острый гепатит С
	ОЗТ – опиоидная заместительная терапия
	ПБП – пункционная биопсия печени
	ПВ – протромбиновое время
	ПВТ – противовирусная терапия

ПИ – протромбиновый индекс
 ПППД – препараты прямого противовирусного действия
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РВО – ранний вирусологический ответ
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СД – сахарный диабет
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТП – трансплантация печени
 ТТГ – тиреотропный гормон
 УВО – устойчивый вирусологический ответ
 УД – уровень доказательности
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФПП – функциональные пробы печени
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХГ – хронический гепатит
 ХГВ – хронический гепатит В
 ХГС – хронический гепатит С
 ХГD – хронический гепатит D
 ЦП – цирроз печени
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭКГ – электрокардиограмма

1.4. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики/семейные врачи, хирурги, онкологи, трансплантологи.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности

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

1.7. Определение [1]: Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев.

В 10-40 % случаев ХГС прогрессирует до ЦП, а в 5 % случаев – до ГЦК (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

1.8. Классификация: нет.

NB! Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза следует указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), стадию заболевания (по данным непрямои эластографии или морфологического исследования, а при их отсутствии – биомаркеров фиброза), осложнения и внепеченочные проявления [5-7, 11].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ.

2.1. Диагностические критерии

Главным критерием диагноза хронического гепатита С является наличие в крови HCV РНК свыше 6 месяцев [1].

2.1.1. Жалобы и анамнез. Хронический гепатит С протекает чаще бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами, как [1, 2]:

- усталость;
- боль в суставах;
- тошнота;
- нарушение сна и аппетита;

Хронический гепатит С может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями, такими как [2, 3]:

- депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека);
- криоглобулинемия;
- В-клеточные лимфопрлиферативные заболевания;
- поздняя кожная порфирия;
- васкулиты;
- красный плоский лишай;
- синдром Шегрена;
- гломерулонефрит;
- сахарный диабет 2 типа.

При сборе анамнеза следует учитывать принадлежность к группам риска [1, 2, 4-6]:

- доноры крови, других тканей и органов;
- реципиенты крови, других тканей и органов;
- беременные;
- дети, рожденные от матерей, инфицированных вирусами гепатита В, С, D;
- медицинские работники;
- контактные в очагах инфекции по гепатитам В, С, D;
- пациенты перед плановыми оперативными вмешательствами;
- пациенты перед экстренными медицинскими вмешательствами;
- иностранные граждане, постоянно проживающие на территории Республики Казахстан;
- лица, находящиеся в местах заключения;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;

- пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями;
- пациенты, нуждающиеся в иммуносупрессивной терапии, включая химиотерапию, иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов и тканей, кортикостероидную, иммуносупрессивную и биологическую терапию при аутоиммунных заболеваниях;
- пациенты с туберкулезом;
- лица, живущие с ВИЧ;
- уязвимые группы (лица, употребляющие инъекционные наркотики; мужчины, имеющие секс с мужчинами, работники коммерческого секса).

2.1.2. Физикальное обследование на начальной стадии ХГС, как правило, патологии не выявляет, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях [1-3].

При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4 % случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

- периферические отеки;
- асцит;
- желтуха;
- кровоподтеки и кровотечения;
- звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии);
- выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин);
- гинекомастия;
- варикозное расширение вен пищевода и желудка;
- нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая часто маскируется проявлениями ЦП и только в продвинутых стадиях может вызывать или усугубить ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли, астенизацию и потерю веса.

2.1.3. Лабораторные исследования [4-6]:

Лицам, принадлежащим к группам риска, необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV). Для скрининга ВГС в качестве альтернативы определения anti-HCV в сыворотке и плазме, полученной с помощью венопункции, могут использоваться валидизированные тесты с исследованием пятен цельной крови, экспресс-тесты сыворотки и плазмы крови из пальца, а также экспресс-тесты содержимого десневой борозды, слюны (A1) [1,4-6, 11].

- ОАК с подсчетом тромбоцитов (УД – А):
 - в целях выявления цитопении у пациентов с ЦП и его осложнениями, в т.ч. анемии различного генеза;
 - в целях выявления острофазовых показателей у пациентов с инфекциями при ЦП.
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза) (УД – А):
 - с целью выявления цитолитического синдрома (активность АЛТ, как правило, выше, чем АСТ, но соотношение может меняться при прогрессирующем фиброзе и ЦП);
 - в целях оценки биохимической активности заболевания (минимальной считается активность АЛТ [АСТ] <ВГН, слабовыраженной – 1-5 ВГН, умеренной – 5-10 ВГН, выраженной – >10 ВГН);
 - в целях оценки холестатического синдрома (ЩФ и ГГТП, активность которых может увеличиваться при внутривнутрипеченочном холестазах, сопутствующих алкогольных и лекарственных поражениях печени) [1, 4-6, 11];
 - с целью оценки синдрома печеночно-клеточной недостаточности (при снижении уровня альбумина, удлинении МНО или ПВ, чаще при ЦП);
 - с целью выявления гипербилирубинемии (как правило, при остром гепатите или ухудшении функции печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ);
 - в целях оценки липидного и углеводного обмена.
- Коагулограмма: МНО или ПВ (УД – А).
 - в целях оценки печеночно-клеточной недостаточности (увеличения МНО или удлинения ПВ).
- Определение АФП в крови (УД – А).
 - маркер ГЦК;
 - используется в целях скрининга.

Биомаркеры фиброза печени оцениваются с помощью исчисляемых индексов и зарегистрированных коммерческих наборов. Среди исчисляемых индексов наибольшее применение имеют APRI и FIB-4 [7,8]. APRI (AST/Platelets Ratio Index) (УД А2) включает два параметра: АСТ и количество тромбоцитов. Формула расчета: $APRI = (АСТ/ВГН) \times 100 / \text{Количество тромбоцитов (109/л)}$. Имеется также электронный калькулятор: www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri. FIB-4 (Fibrosis 4 Score) включает следующие показатели: возраст, АСТ, АЛТ, уровень тромбоцитов. Формула расчета: $FIB - 4 = \text{возраст (лет)} \times АСТ / (\text{тромбоциты}$

Таблица 1. Интерпретация результатов APRI и FIB-4

METAVIR	APRI		FIB-4	
	нижний предел	верхний предел	нижний предел	верхний предел
Выраженный фиброз (≥F2)	0.5	1.5	1.45	3.25
ЦП (F4)	1.0	2.0	--	--

(109/л) $\times\sqrt{\text{ALT}}$). Имеется также электронный калькулятор: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Интерпретация результатов APRI и FIB-4 приведена в таблице 1.

Коммерческие тесты также позволяют оценить активность некрвоспалительного процесса (Акти Тест и аналоги) и выраженность фиброза печени (Фибро Тест и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в таблицах 2 и 3 [9, 10].

Таблица 2. Интерпретация результатов Акти Тест

Степень некрвоспалительной активности по METAVIR	Результаты Акти Тест
A0	0,00–0,17
A0–A1	0,18–0,29
A1	0,30–0,36
A1–A2	0,37–0,52
A2	0,53–0,60
A2–A3	0,61–0,62
A3	0,63–1,00

Таблица 3. Интерпретация результатов Фибро Тест

Результаты Фибро Тест	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00–0,21	F0	F0	F0
0,22–0,27	F0-F1	F0-F1	F1
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,32–0,48	F1-2	F1-F3	F2-3
0,49–0,58	F2	F1-F3	F3
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,73–0,74	F3-4	F3-F4	F5
0,75–1,00	F4	F4	F6

Таблица 4. Интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV РНК (+)	ВГС	Установление активности и стадии заболевания, показаний к ПВТ
anti-HCV (-) HCV РНК (+)	Лабораторная ошибка ОГС в первые недели (ИФА + в 50 % в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА- случаях ВГС у лиц с иммуносупрессией (пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты, находящиеся на гемодиализе, после трансплантации, с ВИЧ-инфекцией)	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV РНК (-)	Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (паст-инфекция) Ложноположительный результат ИФА Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии Пассивно приобретенные ребенком антитела матери Интермиттирующая виремия Низкая ВН < лимита определения	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

Серологические исследования (ИХА/ИФА) включают определение anti-HCV, HCV core Ag (в качестве альтернативы ПЦР), маркеры других парентеральных инфекций, таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV) [1, 2, 4-6,9].

Молекулярная диагностика проводится с помощью ПЦР с автоматической подготовкой проб и высокочувствительным качественным и количественным тестированием в режиме реального времени с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл. При невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться определение HCV core Ag [1, 2, 4-6,9].

В целом, этиологическая диагностика ВГС проводится исходя из следующих принципов (А1):

- определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС;
- в случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV РНК;
- если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV РНК чувствительным молекулярным методом;
- пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV РНК должны быть протестированы на HCV РНК с использованием высокочувствительной ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса;
- интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР представлена в таблице 4.

Кроме указанных исследований, перед планируемой ПВТ проводят [1, 2, 4-6,9]:

- определение генотипа ВГС с помощью ПЦР, и в случае 1 генотипа – определение субтипа (1a или 1b) (в настоящее время известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6, а также существуют подтипы, обозначаемые буквами; на территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3);
- при наличии возможности – определение резистентных вариантов HCV к NS5A ингибиторам, особенно при планировании повторной ПВТ;
- тест на беременность.

Лабораторные исследования по показаниям включают (УД А-В):

- биохимический анализ крови (протеинограмма, липидограмма);
- содержание церулоплазмин, меди в крови, меди в суточной моче (для исключения болезни Вильсона-Коновалова);
- ANA, AMA M2, IgG в крови (в целях исключения аутоиммунных заболеваний печени);
- железо, ферритин, фолиевая кислота, витамин B12 в крови (в целях диагностики вида анемии, синдрома вторичной перегрузки железа, гемохроматоза);
- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- ОАМ;
- копрограмма.

2.1.4. Инструментальные исследования:

Радиологические исследования (в первую очередь УЗИ) позволяют идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, спленомегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ) [1, 2, 9, 11-13].

Эндоскопические исследования. ЭГДС позволяет выявить такие признаки портальной гипертензии, как варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС [14].

Исследование стадии фиброза. Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПВТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПВТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПВТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому оценка степе-

ни тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. LbX остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансъюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене [1, 2, 5-10].

NB! При ХГС альтернативные, неинвазивные методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии.

Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например, выраженная активность заболевания, ожирение [1, 2, 5-10].

Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямого эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямого эластографии, можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями) [1, 2, 5-10].

Пункционная биопсия печени – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. ПБП имеет ряд ограничений и недостатков, в частности, опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, объем образцов, инвазивность и дискомфорт для пациентов, риск осложнений. ПБП требует выполнения в условиях специализированных отделений стационаров. Интерпретация результатов ПБП представлена в таблицах 5 и 6 [1, 2, 5-10].

Измерение эластичности печени (непрямая эластография или эластометрия) позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Общепринятой валидизированной методикой является непрямая эластография с помощью аппарата «FibroScan» с интерпретацией результатов согласно таблице 7 [1, 2, 5-10].

Таблица 5. Морфологическая диагностика степени некрвоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 6. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR*	Knodell (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

*Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

Таблица 7. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии печени

Гистологические данные	Результаты непрямо́й эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
Стадия фиброза по METAVIR		
F0	1,5–5,8	88,6
F1	5,9–7,2	87,2
F2	7,3–9,5	93,2
F3	9,6–12,4	90,9
F4	Более 12,4	95,5

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше);
- быстрота и удобство применения;
- немедленный результат;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточного веса (ИМТ>35 кг/м²);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ или АСТ выше ВГН в 3 и более раз);
- выраженного холестаза;
- застойной сердечной недостаточности.

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) – не более 30 % показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;

- не менее 60 % успешных измерений.

При избыточной массе тела, жировом гепатозе целесообразно выполнение эластометрии с применением XL-датчика.

2.2. Показания для консультации специалистов [1,2]:

- консультация эндокринолога – при нарушениях углеводного обмена и других проявлениях метаболического синдрома, патологии щитовидной железы (особенно в контексте ПВТ на основе Peg-IFNα);
- консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ на основе Peg-IFNα;
- консультация психиатра – при подозрении на депрессию;
- консультация дерматолога/аллерголога/ревматолога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций;
- консультация онколога – при подозрении на ГЦК;
- консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

2.3. Диагностический алгоритм.

Алгоритм диагностики вирусного гепатита С представлен на схеме 1 [1, 2, 4, 5].

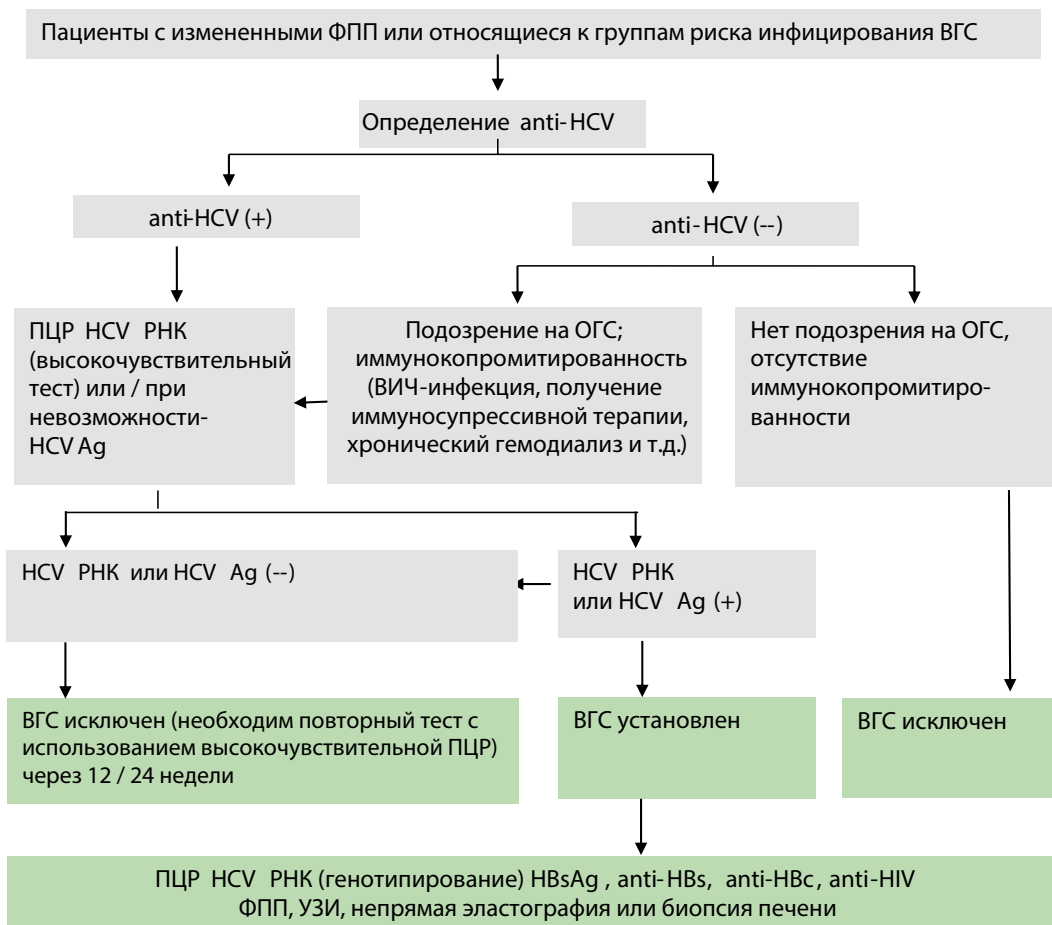


Рисунок 1. Алгоритм диагностики вирусного гепатита С

2.4. Дифференциальный диагноз хронического гепатита С и обоснование дополнительных обследований представлены в таблице 8 [1].

Таблица 8. Дифференциальный диагноз хронического гепатита С

Диагноз	Обоснование для диф. диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ОВГ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HBV ДНК), ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты ПЦР, либо положительные результаты серологических и/или молекулярных тестов при длительности инфекции менее 6 месяцев
ХГВ, ХГД	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, ПЦР (HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В и D, отрицательные результаты молекулярных тестов
ПБХ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, АМА, АМА2, IgM, липидограмма, в сложных случаях LbX	Отсутствие синдрома холестаза, дислипидемии, гистологических признаков ПБХ, отрицательные результаты АМА, АМА2, нормальный уровень IgM
ПСХ	Общие клиничко-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, pANCA, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях LbX	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах

НАСГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях ЛВх	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД2, дислипидемии), признаков стеатоза печени при УЗИ и ЛВх
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях ЛВх	Отсутствие клинико-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Лекарственно-индуцированное повреждение печени	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест ППН, генетические исследования, в сложных случаях ЛВх	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты алергогестов и генетических исследований
АИГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ANA, ASMA, AAA, LKM-1, SLA/LP, anti-LC, IgG, гамма-глобулины	Отсутствие аутоантител, гипергаммаглобулинемии, характерной гистологической картины, сопутствующих аутоиммунных заболеваний

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Основой лечения ХГС является противовирусная терапия, направленная на эрадикацию ВГС с целью регрессии или предотвращения прогрессирования заболевания печени, развития ЦП и его осложнений, а также ГЦК. В комплекс мероприятий по лечению ХГС входят режимные, диетические мероприятия, а также медикаментозная терапия.

3.1. Немедикаментозное лечение:

- охранительный режим (избегать избыточной инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы);
- соблюдение принципов рационального питания; в случае избыточного веса или ожирения – гипокалорийная диета; в ряде исследований продемонстрирована польза кофе (2-3 чашки в сутки без молока) [15-17];
- достаточный объем потребляемой жидкости (до 2-3 литров в сутки);
- минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.).

3.2. Медикаментозное лечение

3.2.1. Показания к терапии ХГС определяются исходя из следующих положений.

- Все пациенты с вирусным гепатитом С являются кандидатами для ПВТ, включая не получавших лечение и с неудачей предыдущей ПВТ (А1) [1, 2, 5, 6].
- Безотлагательное лечение должно рассматриваться у пациентов со значительным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR F2, F3 или F4), включая компенсированный цирроз (Child-Pugh A) и деком-

пенсированный (Child-Pugh B или C) ЦП, у пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (симптоматический васкулит, ассоциированный со связанной вирусным гепатитом С криоглобулинемией, со связанной с иммунными комплексами ВГС нефропатией и не-Ходжкинской В-клеточной лимфомой), у пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени, у пациентов с риском стремительного развития заболевания печени из-за сопутствующих заболеваний (реципиентов других органов – не печени или стволовых клеток, коинфекция ВГВ, диабет), у лиц с риском передачи ВГС (ЛУИИ, мужчин, имеющих секс с мужчинами с сексуальным поведением с высоким риском, у женщин детородного возраста, желающих забеременеть, гемодиализных пациентов, заключенных) (А1) [1, 2, 5, 6].

- Лечение не рекомендовано пациентам с ограниченной ожидаемой длительностью жизни из-за внепеченочных сопутствующих заболеваний (В2) [1, 2, 5, 6].
- 3.2.2. Общие рекомендации по проведению ПВТ [1, 2, 5, 6]:**

- основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации противовирусных препаратов прямого действия и, в отдельных случаях, рибавирина;
- режим ПВТ зависит от вирусологического статуса (генотип, субтип), статуса пациента и заболевания (стадия, ко-инфекции, сопутствующие заболевания и т.д.);
- полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (А1);
- пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (С1);
- для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать определение HCV РНК с помощью ПЦР с автоматической подготовкой проб и

высококочувствительным качественным и количественным тестированием в режиме реального времени с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл (В1);

- с целью оценки эффективности ПБТ определяется вирусологический ответ по окончании терапии, а также устойчивый вирусологический ответ через 12 и/или 24 недели после окончания лечения (УВО 12 или 24) (A2);
- перед началом ПБТ необходимо оценить противопоказания в соответствии с утвержденными инструкциями, а также все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем, что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, использовать доступные онлайн-ресурсы (например, www.hep-druginteractions.org) и мобильные приложения (Hep iChart);
- необходимо соблюдение эффективной контрацепции во время проведения терапии, а также после ее окончания на период, указанный в инструкции по применению соответствующего препарата (например, для RBV – 7 месяцев);

Противовирусные препараты, используемые для лечения ХГС, и их общепринятые аббревиатуры приведены в таблице 9.

Таблица 9. Противовирусные препараты, используемые в терапии ХГС

МНН	Принятое сокращение
Софосбувир	SOF
Даклатасвир	DCV
Софосбувир/Велпатасвир*	SOF/VEL
Глекапревир/Пибрентасвир	GLE/PIB
Ледипасвир/Софосбувир	LED/SOF
Элбасвир/Гразопревир	EBR/GZR
Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир + Дасабувир	OMB/PAR/ RIT+DAS
Софосбувир/Велпатасвир/ Воксиллапревир*	SOF/VEL/VOX
Рибавирин	RBV

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.2.3. Лечение пациентов с ХГС, ранее не получавших ПБТ [1, 2, 5, 6]: Рекомендации по ПБТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПБТ или получавших ПБТ на основе комбинации Peg-IFNα + RBV ± SOF или SOF + RBV, приведены в таблице 10.

Таблица 10. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПБТ или получавших ПБТ на основе комбинации Peg-IFNα + RBV ± SOF или SOF + RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
GLE/PIB	8 нед.	12 нед.	Не одобрен
LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
EBR/GZR	± RBV12-16 нед. ¹	± RBV12-16 нед. ¹	Не одобрен
OMB/PAR/RI T+ DAS	+ RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен

*В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПБТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПБТ или получавших ПБТ на основе комбинации Peg-IFNα + RBV ± SOF или SOF + RBV, приведены в таблице 11.

Таблица 11. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПБТ или получавших ПБТ на основе комбинации Peg-IFNα + RBV ± SOF или SOF + RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
GLE/PIB	8 нед.	12 нед.	Не одобрен
LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
EBR/GZR	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
OMB/PAR/RIT+ DAS	12 нед.	12 нед.	Не одобрен

*В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 2 генотипа, (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN α + RBV \pm SOF или SOF + RBV, приведены в таблице 12.

Таблица 12. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 2 генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN α + RBV \pm SOF или SOF + RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед. ¹	24 нед. или + RBV 12 нед.
SOF/VEL*	12 нед.		24 нед. или + RBV 12 нед.
GLE/PIB	8 нед.	12 нед.	Не одобрен

*В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 3 генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN α + RBV \pm SOF или SOF + RBV, приведены в таблице 13.

Таблица 13. Режимы терапии пациентов с ХГС, вызванным вирусом 3 генотипа (в том числе ко-инфицированных ВИЧ), ранее не получавших ПВТ или получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN α + RBV \pm SOF или SOF + RBV

Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП (СТР А)	С декомпенсированным ЦП (СТР В, С)
SOF+DCV	12 нед.	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.
SOF/VEL*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.
GLE/PIB	8 нед.	12 нед.	Не одобрен
SOF/VEL/VOX*	Не одобрен	12 нед.	Не одобрен

*В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.2.4. Лечение пациентов с ХГС с неудачей предшествующей ПВТ проводится исходя из следующих положений [1,2,5,6]:

- у пациентов, ранее получавших ПВТ на основе комбинации Peg-IFN α + RBV \pm SOF или SOF + RBV, повторная ПВТ соответствует таковой для пациентов, ранее не получавших лечение;
- тестирование на резистентность к ВГС целесообразно проводить до перелечивания пациентов с неудачей предшествующей ПВТ на основе ПППД (В2);
- режимы повторной ПВТ у пациентов с неудачей предшествующей ПВТ на основе ПППД приведены в таблице 14.

Таблица 14. Повторное лечение пациентов с ХГС с неудачей предшествующей ПВТ на основе ПППД

Ранее проводимая ПВТ	Профиль пациентов	
	без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А)	декомпенсированный ЦП (СТР В, С)
ИП и/или NS5A ингибитор	SOF/VEL/VOX* 12 нед.	SOF/VEL* + RBV 24 нед.
Ингибитор NS5A без предшествующего лечения ИП NS3/4A	GLE/PIB 16 нед.	-
ИП NS3/4A без предшествующего лечения ингибитором NS5A	GLE/PIB 12 нед.	-
ИП и/или NS5A ингибитор с неблагоприятными предикторами ответа (продвинутое заболевание печени, многократные неудачи ПВТ, сложный профиль резистентности/RAS к NS5A)	SOF + GLE/PIB 12 нед.	-
Тяжело поддающиеся лечению пациенты с резистентностью/RAS к NS5A, с двукратной неудачей терапии ИП и/или NS5A ингибитор	SOF/VEL/VOX* + RBV 12-24 нед. SOF + GLE/PIB + RBV 12-24 нед.	-

*В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.3. Тактика лечения в особых группах представлена в таблице 15[1,2,5,6].

Таблица 15. Тактика лечения ХГС в особых группах

Категории пациентов	Тактика
Компенсированный ЦП	<ul style="list-style-type: none"> Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14. Мониторинг и менеджмент побочных явлений должен быть особенно тщательным.
Декомпенсированный ЦП (СТР В или С) без ГЦК с показаниями к ТП	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты должны быть пролечены в экспертных центрах с доступом к ТП, при этом требуется тщательный мониторинг с возможной остановкой терапии при появлении признаков ухудшения (декомпенсации) во время лечения (A1). Пациенты с показателями MELD <18–20 ПВТ должны быть пролечены до ТП, а ПВТ должна быть назначена в максимально короткие сроки для полного завершения курса до ТП, с учетом возможности снятия с листа ожидания в некоторых случаях (A1). Режимы ПВТ, содержащие ингибиторы протеаз, противопоказаны (A1). Пациенты могут быть пролечены SOF/LDV (генотип 1) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы) в комбинации с RBV (1000 мг/сутки у пациентов с весом <75 кг или 1200 мг/сутки у пациентов с весом ≥75 кг; возможен старт с 600 мг/сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости) или без RBV при наличии противопоказаний к нему (A1). Пациентам с показателями MELD ≥18–20 проведение ПВТ целесообразно после ТП (B1). Пациенты с показателями MELD ≥18–20 могут быть пролечены до ТП, если время ожидания превышает 6 месяцев, в индивидуальном порядке в специализированных экспертных центрах (B2). Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14. Высокий риск побочных эффектов требует более тщательного клинического и лабораторного мониторинга во время и после ПВТ (B1).
Декомпенсированный ЦП (СТР В, С) без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> Пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний, определяющих прогноз жизни, ПВТ показана в экстренном порядке (A1). Режимы ПВТ, содержащие ингибиторы протеаз, противопоказаны (A1). Пациенты могут быть пролечены SOF/LDV (генотип 1) или SOF+DCV или SOF/VEL (все генотипы) в комбинации с RBV (1000 мг/сутки у пациентов с весом <75 кг или 1200 мг/сутки у пациентов с весом ≥75 кг; возможен старт с 600 мг/сутки с последующей коррекцией в зависимости от переносимости) или без RBV при наличии противопоказаний к нему (A1). Режимы ПВТ приведены в таблицах 10-14. Высокий риск побочных эффектов требует более тщательного клинического и лабораторного мониторинга во время и после ПВТ (B1).
ГЦК без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А) с показаниями к ТП	<ul style="list-style-type: none"> ТП должна рассматриваться как основной вид лечения и решение о ПВТ принимается индивидуально после мультидисциплинарного обсуждения (A1). ПВТ может быть начата до ТП для предотвращения рецидива инфекции и послеоперационных осложнений при условии отсутствия нежелательного влияния на менеджмент пациента в листе ожидания (A2). Противовирусное лечение может быть отложено на период после трансплантации с высокой вероятностью достижения УВО (A2). Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы завершить полный курс до ТП (B1). ПВТ проводится согласно стандартным рекомендациям (таблицы 10-14) (B1).
ГЦК без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> ПВТ рассматривается после мультидисциплинарного обсуждения в соответствии со стандартными рекомендациями с учетом прогностического влияния опухоли на продолжительность жизни (таблицы 10-14) (B2)
Пролеченная ГЦК без показаний к ТП	<ul style="list-style-type: none"> ПВТ не должна откладываться, особенно у пациентов с ЦП (A1). ПВТ проводится в стандартных режимах (таблицы 10-14). После достижения УВО риск рецидива (de novo) ГЦК снижается, но сохраняется, в связи с чем пациенты нуждаются в тщательном динамическом наблюдении (A1).
Рецидивы после ТП	<ul style="list-style-type: none"> Кандидаты на ПВТ (A1). Лечение следует начинать в возможно короткие сроки после стабилизации состояния пациента (как правило, через 3 месяца) после ТП (A1). Срочными показаниями к ПВТ являются острый холестатический гепатит, умеренный распространенный фиброз или портальная гипертензия через 1 год после ТП, которые служат прогностическими факторами быстрого прогрессирования заболевания и отторжения трансплантата (A1).

*В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.4. Упрощенные режимы ПВТ [1, 2, 5, 6]:

- Упрощенные режимы ПВТ допускаются использовать при отсутствии возможности реализации описанных ранее стандартных рекомендаций по диагностике и лечению.
- Упрощенные режимы ПВТ предполагают пангенные комбинацииПППД у пациентов с компенсированным заболеванием печени (B1).
- Обследование до лечения может быть ограничено доказательством репликации HCV (наличие HCV РНК или HCV core Ag в сыворотке или плазме) и оценкой наличия или отсутствия ЦП с помощью неинвазивной эластографии печени или (при отсутствии такой возможности) - неинвазивных маркеров (FIB-4 или APRI) (B1).
- Пациенты, без ЦП или с компенсированным ЦП (СТР А), ранее не получавшие ПВТ или получавшие ПВТ на основе комбинации Peg-IFN α + RBV \pm SOF

или SOF + RBV, могут быть пролечены комбинацией SOF/VEL или GLE/PIB в течение 12 недель без определения генотипа (B1).

- У пациентов без ЦП (уверенно исключенного с помощью неинвазивной эластографии печени или неинвазивных маркеров), ранее не получавших ПВТ и не имеющих рисков повторного инфицирования, возможно использование GLE/PIB в течение 8 недель (A1).
- Принимая во внимание высокую эффективность ПВТ, определение УВО 12 в рамках упрощенных режимов ПВТ не является строго обязательным (B1).
- У пациентов с выраженным фиброзом (F3) или компенсированным циррозом (F4), достигших УВО, требуется продолжить регулярный скрининг ГЦК (A1).
- Алгоритм упрощенного лечения ХГС представлен на схеме 2.

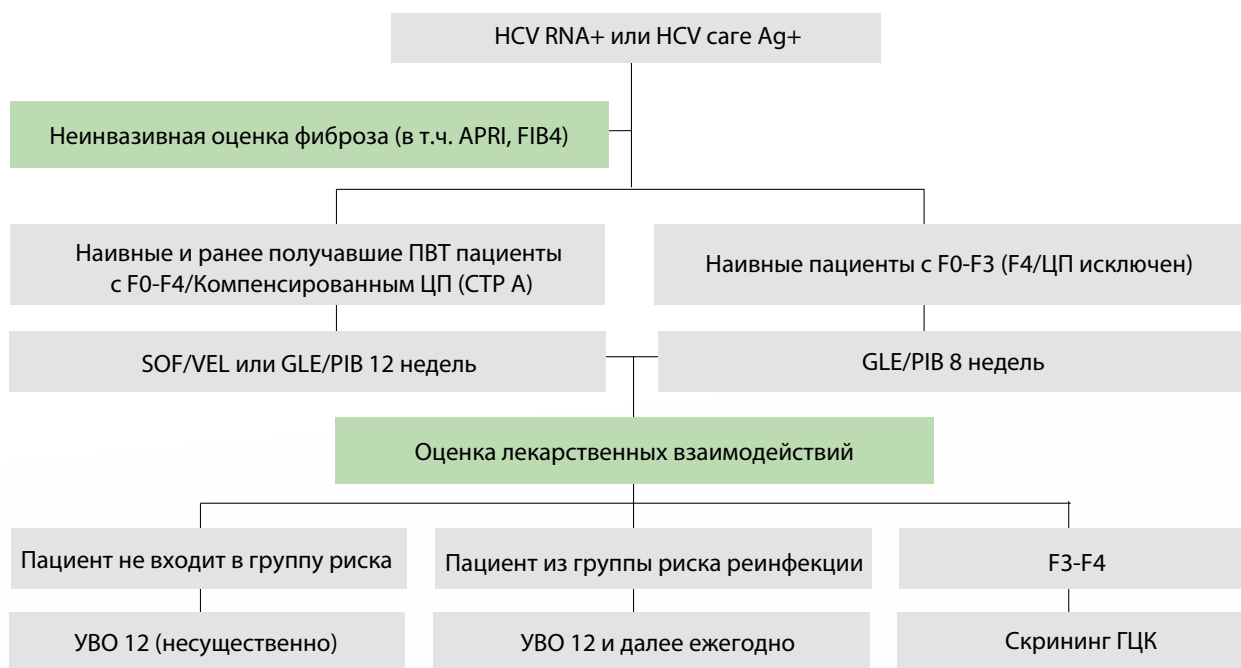


Рисунок 2. Алгоритм упрощенного лечения ХГС

3.5. Мониторинг ПВТ включает динамическую оценку ее эффективности, безопасности и лекарственных взаимодействий [1, 2, 5, 6].

3.5.1. Мониторинг эффективности ПВТ основывается на следующих положениях [1, 2, 5, 6]:

- мониторинг ВГС РНК в сыворотке или плазме крови должен проводиться с помощью ПЦР с автоматической подготовкой проб и высокочувствительным качественным и количественным тестированием в режиме реального времени с нижним лимитом определения менее 15 МЕ/мл (A1);

- при невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться измерение HCV core Ag (A1);

- у пациентов, получающих ПППД, уровни HCV РНК или HCV core Ag должны измеряться исходно, по окончании, а также спустя 12 или 24 недели после завершения терапии (для оценки УВО12 или УВО24, соответственно) (таблица 15) (A1);

- помимо вирусологического ответа, целесообразно оценивать также биохимический ответ (по динамике ФПП) и морфологический ответ (по динамике показателей неинвазивной эластографии, LBx).

Таблица 16. Мониторинг ПВТ с использованием ПППД

Исследования	Сроки	Комментарии
HCV РНК или (при невозможности использования ПЦР) HCV core Ag	<ul style="list-style-type: none"> До начала ПВТ, непосредственно по окончании (8, 12, 16 или 24 недели при 8, 12, 16 или 24-недельных курсах ПВТ соответственно) и через 12 или 24 недель после окончания ПВТ (УВО 12 или УВО 24) 	<ul style="list-style-type: none"> В зависимости от длительности ПВТ
Оценка побочных явлений	<ul style="list-style-type: none"> При каждом визите 	<ul style="list-style-type: none"> В зависимости от режима терапии ПВТ
Мониторинг возможных лекарственных взаимодействий	<ul style="list-style-type: none"> При каждом визите 	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов, получающих лечение по поводу сопутствующих или интеркуррентных заболеваний
ОАК с подсчетом тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> На 2-4 неделях и далее с 4-недельными интервалами 	<ul style="list-style-type: none"> Особенно важно при получении пациентом RBV
АЛТ (АСТ)	<ul style="list-style-type: none"> На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ 	<ul style="list-style-type: none"> В зависимости от длительности ПВТ
Креатинин	<ul style="list-style-type: none"> На 2-4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ 	<ul style="list-style-type: none"> Важно у пациентов, получающих SOF
Билирубин	<ul style="list-style-type: none"> На 2-4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ 	<ul style="list-style-type: none"> Важно у пациентов, получающих OMB/ PAR/RIT+DAS, RBV
Другие ФПП	<ul style="list-style-type: none"> На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ или по показаниям 	<ul style="list-style-type: none"> По показаниям (альбумин, МНО, К, Na у пациентов с ЦП и т.д.)

3.5.2. Мониторинг безопасности ПВТ основывается на следующих положениях [1,2,5,6]:

- пациенты должны обследоваться на предмет побочных явлений ПВТ во время каждого визита (A1);
- влияние противовирусных препаратов на клинические, гематологические и биохимические показатели в случае безинтерфероновых режимов ПВТ оценивается в сроки, указанные в таблице 15 (A1);
- необходим контроль за соблюдением эффективной контрацепции женщинами репродуктивного возраста и/или их партнерами-мужчинами, получающими ПВТ, а в случае использования RBV – еще не менее 6 месяцев после окончания лечения (A1).

3.5.3. Мониторинг лекарственных взаимодействий основывается на следующих положениях [1, 2, 5, 6]:

- во время ПВТ необходима оценка потенциальных лекарственных взаимодействий с препаратами, назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний (A1) на основании утвержденных инструкций

по применению, доступных онлайн-ресурсов (например, www.hep-druginteractions.org) или мобильных приложений (Hep iChart);

- перед планируемой ПВТ пациента следует информировать о риске лекарственных взаимодействий с назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний препаратами и необходимости предварительной консультации перед их применением (A1);
- по возможности использование назначенных по поводу сопутствующих заболеваний препаратов, имеющих риск потенциальных взаимодействий, следует прекратить на период ХГС, либо произвести замену на альтернативные препараты, не имеющие таких взаимодействий, по согласованию с профильными специалистами (B1).

3.6. Перечень лекарственных средств

3.6.1. Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в таблице 17 [1, 2, 5, 6]

Таблица 17. Перечень основных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/ Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX65	Ледипасвир/ Софосбувир	90 мг/400 мг 1 раз в сутки внутрь во время еды ли независимо от приема пищи
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Код АТХ J05AX15	Софосбувир	400 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды ли независимо от приема пищи

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX14	Даклатасвир	60 мг внутрь 1 раз в сутки (только в комбинации с софосбувиром)
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5B/Ингибитор NS5A Код АТХ J05AX15	Софосбувир/ Велпатасвир*	400/100 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды или независимо от приема пищи
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТХ J05AB04	Рибавирин	200 мг внутрь (суточная доза у пациентов с весом менее 75 кг составляет 1000 мг, более 75 кг – 1200 мг) внутрь во время или после еды в два приема (только в комбинации с другими противовирусными препаратами)

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.6.2. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в таблице 18 [1, 2, 5, 6].

Таблица 18. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Способ применения
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор белка NS5A/Ингибитор протеазы NS3/4A/Фармакокинетический бустер + Ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B. Код АТХ J05A	Омбитасвир/ Паритапревир/ Ритонавир + Дасабувир	Омбитасвир 12,5 мг/Паритапревир 75 мг/Ритонавир 50 мг 2 дозы в один прием + Дасабувир 250 мг 2 раза в сутки
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A/Ингибитор протеазы NS3/4A Код АТХ J05AX68	Элбасвир/Гразопревир	50/100 мг внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5B/Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A	Софосбувир/ Велпатасвир/Воксилепревир*	400/100/100 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды или независимо от приема пищи

*После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям

3.7. Дальнейшее ведение:

3.7.1. Дальнейшее ведение пациентов, достигших УВО, основывается на следующих положениях [1, 2, 5, 6]:

- пациентов необходимо проинформировать о риске повторного инфицирования в целях его снижения (B1);
- пациентам, не относящимся к группе риска повторного инфицирования, без исходного тяжелого фиброза/ЦП (F0-F2 по шкале METAVIR) с нормальным уровнем АЛТ, достигшим УВО 12-24, последующее наблюдение не требуется (A1);
- пациенты с исходным тяжелым фиброзом (F3) и ЦП, достигшие УВО, должны проходить скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП) не реже чем каждые 6 месяцев (A1);
- у пациентов с ЦП обязательно обследование на наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка, если оно обнаруживалось до лечения (A1);
- ведение пациентов, достигших УВО, с осложнениями ЦП осуществляется согласно соответствующему протоколу;
- пациенты из групп риска, достигшие УВО, нуждаются в скрининге дважды в год или по крайней мере один раз в год на наличие HCV RNA методом ПЦР ввиду возможности реинфекции (B2).

3.7.2. Дальнейшее ведение пациентов с противопоказаниями к противовирусной терапии основывается на следующих положениях [1, 2, 5, 6]:

- пациенты, не получавшие лечение, или у которых предыдущая терапия была неудачной, нуждаются в динамическом наблюдении (C2);
- причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы;
- для данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП) (C2);
- данная категория пациентов нуждается в регулярном скрининге на ГЦК (A2);
- пациенты с неудачей, предшествующей ПВТ, являются кандидатами для повторной терапии, согласно положениям настоящего протокола (таблица 14).

3.8. Индикаторы эффективности лечения [1, 2, 5, 6]:

- достижение УВО;
- биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ);
- улучшение гистологической картины, либо данных непрямо́й эластографии печени.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1. Показания для плановой госпитализации включают [1]:

- выраженную активность заболевания;
- декомпенсацию заболевания печени (включая осложнения ЦП);
- определение показаний и обследование перед ТП;
- проведение ПБП;
- начальный период ПВТ у пациентов с высоким риском развития ее осложнений;
- побочные явления в результате ПВТ.

4.2. Показания для экстренной госпитализации для пациентов с тяжелым заболеванием печени (ЦП в исходе ХГС и его осложнениями) приведены в соответствующем протоколе.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Основные принципы, показания, противопоказания и режимы терапии соответствуют таковым на амбулаторном уровне.

5.1. Немедикаментозное лечение: соответствует таковому на амбулаторном уровне (п. 3.1).

5.2. Медикаментозное лечение: соответствует таковому на амбулаторном уровне

5.3. Хирургические вмешательства: нет.

NB! Хирургические вмешательства включают малоинвазивные манипуляции при осложнениях ЦП (эндоскопическое лигирование/склерозирование варикозно-расширенных вен, парциальную эмболизацию селезеночной артерии, радиочастотную абляцию и трансартериальную хемоэмболизацию ГЦК), хирургические методы коррекции портальной гипертензии, резекцию и трансплантацию печени. Показания, противопоказания и техника выполнения данных вмешательств приведены в соответствующих клинических протоколах.

5.4 Дальнейшее ведение соответствует таковому на амбулаторном уровне.

5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения: соответствует таковому на амбулаторном уровне.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

- 1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ РК, Председатель ОО «Казахская ассоциация по изучению печени», член EASL, AASLD, APASL, Алматы.
- 2) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – доктор

медицинских наук, профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования» МЗ РК, Алматы.

- 3) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы.
- 4) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, ассистент кафедры гастроэнтерологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» МЗ РК, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, заместитель Председателя ОО «Казахская ассоциация по изучению печени», член EASL, Алматы.
- 5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан.

6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3. Рецензенты

- 1) Бакулин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член Правления Научного общества гастроэнтерологов России, член EASL, Санкт-Петербург, РФ.
- 2) Кошеров Бахыт Нурғалиевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию НАО «Медицинский университет Караганды» МЗ РК, Караганда, Казахстан.
- 3) Рахметова Венера Саметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 3 НАО «Медицинский университет Астана», главный внештатный гепатолог управления здравоохранения г. Нур-Султан, Председатель ОО «Общество специалистов гастроэнтерологического и гепатологического профиля», Нур-Султан.

6.4. Пациентские сообщества

- 1) Бирюков Сергей Анатольевич – председатель ОФ/NGO AGEF C (ANTINERATITIS C).

6.5. Указание условий пересмотра протокола: через 5 лет после опубликования или при наличии новых методов диагностики и лечения с доказанной эффективностью.

6.6 Список использованной литературы:

- 1) Hepatology: A clinical textbook. The Editors Stefan Mauss, Thomas Berg, Jürgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer, 2018.
- 2) WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Publication date: July 2018. Languages: English. ISBN: 978-92-4-155034-5.
- 3) Nikolaos T. Pyrsopoulos K. Rajender Reddy. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Cur Gastroenterol Reports*. Feb 2001, Vol 3, Issue 1:71–78.
- 4) WHO Guidelines on hepatitis B and C testing 2017. Publication date: February 2017. Languages: English. ISBN: 978-92-4-154998-1.
- 5) EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol.*, aug. 2018 Volume 69, issue 2, pages 461–511.
- 6) AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Published in *Clinical Infectious Diseases*. *Clinical Infectious Diseases*, nov. 2018, pages 1477 – 1492.
- 7) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015 vol. 63 j 237–264.
- 8) Joseph K. Lim, Steven L. Flamm, Siddharth Singh, Yngve T. Falck-Ytter. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* May 2017; Vol. 152, Issue 6: 1536–1543.
- 9) APASL consensus statements and recommendation for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatology* 2016, 10:681–701.
- 10) BioPredictive: Technical Recommendations for FibroTest and FibroMax assays, Bio Predictive, Saint Germain, Paris, France. Accessed 2/2018. Available at biopredictive.com/products/fibromax.
- 11) Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology* 2017 Jul;11(4):317–370.
- 12) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul; 69(1):182–236.
- 13) ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up hepatocellular carcinoma. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238–iv255.
- 14) Baveno criteria safely identify patients with compensated advanced chronic liver disease who can avoid variceal screening endoscopy: a diagnostic test accuracy meta-analysis. Zsolt Szakács, Bálint Erőss, Alexandra Soós et al. *Frontiers in Physiology*, 13 August 2019, volume 10, article 1028. doi: 10.3389/fphys.2019.01028.
- 15) Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA et al. *BMJ Open*. 2017 May 9;7(5): 013739.
- 16) An updated dose–response meta-analysis of coffee consumption and liver cancer risk. Chengbo Yu, Qing Cao, Ping Chen, Shigui Yang, Min Deng, Yugang Wang, and Lanjuan Lib. *SCIENTIFIC*. 2017. *RepoRts*. | 6:37488 | DOI: 10.1038/srep37488.
- 17) Molecular Bases Underlying the Hepatoprotective Effects of Coffee. Federico Salomone, Fabio Galvano and Giovanni Li Volti. *Nutrients* 2017, 9, 85.

Оптимальные решения проблем кислотной зависимости и нормализации моторики желудочно-кишечного тракта

Интервью с заведующей кафедрой гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом гепатологии Казахского медицинского университета непрерывного образования (КАЗМУНО), к.м.н., профессором Алдашевой Жанной Ахметовной

– **Добрый день, расскажите о своей профессиональной деятельности. Почему Вы решили стать гастроэнтерологом? Что Вас привлекло в этой специальности?**

– Решение стать гастроэнтерологом возникло после пяти лет работы в практической медицине. По окончании медицинского института в 1984 г. и прохождения годичной интернатуры на базе Талгарской районной больницы я была распределена врачом-ординатором в отделение общей терапии областной клинической больницы г. Алматы. За это время я сформировалась как врач, приобрела ценный опыт практической работы. Но хотелось дальнейшего профессионального роста и совершенствования. Тогда было принято решение учиться дальше. Я поступила в клиническую ординатуру по специальности «Гастроэнтерология» на кафедру питания и гастроэнтерологии Алматинского Государственного института усовершенствования врачей (АГИУВ). Такой выбор был вполне осознанным. Гастроэнтерология – это один из самых больших и сложных разделов внутренних болезней. Больные с жалобами со стороны органов пищеварения встречались в моей практике очень часто, и я нередко испытывала сложности в диагностике и лечении. В годы, когда я начинала свою трудовую деятельность, возможности диагностики таких больных были очень ограничены. Не было даже такого сегодня распространенного повсеместно ультразвукового исследования (УЗИ), не говоря уже о КТ и МРТ, без которых сейчас в большинстве случаев просто невозможна диагностика. Лечение в основном проводилось симптоматическое.

В последние годы в гастроэнтерологии произошел стремительный прорыв. Появились современные методы диагностики, в том числе молекулярно-генетической, инструментальной диагностики. Раскрыты причины и патогенетические механизмы многих заболеваний пищеварительной системы. К наиболее значимым открытиям относятся: хеликобактерная инфекция, открытие новых вирусов, вызывающих гепатиты, расшифровка генома микроорганизмов, на-



селяющих желудочно-кишечный тракт и др. Все это в корне изменило тактику ведения и лечения больных. Если раньше, например, больные с обострением язвенной болезни обязательно госпитализировались и получали большей частью симптоматическое лечение, то сегодня они с успехом лечатся амбулаторно, продолжая трудовую деятельность. Тогда было вполне закономерным осенне-весеннее обострение язвы, которое нередко осложнялось кровотечением и требовало срочной хирургической операции. Сегодня с появлением современных мощных лекарств этиопатогенетического действия можно полностью излечить таких больных. С появлением новых противовирусных препаратов стало возможным бороться с вирусными поражениями печени и предотвращать переход в цирроз и рак печени. Применение биопрепаратов значительно облегчило участь пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника.

Все это еще больше увлекало и усиливало интерес к выбранной профессии. После окончания клинической ординатуры я осталась работать на кафедре, и с тех

пор по настоящее время занимаюсь образовательной и научной деятельностью. Защитила кандидатскую и написала докторскую диссертацию, которые посвящены клиническим исследованиям по гепатологии. С 2018 г. являюсь заведующей кафедрой. Сейчас, в связи с расширением образовательной деятельности, наш институт преобразован в университет, где проводится многоуровневое образование. На нашей кафедре сейчас обучаются врачи-интерны, резиденты, повышают квалификацию врачи терапевтического профиля.

Также занимаюсь общественной деятельностью, являюсь членом Республиканского общественного объединения «Ассоциация гастроэнтерологов» – член Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO); членом Научно-практического общества гастроэнтерологов г. Алматы. За все время трудовой деятельности не переставала заниматься практической работой.

– Если рассматривать взрослое население в Казахстане, какие гастроэнтерологические заболевания наиболее распространены в нашей популяции?

– Болезни органов пищеварения занимают важное место в структуре общей заболеваемости и смертности в нашей республике. На протяжении многих лет по частоте они продолжают занимать лидирующие позиции, уступая заболеваниям сердечно-легочной системы. В последние годы отмечается постоянный рост среди взрослого населения болезней гепато-билиарной системы, в частности, вирусных, метаболических, лекарственно-токсических поражений печени, участились случаи тяжелых проявлений хронических воспалительных заболеваний кишечника, среди молодого населения чаще стали встречаться функциональные расстройства пищеварительного тракта. Но, пожалуй, наиболее частыми заболеваниями пищеварительной системы являются гастриты, язвы желудка и 12-перстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Это группа так называемых кислото-зависимых заболеваний (КЗЗ). И если в последние годы и наблюдается некоторое снижение частоты язвенной болезни, то ГЭРБ имеет постоянную тенденцию к росту, что вполне соответствует известному выражению «Язвенная болезнь – это болезнь XX века, а ГЭРБ – это болезнь XXI века».

– С чем Вы связываете такой высокий уровень распространенности кислото-зависимых заболеваний (КЗЗ)?

– Причин на самом деле много. Помимо общеизвестных факторов риска, таких как курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, неправильное питание, стрессы, основными причинами резкого роста КЗЗ, в частности ГЭРБ, является увеличение случаев ожирения, сахарного диабета, прием лекарственных препаратов, снижающих тонус мышц

нижнего отдела пищевода (нитраты, бета-адренергические средства, эуфиллин, блокаторы кальциевых каналов). Недаром сейчас ГЭРБ рассматривается как одно из гастроэнтерологических проявлений метаболического синдрома [1, 2].

Высокое инфицирование хеликобактерной инфекцией (более 80 %) среди взрослого населения способствует росту больных с эрозивно-язвенными НР-ассоциированными поражениями желудка и 12-перстной кишки. Важно также отметить такой значимый фактор роста заболеваемости, как увеличение приема населением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), приводящих к НПВП-гастропатиям.

– К каким последствиям и осложнениям могут привести не пролеченные вовремя КЗЗ?

– Последствия и осложнения КЗЗ, к сожалению, могут быть самыми тяжелыми, приводящими к потере трудоспособности, инвалидизации и смертности. К примеру, наличие у больных с ГЭРБ как типичных симптомов (изжога, дисфагия, регургитация), значительно ухудшающих качество жизни, так и нетипичных клинических проявлений (боли за грудиной, першение в горле, кашель и др.). Это затрудняет диагностику, приводит к гипердиагностике, вследствие этого, к неправильному лечению, а в результате это осложняется стриктурой пищевода, кровотечением из язв и эрозий. Наиболее грозное осложнение ГЭРБ – это формирование пищевода Барретта, при котором плоский эпителий пищевода замещается на тонкокишечную метаплазию. Пищевод Барретта – это предраковое состояние, которое увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода [3].

Несвоевременное неправильное лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки также чревато развитием кровотечений, перфораций, малигнизации. Особенно высок риск развития кровотечений при НПВП-гастропатиях. Часто этому способствует бессимптомное течение заболевания. Установлено, что язвы выявляются у 15-40 % и более больных, регулярно принимающих неселективные НПВП более пяти лет [4], при этом у 1 из 100 возникает кровотечение [5]. Каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у кого развилось кровотечение, и каждый 3-й с перфорацией погибает [6]. Важно также отметить, что с возрастом на фоне увеличения рисков гастроинтестинальных поражений в геометрической прогрессии увеличиваются случаи развития тяжелых желудочно-кишечных кровотечений [7].

Международным агентством по изучению рака инфекция хеликобактер пилори была признана канцерогеном первой группы для человека, а, как известно, преимущественное большинство случаев гастрита и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ассоциировано с этой инфекцией. Колонизация слизистой желудка инфекцией приводит как к непосредственно

прямому повреждающему действию, так и к изменениям, вызванным воспалительной реакцией. При этом отмечается лимфоцитарная и нейтрофильная воспалительная инфильтрация, приводящая к продукции провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода и повреждению ДНК. Согласно общепризнанной модели канцерогенеза (каскад Каррея), продолжительное инфицирование приводит к прогрессированию воспаления с развитием атрофии и последующей метаплазии, дисплазии и рака [8, 9]. Пациенты с отягощенным семейным, наследственным анамнезом по раку желудочно-кишечного тракта находятся в группе особого риска и требуют постоянного наблюдения.

Таким образом, каждый из случаев осложнений КЗЗ следует рассматривать как результат неадекватной консервативной терапии, что диктует необходимость ее совершенствования для профилактики этих осложнений.

– Что Вы можете сказать об основных принципах лечения КЗЗ, как медикаментозных, так и немедикаментозных?

– Учитывая, что в развитии КЗЗ немаловажную роль играют так называемые предрасполагающие факторы, важной и обязательной предпосылкой эффективного лечения является их устранение. А это значит, что нужно изменить образ жизни: лицам с избыточным весом и ожирением нормализовать массу тела, избавиться от вредных привычек, наладить правильное питание и не заниматься самолечением.

Нелегкой задачей на сегодняшний день является лечение больных с функциональными расстройствами пищеварительного тракта, в частности, с функциональной диспепсией (ФД), которая также относится к КЗЗ. Зачастую, все проводимые мероприятия, в том числе медикаментозные, будут неэффективными, если не установятся доверительные отношения между пациентом и врачом. Это особый контингент больных, на осмотр которых требуется больше времени. Необходимо тщательно выяснить как медицинский, так и семейный и социальный анамнез, чтобы выявить причины, приведшие к появлению или усилению диспептических симптомов. При тяжелом психосоматическом течении ФД следует к лечению привлекать психиатра.

Этиопатогенетические подходы к лечению КЗЗ являются основой медикаментозной терапии. Объединяющим патогенетическим механизмом развития КЗЗ является воздействие ацидо-пептического фактора, следовательно, важным компонентом лечения является применение антисекреторных лекарственных препаратов.

На сегодняшний день основным принципом лечения ГЭРБ является назначение адекватных доз антисекреторного препарата для проведения основного курса (от 4 до 8 нед.), и продолжительного (6-

12 нед.) поддерживающего курса. Если эти условия не соблюдаются, то вероятность рецидива составляет более 90 %.

При подтверждении хеликобактерной инфекции, согласно рекомендациям как Международных консенсусов (Маастрихт-5, Киотский консенсус-2014), так и Республиканского протокола диагностики и лечения хронических гастритов и язвенной болезни, следует провести 14-дневный курс с применением схем тройной терапии, включающей антисекреторный препарат (ИПП + 2 антибиотика), при неэффективности, а в ряде случаев сразу начинать с квадротерапии (ИПП + 2 антибиотика + препарат висмута). При гастропатиях, вызванных приемом НПВП, по возможности, отменить эти препараты. Но в случае невозможности их отмены пересмотреть дозу, или назначить НПВП с меньшим повреждающим на слизистую желудка действием.

К этиопатогенетическим факторам развития ФД, кроме наследственной предрасположенности, нервно-психических воздействий и нарушения моторики гастродуоденальной области, относится гиперчувствительность желудка к действию соляной кислоты. Это требует, помимо препаратов, нормализующих моторную функцию, назначение антисекреторных препаратов, особенно при клиническом варианте, протекающем с синдромом эпигастральной боли.

– Какие сегодня существуют основные группы антисекреторных препаратов и какова их роль в лечении КЗЗ?

– В настоящее время применяются три основные группы лекарственных препаратов, влияющих на основные механизмы желудочной секреции. Это антациды – медикаментозные средства, которые нейтрализуют соляную кислоту в полости желудка, быстро купируют изжогу, но неспособны длительно контролировать кислотопродукцию. Поэтому они могут применяться в комплексной терапии КЗЗ в качестве симптоматического лечения.

Следующая группа препаратов антисекреторного действия представлена блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, которые широко использовались в 80-х годах прошлого столетия. Их механизм действия основан на блокировании H₂-рецепторов гистамина и уменьшении продукции и поступления соляной кислоты в просвет желудка. Но они не обеспечивают ингибирования секреции кислоты при холинэргической стимуляции, поэтому прием препаратов этой группы сейчас ограничен. Более того, при пищеводе Барретта назначение H₂-блокаторов неэффективно, а в ряде случаев может привести к нарастанию метаплазии.

Лидирующее положение среди препаратов для лечения КЗЗ занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые, согласно Международным и Национальным рекомендациям при КЗЗ, являются

препаратами первого ряда для их лечения. На сегодняшний день в клинической практике широко используются следующие представители этой группы: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол. Все они являются слабыми основаниями и имеют одинаковый механизм действия. После всасывания в кишечнике ИПП быстро перераспределяются между различными тканями и ввиду их слабощелочных свойств накапливаются разными тканями избирательно, т.е. концентрируются в кислой среде секреторных канальцев, где конвертируются в свою активную форму и необратимо связываются с SH-группами фермента H⁺-K⁺-АТФ-аза, блокируя кислотопродукцию [10, 11]. Несмотря на общий механизм действия разные представители ИПП имеют некоторые отличия между собой, в частности, по интенсивности и продолжительности кислотосупрессии, скорости наступления и стойкости эффекта на протяжении суток, межлекарственным взаимодействиям и особенностям метаболизма того или иного препарата. Знание и учет особенностей разных представителей ИПП поможет выбрать наиболее оптимальный препарат в каждом конкретном случае.

– Если взять молекулу омепразол, как Вы считаете, есть ли различие между недорогими аналогами омепразола и брендом Омез?

– Появление в конце 80-х годов ИПП было настоящей революцией в гастроэнтерологии. Благодаря уникальному механизму подавления кислотной продукции стало возможным быстро избавить больного от мучительной изжоги и других симптомов, ускорить рубцевание язвенного дефекта, предотвратить осложнения и спасти жизнь огромному количеству пациентов, не прибегая к хирургическому вмешательству.

Омепразол является первым и наиболее изученным препаратом из группы ИПП и сегодня его можно считать стандартом в лечении КЗЗ. Он прошел многочисленные клинические испытания, отвечающие критериям доказательной медицины. В Казахстане на фармацевтическом рынке омепразол появился в виде дженерической версии Омез (фарм. компания «Dr. Reddy's Laboratories Ltd»). Важным требованием к дженерикам является наличие доказанной терапевтической взаимозаменяемости с оригинальным препаратом. В США дженерики разделены на группы А и В. Код А присваивается тем дженерикам, которые прошли исследование терапевтической эквивалентности. Сведения о статусе лекарственных препаратов содержатся в Orange Book (Оранжевая книга) Федерального управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) Минздрава США. Среди большого количества дженериков препарат Омез включен в Оранжевую книгу FDA как препарат с доказанной биоэквивалентностью категории А.

В настоящее время актуальной проблемой стало увеличение случаев резистентности некоторых КЗЗ, в особенности, ГЭРБ к проводимой терапии [12, 13, 14].

Причиной, помимо снижения комплаенса, является недостаточный эффект супрессии кислотопродуцирующей функции желудка [13]. В одном российском исследовании [15] рядом авторов проводилось сравнение эффективности супрессии кислотообразования в желудке и уровня экспозиции кислоты в пищеводе у больных ГЭРБ после назначения различных дженерических препаратов омепразола, в том числе Омеза. Было показано, что только Омез в дозе 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды достоверно снижал кислотопродуцирующую функцию желудка, что в свою очередь приводило к снижению показателей кислотной экспозиции в пищеводе больных ГЭРБ. Использование же двух других дженериков омепразола не приводило к достоверному снижению изучаемых показателей. Следовательно, при выборе дженериков, которые приносят пользу при меньших затратах, следует обращать особое внимание на гарантию качества, безопасности и эффективности.

– Какое место, на Ваш взгляд, занимает препарат Омез в схемах лечения КЗЗ?

– Из всех ИПП молекула омепразола имеет самую большую доказательную базу по эффективности и безопасности, так как представлена на рынке более 25 лет. Лекарственный препарат Омез имеет широкую популярность во многих странах и является брендом № 1 в мире среди омепразолов [16]. Он имеет большую доказательную базу, включен в Оранжевую книгу FDA как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А. Все это позволяет широко использовать препарат Омез при большинстве случаев КЗЗ. Существует большое количество исследований, подтверждающих эффективность препарата Омез в схемах эрадикационной терапии при НР-ассоциированных поражениях желудка и 12-перстной кишки с последующим назначением его в качестве поддерживающего лечения [15, 17, 18].

Особым преимуществом препарата Омез является наличие его парентеральной формы, которая быстро снижает кислотность, длительно поддерживает рН и создает условия для образования кровяного сгустка. Более чем 20-летний опыт применения в Казахстане инъекционной формы препарата Омез позволил эффективно бороться с выраженным болевым синдромом при различных КЗЗ, сократить частоту кровотечений из язв, а многим спасти жизнь.

Недавно на рынке появилась еще одна форма омепразола – Омез-Инста, который является первым из ИПП препаратом с ускоренным высвобождением. Он представляет собой комбинацию порошка омепразола 20 мг и антацида – натрия гидрокарбоната в дозе 1680 мг. После употребления препарата насту-

пает быстрое защелачивание в желудке, которое предотвращает разрушение омепразола и обеспечивает быстрое его всасывание в желудке и 12-перстной кишке. При приеме Омез-Инста снижение кислотности происходит в первые минуты после приема (за счет действия антацида) и характеризуется продолжительностью до 24 часов (за счет действия омепразола). Для быстрого купирования изжоги при ГЭРБ и болевого синдрома при язвенной болезни следует применять последовательность терапии ИПП: в первые 3-4 дня назначить Омез-Инста, а затем перейти на обычную форму. Омез-Инста обоснованно назначать на ночь пациентам с ночным кислотным прорывом; использовать для приема в режиме «по требованию»; а также пациентам, испытывающим проблемы с глотанием капсул.

Мета-анализ 7 работ, включающий более 3000 пациентов с диагнозом ФД, показал более высокую эффективность ИПП, по сравнению с плацебо (Уровень доказательности 1А) [19, 20]. Особенно их назначение эффективно при клиническом варианте ФД

– синдроме эпигастральной боли. При смешанном варианте ФД, когда сочетаются эпигастральная боль и постпрандиальный дистресс-синдром, назначение ИПП будет недостаточно эффективным. В этом случае следует добавить прокинетику. Для таких случаев существует препарат Омез Д, который представляет собой фиксированную комбинацию ИПП (омепразол 10 мг) и прокинетику домперидон (10 мг).

Таким образом, препарат Омез является одним из широкоизвестных эффективных и безопасных дженериков омепразола, который включен в Оранжевую книгу FDA как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью, эффективность и безопасность которого подтверждена результатами ряда исследований, в ходе которых не наблюдалось серьезных побочных эффектов. Наряду с этим, разнообразие лекарственных форм позволяет индивидуализировать терапию и оптимально решать проблемы кислотной зависимости и нормализации моторики желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*.-2017 May; 152(7); 1656-1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
2. Vaishnav B., Babanicar A., Maske P., Reddy A., Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and endoscopic Study. *J.Clin Diagn Res.*-2017 GastroApr; 11(4): OC01-OC04. doi: 10.7860/JCR/2017/24151.9562.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Маев И.В. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. - М., 2014. - 31 с.
4. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? *Rev Gastroenterol Dis* 2004; 4:33-41.
5. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2433-40.
6. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15;24(10):1431—8.
7. Ibanez L. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:235-42
8. Malfertheiner P. et al. *Gut* 2012;61:646-664.
9. Correa P., Piazuelo M.B. *J Dig Dis* 2012;13;2-9
10. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. - 2010. - № 2. - С. 53-58.
11. Васильев Ю.В. Снижение распространенности и заболеваемости язвенной болезни – удивительный феномен конца XX – начала XXI века // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2010. - № 9. - С. 73-76.
12. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* - 2008. - Vol. 10. - P. 252-257.
13. Hershcovici T., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 26. - P. 367-378.
14. Zerbib F., Duriez A., Roman S. et al. Determinants of gastroesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors // *Gut.* - 2008. - Vol. 57. - P. 156-160.
15. Пасечников В.Д., Гогуев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // *Клин. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.* - 2010. - №5. - С. 10-16.
16. IMS/Pharmexpert MAT Dec 2014, суммарно по всем странам, где продается Омез.
17. Капралов Н.В. Шоломицкая А.В., Савченко А.В. Антисекреторная активность Омеза при лечении язвенной болезни по результатам внутрижелудочного pH-мониторирования // *Мед. панорама.* - 2002. - № 2. - С. 68-69.
18. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний // *Медицинский совет.* - 2015. - №13. - С. 8-12.
19. Allescher H.-D. et al. *Scand. J. Gastroenterol.* - 2001. - Vol.36. - P. 934-941.
20. Mönkemüller K. *World J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol12. - P. 2694-2700.

Dr.Reddy's 

ОМЕЗ®

ОМЕПРАЗОЛ



Доказанная эффективность

Высокое качество

Доверие врачей и пациентов

**Здоровье
не может
ждать!**

Омез 10мг РК-ЛС-5Nº016781
Омез 20мг РК-ЛС-5Nº016563
Омез 40мг РК-ЛС-5Nº016782
Омез IV РК-ЛС-5Nº009627

Отпускается по рецепту врача! Перед назначением и применением прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

УДК 615.036

Применение альгинатов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



В.В. Скворцов, Р.Ю. Бангаров, А.В. Скворцова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Данная статья освещает вопросы применения альгинатов, в частности препарата Рефубел Адванс* в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в соответствии с современными представлениями о ГЭРБ и подходами в ее лечении.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антациды, альгинаты, «Рефубел Адванс»
V.V. Skvortsov, R.Yu. Bangarov, A.V. Skvortsova
VSMU

The use of alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease

Abstract: This article covers the use of alginates, in particular the drug Refubel Advance* in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in accordance with modern concepts of GERD and approaches to its treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, antacids, alginates, Refubel Advance.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или осложнения [2]. Типичные симптомы ГЭРБ – изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка), ухудшающие самочувствие пациентов. Одной из основных задач медикаментозного лечения являются быстрое устранение и контроль симптомов. К осложнениям ГЭРБ относят рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта и аденокарциному пищевода. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ снижают риск развития данного онкологического заболевания.

На протяжении последних 20 лет регистрируется рост распространенности ГЭРБ в мире [3]. По

данным популяционных исследований, распространенность ГЭРБ (изжога и/или регургитация, возникающие не реже одного раза в неделю) в мире составляет приблизительно 13 %. При этом имеют место существенные географические различия. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что максимальная распространенность ГЭРБ наблюдается в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (> 25 %), минимальная – в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (<10 %) [4]. В странах Западной Европы этот показатель колеблется от 10 % в Испании и Великобритании до 17 % в Швеции, в США – от 13 до 29 % [3]. Распространенность ГЭРБ в Турции достигает 23 % [1], Москве – 23,6 % [5], городах России, по данным исследования МЭГРЕ, – 11,3–14,3 % [6].

Патогенез, клиника и диагностика ГЭРБ

В основе патогенеза заболевания лежат дисфункция антирефлюксных механизмов и повреждение эпителия пищевода. Развитию гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) способствует градиент давления, направленный из желудка в пищевод, обусловленный тем, что внутрибрюшное (внутрижелудочное) давление выше внутригрудного. Противостоит ГЭР зона высокого давления между желудком и пищеводом, состоящая из внутреннего (нижний пищеводный сфинктер (НПС), представляющий собой циркулярные мышцы дистального отдела пищевода) и наружного компонентов. Последний формируется ножками диафрагмы (диафрагмально-пищеводной связки), острым углом Гиса (угол между

стенками пищевода и желудка), круговыми мышечными волокнами кардиального отдела желудка, розеткой кардии. Существенную роль играют длина абдоминального сегмента пищевода и расположение НПС в брюшной полости [7].

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) способствует возникновению ГЭРБ и отягощает ее течение: НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера нарушает его нормальное функционирование [8]. Состав ГЭР и длительность воздействия на слизистую оболочку пищевода влияют на степень воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки нижней трети пищевода. Апикальная мембрана многослойного эпителия пищевода кислотоустойчива, поэтому развитие симптомов и повреждение пищевода связывают с поступлением в просвет пищевода наряду с соляной кислотой активированного ею пепсина. Клиническую симптоматику и воспаление могут вызывать компоненты дуоденального содержимого, такие как желчные кислоты и сок поджелудочной железы. Кроме того, присутствие в рефлюктате желчи повышает его повреждающее воздействие, а также риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [9].

Максимальная частота эпизодов кислого рефлюкса наблюдается в постпрандиальном периоде, что объясняется стимуляцией кислотопродукции желудка и повышением внутрижелудочного давления. Вместе с тем буферный эффект пищи обеспечивает увеличение рН в желудке с 1,0-2,0 до 2,5 и выше [10]. При превышении порога рН 2,5 кислота, поступающая в пищевод, редко вызывает симптомы. Следовательно, развитие обусловленных рефлюксом симптомов после приема пищи может выглядеть парадоксально. Объяснение было получено в серии экспериментов, проведенных J. Fletcher и соавт. Было показано, что натощак среднее внутрижелудочное значе-

ние рН составляет 1,4. После приема пищи рН увеличивается до 4,4, но в области, прилегающей к кардиоэзофагеальному переходу, остается равным 1,6. Это связано с образованием на поверхности содержимого желудка слоя небуферизованной соляной кислоты, получившего название «кислотного кармана» [11]. Он и является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода [8].

Основной причиной, способствующей формированию «кислотного кармана», выступает плохое смешивание кислоты и стимулирующей ее секрецию пищи в проксимальном отделе желудка вследствие его относительной неподвижности, необходимой для выполнения накопительной функции. Что касается интенсивных перистальтических сокращений, которые обеспечивают эффективное перемешивание секрета с пищей, то они наблюдаются ниже, в более дистальных отделах желудка [12].

Многочисленные исследования, среди которых измерение рН с помощью перемещения электрода и нескольких стационарных электродов, однофотонная эмиссионная компьютерная томография после введения технеция пертехнетата, а также магнитно-резонансная томография, подтверждают наличие «кислотного кармана» [13]. Он формируется после приема пищи как у больных ГЭРБ, так и у здоровых людей. Источником кислотного рефлюкса он становится лишь при определенном положении относительно пищеводно-желудочного перехода. Исследования показывают, что при 74-85 % всех эпизодов ГЭР были при расположении проксимального края «кислотного кармана» выше диафрагмы или на одном уровне с ней и лишь 7-20 % при расположении его ниже диафрагмы. Такая миграция верхнего края «кислотного кармана» и является отличительной чертой ГЭРБ.

Как уже отмечалось, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ухудшает функцию антирефлюксного барьера. Помимо этого, ГПОД также влияет на размер и располо-

жение «кислотного кармана», и тем самым способствует увеличению времени воздействия ГЭР на пищевод. Как показал многомерный регрессионный анализ, наличие ГПОД и расположение «кислотного кармана» над диафрагмой служат значимыми независимыми факторами риска кислотного рефлюкса [15]. Объясняется это связью размера ГПОД с длительностью экспозиции кислоты и повреждением пищевода. Таким образом, повреждающий потенциал ГЭР определяется составом, длительностью воздействия (адекватностью клиренса пищевода) и собственной резистентностью слизистой оболочки пищевода.

Лечение ГЭРБ

При лечении больных ГЭРБ используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищевода клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода.

За последнее двадцатилетие ингибиторы протонной помпы (ИПП) благодаря эффективному контролю симптомов и заживлению повреждений слизистой оболочки пищевода стали золотым стандартом кислотосупрессивной терапии и на время потеснили все ранее применявшиеся группы лекарственных средств. При этом ИПП не способны быстро купировать симптомы, которые нередко продолжают беспокоить больных в первые дни лечения. Средствами скорой помощи при изжоге считаются антациды и препараты альгинатной кислоты (альгинаты) [17].

Альгинаты относятся к семейству линейных сополимеров, содержащих 1,4-связанную бета-D-маннуроновую кислоту (М) и 5-эпимер альфа-L-гиалуриновую кислоту (G). Распределение М и G в альгинатных цепочках приводит к образованию трех различных типов блоков: блоки poly-M, блоки poly-G и чередующиеся блоки M-G-M-G, то есть блоки MG. Химический состав альгинатов варьируется до определенной степени. Состав различается между разными видами морских

водорослей и даже между разными частями одного растения. На состав также влияют сезонные изменения и рельеф морского дна.

Альгинат образует прочные гели с двухвалентными катионами, включая Ca^{2+} , придающие водорослевой ткани прочность и гибкость. Хотя вязкость преимущественно зависит от размера молекулы, аффинность с катионами и гелеобразующие свойства альгината в основном связаны с содержанием гиалуронового мономера. Два остатка мономера гиалуроновой кислоты, прилегающих в полимере, образуют место связывания для поливалентных катионов. Содержание G-блоков – основной структурный признак прочности и стабильности геля. Стебель *Laminaria hyperborea* считается идеальным для использования в качестве рафт-образующего средства для подавления ГЭР.

Активными компонентами препаратов, используемых в медицине, являются альгинат натрия (стебель *Laminaria hyperborea*), бикарбонат натрия и карбонат кальция. Структура блока G альгината при контакте с кислотой образует вязкий гель низкой плотности, служащий основой для формирования прочного, объемного, плавучего альгинатного рафта (плота) [18]. Он в свою очередь обеспечивает уникальный несистемный физический, антирефлюксный механизм действия. При этом реализуется сразу несколько эффектов:

- быстрое устранение ГЭР, что позволяет использовать альгинат в качестве средства скорой помощи при изжоге [17]. При однократном приеме Рефубел Адванс* купирует изжогу в считанные минуты [19]. Купирование симптома после приема препарата с антирефлюксным механизмом действия может служить доказательством связи симптома с ГЭР. Не случайно в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ предложена оценка эффективности однократного приема альгината при изжоге (альгинатный тест) [20]. Быстрое устранение изжоги дает основание врачу

установить диагноз ГЭРБ. При этом сохранение или неполное купирование изжоги – повод для углубленного инструментального обследования больного [17]. Чувствительность альгинатного теста – 96,7 %, специфичность – 87,7 % [21];

- при приеме внутрь суспензия Рефубел Адванс* быстро реагирует с желудочной кислотой, образуя защитную оболочку геля альгиновой кислоты, имеющей почти нейтральное значение pH, который быстро и эффективно перемешивается с содержимым желудка и препятствует гастроэзофагеальному рефлюксу в течение 4 часов, защищая пищевод от кислоты, пепсина и желчи;
- профилактика рефлюкса после еды. Физический барьер, формируемый альгинатом, обеспечивает смещение «кислотного кармана» в дистальном направлении, что уменьшает выраженность или даже предотвращает ГЭР после приема пищи [13, 22];
- местная защита. Суспензия альгината натрия обладает биоадгезивным потенциалом и может формировать вязкий слой, покрывающий слизистую оболочку пищевода [24, 25]. Р. Woodland и соавт. использовали 3D-клеточную культуру для анализа защитного эффекта раствора альгината при местном применении. Биоптат пищевода человека помещали в камеры Ус-синга. Апикальную поверхность покрывали альгинатом или контрольным раствором. Затем наносили раствор желчных кислот с pH 3 и измеряли значения трансэпителиальной устойчивости в обеих моделях. Снижение трансэпителиальной устойчивости в тканях, покрытых альгинатом, было значительно меньше, чем в группе контроля. То есть альгинат повышает устойчивость ткани *in vitro*.

Эффективность препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, может рассматриваться с позиции их влияния на «кислотный карман». При приеме ИПП его размер

уменьшается и увеличивается pH [26]. Таким образом, становится понятно, что одной из причин неэффективности ИПП является сохранение объема содержимого «кислотного кармана», достаточного для заброса в пищевод. В результате при этом повышается вероятность слабо-кислого и щелочного (дуоденогастрального) рефлюксов. Как способ преодоления неэффективности ИПП предлагается увеличить дозу препарата или заменить его другим ИПП [27]. Однако на удвоенные дозы ИПП отвечает лишь около 60-70 % пациентов. Кроме того, долгосрочная терапия и использование высоких доз ИПП потенциально может приводить к ряду побочных эффектов [28]. Одним из способов повышения эффективности терапии без эскалации дозы ИПП является сочетание ИПП и альгината [29]. Такая комбинация позволяет обеспечить более быстрый клинический эффект в первые дни приема ИПП, нежели приема только ИПП, и увеличить период без возникновения изжоги вновь (рис. 1) [30]. Стоит отметить, что между альгинатами и ИПП отсутствует фармакокинетическое взаимодействие.

Эффективность альгинатов в монорегиме в лечении симптомов ГЭРБ

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [31]. В многоцентровом исследовании ВИА АПИА (восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом) при курсовом лечении 148 больных ГЭРБ к седьмому дню терапии изжога была стойко купирована у 48,6 %, регургитация – у 64,6 % пациентов. При продолжении приема альгината наблюдался прирост эффективности: к 14-му дню изжога была стойко купирована у 84,2 %, регургитация – у 88,5 % больных. Такой эффект нашел отражение в значительном улучшении всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни пациентов [32]. В ранее опубликованных работах

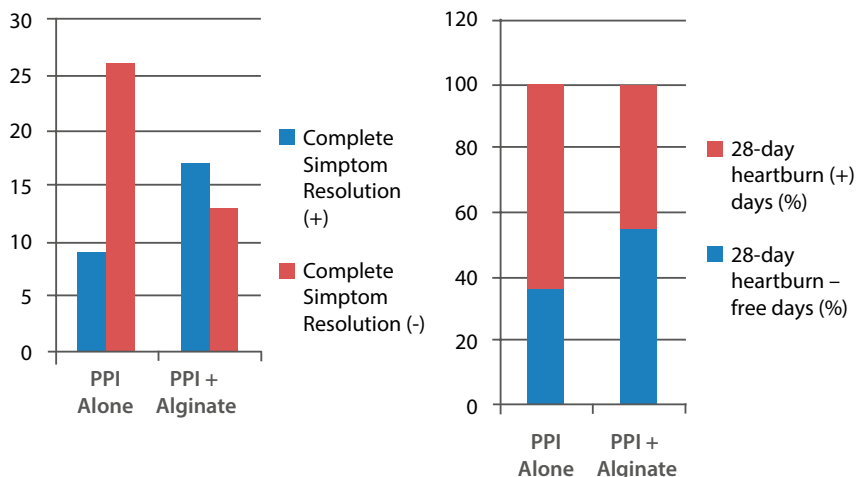


Рисунок 1. Скорость полного исчезновения изжоги в течение 7 дней подряд и дней без изжоги (%) в течение 28-дневного периода наблюдения

существенное облегчение симптомов рефлюкса на фоне применения альгинатов отмечалось у 74-81 % больных [33].

В 2017 г. были опубликованы систематический обзор и мета-анализ результатов рандомизированных исследований сравнительной эффективности альгинатов, плацебо, антацидов, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов и ИПП при неэрозивной ГЭРБ (14 исследований с участием 2095 пациентов) [34]. Исследователи оценивали ответ на терапию, определяемый либо как полное исчезновение, либо как значимое уменьшение выраженности типичных симптомов. В каждом исследовании альгинаты имели преимущество перед плацебо или антацидами. По итогу отмечалось статистически значимое преимущество терапии на основе альгинатов с коэффициентом отношения шансов 4,42 (95 %-ный доверительный интервал (ДИ) 2,45-7,97). При исключении исследований с наибольшим терапевтическим эффектом общая оценка существенно не изменилась. Статистически значимые различия между этими исследованиями были умеренными (I₂ = 71 %; p = 0,001).

При этом в сравнении эффективности альгинатов с таковой ИПП и H₂-блокаторов преимущество первых не установлено (относительный риск (ОР) 0,58; 95 % ДИ 0,27 -1,22), однако были отмечены достоверно значимые отличия (I₂ = 82 %; p

<0,001). Результаты исследований, опубликованные за последние пять лет, продемонстрировали меньшую разницу между режимами терапии (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,61-1,26) без статистически значимых отличий (I₂ = 0 %; p = 37) [34].

Таким образом, подтверждена эффективность альгинатов при лечении неэрозивной ГЭРБ, а также их преимущество перед плацебо и антацидами, что позволяет рассматривать альгинаты в качестве стартовой терапии у пациентов с умеренными симптомами ГЭРБ, для которых стойкое подавление кислотопродукции либо нежелательно, либо нецелесообразно.

Эффективность альгинатов при ГЭРБ с доминированием рефлюксита

Доказано, что ИПП характеризуются удовлетворительным терапевтическим эффектом при изжоге, при этом их эффективность в отношении рефлюксита заметно ниже. В систематическом обзоре литературы, проведенном P.J. Kahrilas и соавт. [35], проанализировано семь плацебо-контролируемых исследований. Относительная терапевтическая польза от ИПП составила лишь 17 % для рефлюксита. В исследовании с использованием суточного импеданс-рН-мониторинга пищевода у пациентов с неэффек-

тивностью ИПП чаще отмечались рефлюксные явления, связанные с регургитацией, нежели с изжогой. Из этих данных следует, что персистирующая регургитация – основная причина неответа на терапию ИПП [36].

Формирование гелевого альгинатного барьера над содержимым желудка способно предотвратить регургитацию. Это подтверждают результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. В группе пациентов, получавших альгинат и антацид, наблюдалось большее снижение регургитации, чем в группе плацебо (разница по методу наименьших квадратов -0,62; p = 0,0033) [37]. Результаты недавно опубликованного исследования также подтвердили, что комбинация альгиновой кислоты и антацида при регургитации эффективнее плацебо (разница в средних по методу наименьших квадратов -0,28; p = 0,029) [38]).

I.R. Lai и соавт. показали, что у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью комбинация альгиновой кислоты и антацида более эффективна в снижении регургитации через шесть недель терапии, чем монотерапия антацидами (p = 0,008) [39].

Комбинированная терапия с альгинатами при внепищеводных проявлениях ГЭРБ (кашель и ларингит рефлюксной природы)

Патофизиология обусловленного рефлюксом кашля и ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) предположительно связана с двумя основными механизмами – вагус-опосредованной защитной реакцией в результате раздражения ГЭР дистального отдела пищевода и прямым контактом с рефлюксатом. ИПП способны удалять кислотный компонент ГЭР, тем не менее, не могут нейтрализовать другие более вредные компоненты, такие как желчные кислоты [40].

Кашель – один из внепищеводных симптомов ГЭРБ, а ГЭРБ – одна из трех наиболее распространенных причин хронического кашля. В неконтролируемых исследованиях выраженность кашля при приеме ИПП снижалась. Однако в двойном слепом рандомизированном исследовании эффект от лечения омепразолом (40 мг/сут) отмечался лишь у 35 % пациентов [41]. Мета-анализ плацебоконтролируемых исследований подтвердил неэффективность ИПП при хроническом кашле [42]. Отрицательный результат этих исследований мог быть связан с неадекватным отбором пациентов из-за неопределенности диагностических тестов.

Эффективность устранения хронического кашля, связанного с ГЭРБ, повышается при добавлении к ИПП альгината. В исследовании А. Lieder и соавт. [43] 15 пациентов принимали лансопризол 15 мг два раза в день и 10 мл суспензии альгината перед сном в течение не менее двух месяцев. Хронический кашель разрешился у 14 (93 %) пациентов.

ИПП признаны стандартом терапии у пациентов с предполагаемым ЛФР. В открытых исследованиях они продемонстрировали пользу в снижении симптомов ЛФР [44]. При этом, появляется все больше данных (рандомизированные плацебоконтролируемые исследования) о неэффективности ИПП при ЛФР. К примеру, в плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании эффективность эзомепразола 40 мг (два раза в сутки) была сопоставима с таковой плацебо в отношении симптоматического ответа у пациентов с подозрением на ЛФР [45].

Более поздний мета-анализ контролируемых исследований также показал, что ИПП неэффективны при ЛФР [46]. Вместе с тем продемонстрирована эффективность альгината. В исследовании J.A. McGlashan и соавт. [47] у больных ЛФР, получавших суспензию альгината, значительно улучшалась оценка симптомов и клинических результатов по сравнению с па-

циентами контрольной группы. В другом исследовании [48] альгинат существенно снижал выраженность симптомов и количество эпизодов рефлюкса при 24-часовом импеданс-рН-мониторинге пищевода по сравнению с исходным уровнем, однако не превосходил плацебо.

Следовательно, лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ остается проблематичным. Монотерапия альгинатом или в комбинации с ИПП способна облегчить симптомы.

Использование альгинатов в лечении ГЭРБ в период гестации и лактации

Изжога во время беременности довольно нередкое явление (30-50 %), встречающееся преимущественно в третьем триместре. Основными причинами ГЭРБ во время беременности являются значительное снижение давления НПС, повышение внутрибрюшного давления, увеличение уровня прогестерона и задержка кишечного транзита [49].

Альгинат не имеет системных эффектов, поэтому представляется безопасным вариантом лечения ГЭРБ во время беременности.

В открытом многоцентровом исследовании применение альгината в течение более четырех недель приводило к купированию симптомов рефлюкса, при этом дистресс плода наблюдался только в трех случаях [50].

В другом проспективном исследовании с участием двух центров (Южная Африка и Соединенное Королевство) показатели перинатальной заболеваемости и смертности плода были сопоставимы с таковыми в нормальной популяции при приеме альгината в максимальной дозе 80 мл/сут в течение четырех недель [51].

В более позднем исследовании 100 беременных были разделены на две группы по 50 человек. В первой группе назначали альгинат, во второй – антациды. Результаты говорят об отсутствии различий между группами с точки зрения беремен-

ности и исходов у новорожденных. [52].

Данные о применении препаратов для лечения ГЭРБ во время кормления грудью ограничены и не являются систематическими. Ввиду отсутствия системного всасывания альгинат рекомендован для лечения ГЭРБ в период лактации.

Заключение

На основании результатов анализа вышеупомянутых исследований можно сделать следующие выводы об эффективности терапии ГЭРБ альгинатными препаратами.

1. Альгинат характеризуется уникальным нефармакологическим механизмом действия и приводит к формированию рафта внутри желудка, эффективно препятствующего забросу желудочного содержимого в пищевод. Препарат обладает быстрым эффектом, который можно рассматривать в качестве дополнительного критерия диагностики ГЭРБ (альгинатный тест).
2. Монотерапия альгинатами является предпочтительным вариантом терапии легких симптомов ГЭРБ.
3. У пациентов с тяжелыми или рецидивирующими симптомами ГЭРБ при неэффективности ИПП альгинаты можно использовать в комбинации с ИПП для облегчения симптомов и снижения частоты эпизодов рефлюкса.
4. На фоне применения альгинатов повышается эффективность лечения тех форм ГЭРБ, в которых преобладает регургитация.
5. Альгинаты успешно используются в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ.
6. Альгинаты можно применять в качестве длительной терапии и терапии «по требованию» после отмены ИПП.
7. При симптомах изжоги у беременных и кормящих женщин альгинаты без риска для плода можно использовать в качестве терапии первой линии.

АНТАЦИДНОЕ СРЕДСТВО

Рефубел АДВАНС®

НАТРИЯ АЛЬГИНАТ
КАЛИЯ ГИДРОКАРБОНАТ

СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

200 мл

Показания к применению:

лечение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (кислая отрыжка, изжога, ощущение тяжести в желудке после приема пищи), в том числе в период беременности



продолжительность

4 часа

Способ применения и дозы: Взрослые и дети старше 12 лет: по 5-10мл после еды и перед сном. Детям до 12 лет: давать только по рекомендациям врача. Пациенты пожилого возраста: изменения дозы не требуется. **Побочное действие:** Очень редко (<1/10000): аллергические реакции (крапивница); анафилактические и анафилактоидные реакции; бронхоспазм. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активным веществам или любому из компонентов препарата. **Лекарственные взаимодействия:** Так как кальция карбонат, входящий в состав препарата, проявляет антацидную активность, то между приемом Рефубел Адванс® и других препаратов должно пройти не менее 2 часов (особенно при одновременном приеме с блокаторами H₂ - гистаминовых рецепторов, антибиотиков из группы тетрациклина, дигоксина, фторхинолона, солей железа, кетоконазола, нейролептиков, тиреоидных гормонов, пенициллина, бета-адреноблокаторов, глюкокортикостероидов, хлорохина и дифосфатов и эстрамустина). **Особые указания:** Беременность и период лактации: Рефубел Адванс® может применяться во время беременности и в период грудного вскармливания, если это необходимо. **Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

ПОМОЖЕТ В ЛЕЧЕНИИ СИМПТОМОВ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА



ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

АО «Нобел Алматы 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. www.nobel.kz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **Рефубел Адванс®**

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 10.06.2019 г.
ПК-ЛС-5№024158

Торговое название

Рефубел Адванс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Суспензия для приема внутрь

Состав

10 мл суспензии содержат

активные вещества:

натрия альгинат 1000 мг,

калия гидрокарбонат 200 мг,

вспомогательные вещества: кальция карбонат, карбомер 974Р (карбопол 974Р), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, натрия сахарин, ароматизатор мятный, натрия гидроксид, вода очищенная.

Описание

Вязкая суспензия от беловатого до почти кремового цвета с запахом мяты.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Антациды. Антациды в сочетании с другими препаратами.
Код АТХ А02АХ

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Механизм действия препарата Рефубел Адванс® является физическим процессом и не зависит от всасывания в системный кровоток.

Фармакодинамика

При приеме внутрь суспензия быстро реагирует с желудочной кислотой, образуя защитную оболочку геля альгиновой кислоты, имеющий почти нейтральное значение рН, который быстро и эффективно перемешивается с содержимым желудка и препятствует гастроэзофагеальному рефлюксу в течение 4 часов, защищая пищевод от кислоты, пепсина и желчи.

В случае кислотной регургитации гель с большей вероятностью, чем содержимое желудка, попадает в пищевод, где он уменьшает раздражение слизистой оболочки. Кроме того защитная оболочка из геля альгиновой кислоты оказывает вторичное действие и способен абсорбировать желчь и пепсин внутри структуры, дополнительно защищая пищевод от этих желудочных компонентов.

Показания к применению

- лечение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (кислая отрыжка, изжога, ощущение тяжести в желудке после приема пищи), в том числе в период беременности

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет: по 5-10 мл после еды и перед сном.
Детям до 12 лет: давать только по рекомендациям врача.
Пациенты пожилого возраста: изменения дозы не требуется.

Побочное действие

Очень редко (<1/10000):

- аллергические реакции (крапивница)
- анафилактические и анафилактоидные реакции
- бронхоспазм

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активным веществам или любому из компонентов препарата

Лекарственные взаимодействия

Так как кальция карбонат, входящий в состав препарата, проявляет антацидную активность, то между приемом Рефубел Адванс® и других препаратов должно пройти не менее 2 часов (особенно при одновременном приеме с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, антибиотиков из группы тетрациклина, дигоксина, фторхинолона, солей железа, кетоконазола, нейролептиков, тиреоидных гормонов, пенициллина, бета-адреноблокаторов, глюкокортикостероидов, хлорохина и дифосфатов и эстрамустина).

Особые указания

Если симптомы не улучшились через 7 дней, необходимо проконсультироваться с врачом.

В 10 мл суспензии содержание натрия составляет 106 мг (4,6 ммоль) и калия – 78 мг (2,0 ммоль). Это следует учитывать при необходимости соблюдения диеты с очень ограниченным содержанием соли, например, в некоторых случаях застойной сердечной недостаточности и при нарушениях функции почек.

В 10 мл суспензии содержится 200 мг (2,0 ммоль) кальция карбоната, что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и с хроническим калькулезным пиелонефритом.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызвать аллергические реакции (возможно замедленного типа).

Беременность и период лактации

Рефубел Адванс® может применяться во время беременности и в период грудного вскармливания, если это необходимо.

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

Препарат не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами, а также на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: может отмечаться вздутие живота.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

200 мл препарата помещают в стеклянный темный флакон с завинчивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1 флакон вместе с пластиковой мерной ложкой и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

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

Срок хранения

2 года

Период применения после вскрытия флакона – 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Производитель / Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»,
Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.

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:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»,
050008, Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.
Номер телефона (+7 727) 399-50-50
Номер факса: (+7 727) 399-60-60
Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz



Список литературы:

1. Bor S., Kalkan İ.H., Çelebi A. et al. Alginates: from the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment // *Turk. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 30. Suppl. 2. P. 109–136.
2. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
3. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* 2014. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
4. Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* 2018. Vol. 154. № 2. P. 267–276.
5. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal P. reflux disease in Moscow // *Dis. Esophagus.* 2016. Vol. 29. № 2. P. 159–165.
6. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
7. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 3. P. 2–7.
8. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
9. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // *Gut.* 2001. Vol. 49. № 3. P. 359–363.
10. McLauchlan G., Fullarton G.M., Crean G.P., McColl K.E. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers // *Gut.* 1989. Vol. 30. № 5. P. 573–578.
11. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology.* 2001. Vol. 121. № 4. P. 775–783.
12. Kwiatek M.A., Fox M.R., Steingoetter A. et al. Effects of clonidine and sumatriptan on postprandial gastric volume response, antral contraction waves and emptying: an MRI study // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. № 9. P. 928–e71.
13. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 7. P. 1058–1064.
14. Pandolfino J.E., Zhang Q., Ghosh S.K. et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: 'acid pocket' versus 'acid film' // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 12. P. 2633–2641.
15. Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J., Boeckxstaens G.E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 4. P. 441–451.
16. Sgouros S.N., Mpakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. № 9. P. 814–818.
17. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2 (138). С. 3–21.
18. Hampson F.C., Farndale A., Strugala V. et al. Alginate rafts and their characterization // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 294. № 1–2. С. 137–147.
19. Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009. № 4. С. 77–85.
20. Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 12. С. 102–107.
21. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. № 1. P. 23–39.
22. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 59–66.
23. Strugala V., Avis J., Jolliffe I.G. et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? // *J. Pharm. Pharmacol.* 2009. Vol. 61. № 8. P. 1021–1028.
24. Woodland P., Batista-Lima F., Lee C. et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. Vol. 308. № 12. P. G975–980.
25. Woodland P., Lee C., Duraisamy Y. et al. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 4. P. 535–543.
26. Rohof W., Bennink R., Boeckxstaens G. Effect of PPIs on the size, position and acidity of the postprandial acid pocket // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. № 5. P. S-92.

27. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
28. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 9. С. 3–8.
29. Manabe N., Haruma K., Ito M. et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial // *Dis. Esophagus*. 2012. Vol. 25. № 5. P. 373–380.
30. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25. № 5. С. 39–45.
31. Kapadia C.J., Mane V.B. Raft-forming agents: antireflux formulations // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2007. Vol. 33. № 12. P. 1350–1361.
32. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 6. С. 70–76.
33. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 669–690.
34. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Dis. Esophagus*. 2017. Vol. 30. № 5. P. 1–9.
35. Kahrilas P.J., Howden C.W., Hughes N. et al. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 8. P. 1419–1425.
36. Zerbib F., Duriez A., Roman S. et al. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors // *Gut*. 2008. Vol. 57. № 2. P. 156–160.
37. Thomas E., Wade A., Crawford G. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 39. № 6. P. 595–602.
38. Wilkinson J., Wade A., Thomas S.J. et al. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 31. № 1. P. 86–93.
39. Lai I.R., Wu M.S., Lin J.T. Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginic acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 747–754.
40. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. Suppl. 2. P. 10–16.
41. Ours T.M., Kavuru M.S., Schilz R.J., Richter J.E. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 11. P. 3131–3138.
42. Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 4. CD 004823.
43. Lieder A., Issing W. Treatment for resilient cough owing to laryngopharyngeal reflux with a combination of proton pump inhibitor and Gaviscon[®] Advance: how we do it // *Clin. Otolaryngol.* 2011. Vol. 36. № 6. P. 583–587.
44. Park W., Hicks D.M., Khandwala F. et al. Laryngopharyngeal reflux: prospective cohort study evaluating optimal dose of proton-pump inhibitor therapy and pretherapy predictors of response // *Laryngoscope*. 2005. Vol. 115. № 7. P. 1230–1238.
45. Vaezi M.F., Richter J.E., Stasney C.R. et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole // *Laryngoscope*. 2006. Vol. 116. № 2. P. 254–260.
46. Hom C., Vaezi M.F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment // *Drugs*. 2013. Vol. 73. № 12. P. 1281–1295.
47. McGlashan J.A., Johnstone L.M., Sykes J. et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009. Vol. 266. № 2. P. 243–251.
48. Tseng W.H., Tseng P.H., Wu J.F. et al. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease // *Laryngoscope*. 2018. Vol. 128. № 10. P. 2252–2260.
49. Dagli U., Kalkan I.H. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation // *Turk. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 28. Suppl. 1. P. S53–S56.
50. Briggs G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore, USA: William and Wilkins, 2002.
51. Strugala V., Bassin J., Swales V.S. et al. Assessment of the safety and efficacy of a raft-forming alginate reflux suppressant (Liquid Gaviscon) for the treatment of heartburn during pregnancy // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012.
52. Meteorattanapipat P., Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. ID 4483

Спектр жирных кислот сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от этиологии и морфологических особенностей



Ю.М. Степанов, В.И. Диденко, И.А. Кленина, В.А. Карачинова, Н.Ю. Ошмянская
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Резюме. В статье представлены морфологические особенности (по данным гистологических методов полутонких срезов и компьютерной морфометрии) развития и прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, хронического гепатита, ассоциированного с вирусом С, и алкогольной болезни печени. Показано, что в зависимости от этиологического фактора важное отличие было выявлено по характеру, степени стеатоза и локализации липидных капель, что свидетельствует о различии некоторых биохимических механизмов накопления липидов в гепатоцитах. Рассмотрена роль свободных жирных кислот сыворотки крови при данных заболеваниях, выявлено повышение их содержания в сыворотке крови, установлен дефицит некоторых фракций, что может быть одной из причин формирования неалкогольной жировой болезни печени и других заболеваний, связанных с обменом веществ. В качестве маркеров воспалительных процессов можно считать линолевую (С18:3) и арахидоновую (С20:0) свободные жирные кислоты. Предложены индексы соотношения жирных кислот, которые позволяют охарактеризовать и установить метаболические пути развития и прогрессирования заболевания, что играет важную роль в дифференциальном подходе при установлении нозологических форм заболеваний печени.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, ассоциированный с вирусом С, алкогольная болезнь печени, стеатоз печени, газовая хроматография, свободные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты

Liver histology and serum fatty acids spectrum in patients with chronic diffusive liver diseases, depending on its etiology

Stepanov Y.M., Didenko V.I., Klenina I.A., Karachinova V.A., Oshmianska N.Y.

SI "Institute of Gastroenterology", National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Summary. The study analyzes morphological features, specific to the development and progression of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis C and alcoholic fatty liver disease. Depending on the etiologic factor, the important difference was noted in the content, steatosis degree and localization of lipid drops, which proves the discrepancy between some biochemical mechanisms of lipids accumulation in the hepatocytes.

The role of serum free fatty acids for the given diseases has been considered, the increase of their content in blood serum has been revealed, deficiency of certain fractions has been found, which may be one of the reasons for the formation of non-alcoholic fatty liver disease and other diseases associated with metabolism of lipid substances. It has been proved that linoleic (C18: 3) and arachidone (C20: 0) free fatty acids can be considered as markers of inflammatory processes. The indices of the fatty acids ratio have been proposed, which allows better characterization and analysis of metabolic pathways responsible for the development and progression of fatty liver diseases. All this plays an important role in the establishment of differentiated approaches to the diagnosis and treatment of liver diseases.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic steatohepatitis, liver steatosis, chronic hepatitis C, gas chromatography, free fatty acids, polyunsaturated fatty acids.

Актуальность. Патология печени занимает ведущее место среди заболеваний органов пищеварения. Каждый год в странах СНГ регистрируется от 500 тыс.

до 1 млн людей, которые страдают заболеваниями данного органа. В Украине за последние 10 лет распространенность патологии печени увеличилась на 20,1 % [1, 2].

Большую часть патологии печени занимают хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) различной этиологии, которые протекают с достаточно неспецифическими



Рисунок 1. Патофизиологический путь развития ХДЗП (стеатоза и стеатогепатита)

клиническими проявлениями [2, 3, 4]. Спектр структурных нарушений при ХДЗП также значительно варьирует в зависимости от нозологии: от доброкачественного накопления печеночных триглицеридов (изолированный стеатоз) до воспаления и некроза гепатоцитов – стеатогепатита, а со временем – до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Считается, что ХДЗП в ближайшее время станут частым основанием к трансплантации печени в мире [8, 9].

Уже доказано, что нарушения синтеза и утилизации свободных жирных кислот (СЖК) выступают одной из причин формирования ХДЗП и других заболеваний печени, которые связаны с нарушением обмена липидов (рис. 1).

Исследования на животных и клинические наблюдения подтверждают концепцию, согласно которой повреждение гепатоцитов, характерное для ХДЗП, обуславливается избытком первичных метаболитических субстратов (глюкозы, фруктозы и жирных кислот) в печени, в результате чего жирные кислоты влияют на биохимические пути, которые приводят к повреждениям клеток [6, 7].

Разные аспекты этих путей, которые ведут к стеатогепатиту, потенциально варьируют у пациентов в зависимости от этиологии забо-

левания, наличия ожирения или диабета, но в результате все равно приведут к осложнениям [8].

В 25 % случаев хронических заболеваний печени все они связаны с употреблением алкоголя. ХДЗП как алкогольного, так и неалкогольного генеза характеризуется повышением отложения триглицеридов в гепатоцитах в результате избыточного накопления СЖК в печени и/или их усиленного синтеза печенью из ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), особенно при недостатке. Продукция триглицеридов в гепатоците прямо зависит от содержания в нем жирных кислот, ацетил-КоА и глюкозы, которая в процессе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, что запускает синтез триглицеридов. По мере накопления жира гепатоциты становятся более чувствительными к токсическому влиянию и утрачивают свои функциональные особенности [10]. Главную роль в накоплении жира в гепатоците на фоне употребления алкоголя играет ацетальдегид – основной токсический продукт метаболизма этанола. В процессе окисления этанола отмечается повышенное использование кофермента НАД⁺, который, присоединяя протон, восстанавливается до НАДН⁺. Повышение восстановленной формы НАДН⁺ при систематическом

употреблении алкоголя снижает активность основных ферментов липооксигеназного пути, которые обеспечивают транспорт жирных кислот в митохондриях, уменьшают их внутримитохондриальное окисление, что приводит к выраженному нарушению метаболизма липидов, накоплению в клетках печени триглицеридов и развитию стеатоза [9, 10].

Современные функциональные методы диагностики (качественные показатели стеатоза) не всегда отображают реальную картину. Среди них магнитно-резонансная спектроскопия – наиболее точный метод количественного выявления стеатоза, но наиболее затратный, поэтому биопсия печени является единственным тестом, который позволяет достоверно установить диагноз и остается «золотым стандартом» оценки тяжести стеатоза, но есть случаи, в которых выполнение биопсии не рекомендуется [2].

Газовая хроматография на сегодня является единственным методом, который позволяет определить жирнокислотный состав в биологических субстратах. Преимущество этого метода заключается в скорости выполнения и высокой чувствительности, благодаря чему можно определить наименьшие концентрации в исследуемом образце (до 10⁻¹² моль). Внедрение

этого метода в клиническую практику врачей позволяет диагностировать заболевания печени на ранних этапах развития и корректировать выявленные нарушения [11].

Жирнокислотный состав сыворотки крови пациентов со стеатозом характеризуется снижением общего содержания СЖК за счет дефицита ненасыщенных жирных кислот. В совокупности с морфологическими методами исследований использование длинноцепочечных СЖК для диагностики заболеваний, которые связаны с нарушением структуры, функций и вязкости гепатоцитов, открывает возможность для уточнения патогенеза ХДЗП с целью повышения дифференциальной диагностики и эффективности лечения выявленных нарушений [12].

Цель работы – оценка свободных жирных кислот в сыворотке крови пациентов с ХДЗП в зависимости от этиологии и морфологических особенностей, определение роли этих изменений в прогрессировании патологии печени.

Методы и методики исследования. Обследовано 66 пациентов с ХДЗП, средний возраст которых составил (59,2±2,4) лет. Все обследованные пациенты были разделены на группы в зависимости от этиологических факторов при формировании и прогрессировании стеатоза и фиброза печени: I группа – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП, n=38); II группа – хронический гепатит, ассоциированный с вирусом «С» (ХГС) (n=13); III группа – алкогольная болезнь печени (АБП, n=15). Среди обследованных пациентов женщин было 46 %, мужчин – 54 %.

При помощи метода чрескожной пункционной трепан-биопсии печени у каждого пациента взято 3 столбика ткани с VII сегмента правой доли органа. Эту методику выполняли под непрерывным ультразвуковым контролем под местной анестезией полуавтоматической иглой «Colt Shot» 16 G. Для гистологических исследова-

ний биоптаты фиксировали в 10,0% растворе нейтрального формалина, обезжизняли в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин (по общепринятому в морфологической практике методу). Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори в модификации Слинченко [13].

Для проведения компьютерной морфометрии биоптаты фотографировали и производили измерение при помощи программы ImageJ 1.45S (разработана в National Institutes of Health, USA). Компьютерный индекс фиброза – это полученное на цифровом изображении соотношение площади коллагена к общей площади биоптата. Полутонкие срезы получали при помощи ультратома УМТП-7 с использованием стеклянных ножей. Гистологические срезы толщиной 1 мкм окрашивали толудиновым синим. Исследования полутонких срезов проводили методом высокоразделительной световой микроскопии (иммерсионное масло, объектив x100). Данные дополняли информационную картину, полученную при изучении парафиновых срезов.

Хроматографическое исследование СЖК в сыворотке крови было проведено с использованием аппаратно-программного комплекса для медицинских исследований на базе газового хроматографа «ХРОМАТЕК-КРИСТАЛЛ 5000».

Оборудование. Газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором. Кварцевая капиллярная колонка RESTEK длиной 60 м, внутренний диаметр 0,25 мм, неподвижная фаза типа FFAP и толщиной пленки 0,25 мкм.

Режим прибора при проведении исследований. Изотермическая температура термостата составляла 140°C, температура испарителя и детектора – 230°C. Газ-носитель – азот, с давлением на входе к колонке 1,8 атм. Расходы газ-носителя 2 мл/мин, водорода – 25 мл/мин, воздуха – 300 мл/мин. Со-

отношение потока газ-носителя на выброс и к колонке – 50:1. Идентификацию фракций свободных жирных кислот проводили согласно стандартам метилированных жирных кислот фирмы «RESTEK».

КОН-метилирование липидов в биологических субстратах, которые содержат воду (сыворотка крови, гомогенат и др.). К 0,14 мл пробы добавляли 2 мл гексана (30°C) и 0,28 мл КОН (1 М в 70% метаноле, 30°C), содержимое в пробирках перемешивали на протяжении 2,5 мин и выдерживали на водяной бане при 30°C 20 мин, периодически помешивая. Реакцию останавливали 0,03 мл уксусной кислоты. Метилированные жирные кислоты, которые находились в гексановом слое, анализировали на газовом хроматографе. При малом количестве пробы: до 28 мкл добавляли 0,5 мл гексана и 56 мкл КОН (1 М в 70% метаноле, 30°C) и проводили все процедуры, описанные выше [14]. Группу контроля составили относительно здоровые люди (n=7).

Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику, сравнение средних значений переменных осуществляли при помощи параметрических методов (t-критерия Стьюдента) при нормальном распределении данных признаков, выраженных в интервальной шкале. Соответствие вида распределения признаков закона нормального распределения проверяли при помощи метода Шапито-Уилка. В других случаях использовали непараметрический метод (U-критерий Манна-Уитни). Все расчеты выполняли в программе SPSS 9.0 for Windows [15]. Все средства измерительной техники, которые использовали при выполнении работы, имели метрологическую поверку в установленном порядке.

Результаты

Морфологическая картина в I группе пациентов представляла собой скопления крупнокапельной жировой дистрофии на фоне

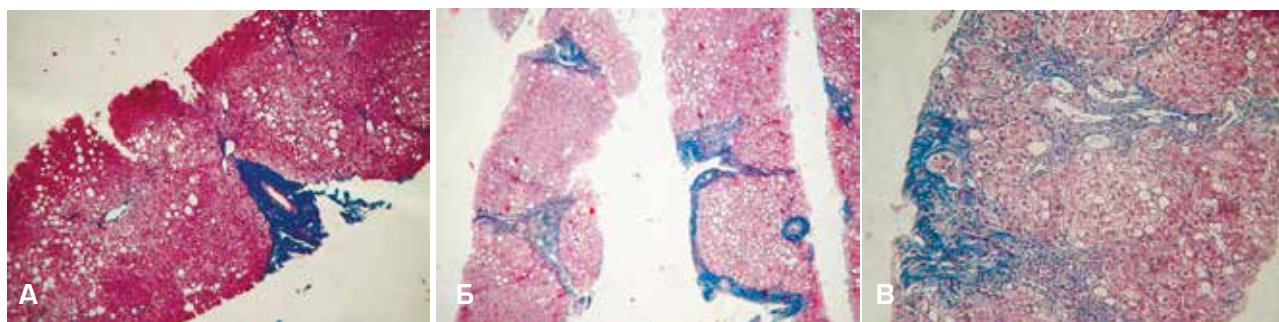


Рисунок 2. А) Перипортальный фиброз без септ (F1 по Metavir) при условии развития НАЖБП. Окрашивание по Маллори в мод. Слинченко, ув. x200; Б) Локализованная крупно- и среднекапельная жировая дистрофия на фоне плотного перипортального фиброза (F3 по Metavir) при условии развития ХГС. Окрашивание по Маллори в мод. Слинченко, ув. x100; В) Многочисленные фиброзные септы (F3 по Metavir) и умеренная активность гепатита при условиях развития АБП. Окрашивание по Маллори в мод. Слинченко, зб. x200

отсутствия фиброза или тонких фиброзных септ и незначительного накопления клеток воспаления. Для II группы пациентов были характерными наиболее выраженные показатели воспаления и активности гепатита: инфильтрация портальных трактов от умеренной до выраженной, интрачастичная инфильтрация, очаги некроза ге-

патоцитов, увеличение количества лимфоидных фолликулов и жировая дистрофия, которая чаще всего сопровождала умеренное фиброзирование, и в большинстве случаев представляла собой крупнокапельный или смешанный стеатоз, что размещен в середине долек (долей) и не захватывал приграничную пластинку. Морфологическая картина в

III группе пациентов характеризовалась в первую очередь значительной дезорганизацией липидных включений и видимыми изменениями гистологической структуры как за счет воспаления, так и гидроскопической дистрофии гепатоцитов (рис. 2).

При биохимическом исследовании спектра СЖК в сыворотке крови пациентов с ХДЗП нами

Таблица 1. Спектр свободных жирных кислот сыворотки крови у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

№ з/п	Биохимический показатель	Контрольный показатель, (n = 7) мкг/мкл	Группы		
			I (n = 38) M ± m	II (n = 13) M ± m	III (n = 15) M ± m
1	Бутират C4:0	2,63 ± 0,84	5,34 ± 1,18	5,653 ± 2,88	5,354 ± 3,632**
2	Капроат C6:0	0,07 ± 0,02	0,809 ± 0,297*	0,654 ± 0,389	1,397 ± 0,528*
3	Каприлат C8:0	0,51 ± 0,07	1,926 ± 0,761*	1,983 ± 0,816	8,118 ± 5,245
4	Додеканоат C12:0	0,002 ± 0	0,012 ± 0,005	0,004 ± 0,003	0,005 ± 0,002
5	Тридеканоат C:13	0	0,002 ± 0,00	0,002 ± 0	0,001 ± 0
6	Мирилат C14:0	0	0,008 ± 0,005	0,014 ± 0,013	0,067 ± 0,057
7	Пентадеканоат C15:0	0,02 ± 0,003	0,022 ± 0,006	0,006 ± 0,003*	0,007 ± 0,002**
8	Пентадеканоат C15:1 (cis-10)	0	0,008 ± 0,004	0,008 ± 0,006	0,003 ± 0,002
9	Пальмитат C16:0	0,001 ± 0	0,004 ± 0,001*	0,034 ± 0,028*	0,016 ± 0,006
10	Пальмитолеат C16:1 (cis-9)	0,001 ± 0	0,003 ± 0,001	0,004 ± 0,001	0,003 ± 0,00
11	Гептадеканоат C17:0	0,016 ± 0,003	0,024 ± 0,007	0,036 ± 0,026	0,029 ± 0,01
12	Гептадеканоат C17:1 (cis-10)	0,0012 ± 0,00	0,005 ± 0,002	0,005 ± 0,004	0,008 ± 0,004
13	Стеарат C18:0	0,04 ± 0,01	0,052 ± 0,018	0,008 ± 0,003	0,009 ± 0,004
14	Олеат C18:1 (cis-9)	0,007 ± 0,002	0,013 ± 0,005	0,012 ± 0,006	0,062 ± 0,001**
15	Октадеканоат C18:1 (trans-9)	0,003 ± 0,001	0,015 ± 0,009	0,016 ± 0,01	0,044 ± 0,035
16	Линолеат C18:2 (cis-9,12)	0	0,007 ± 0,003	0,02 ± 0,017	0,011 ± 0,005
17	Линолеатидат C18:2 (trans-9,12)	0,015 ± 0,004	0,135 ± 0,074	0,114 ± 0,075	0,059 ± 0,048
18	Линоленат C18:3(cis-9,12,15)	0,13 ± 0,07	0,368 ± 0,131	0,517 ± 0,336	0,765 ± 0,202
19	Арахидат C20:0	0	0,014 ± 0,006	0,058 ± 0,047	0,083 ± 0,075
20	Эйкозеноат C20:1 (cis-11)	0,009 ± 0,001	0,175 ± 0,145	0,195 ± 0,182	0,031 ± 0,024
21	Генеикозаноат C21:0	0,04 ± 0,01	0,68 ± 0,576	0,113 ± 0,063	0,295 ± 0,099*
22	ΣСЖК	0,26 ± 0,09	5,528 ± 0,967***	5,987 ± 3,109***	11,83 ± 6,19**

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – достоверность изменений между показателями пациентов, по сравнению с группой контроля.

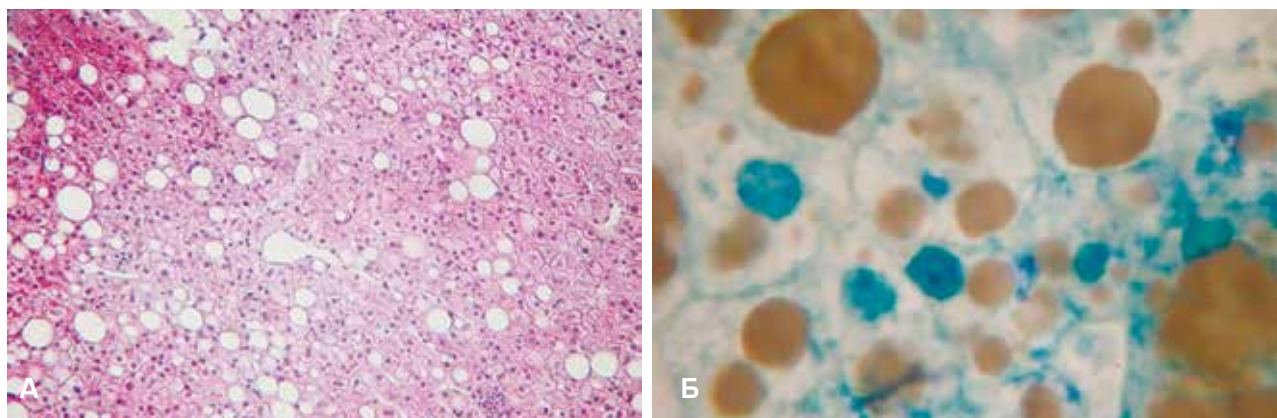


Рисунок 3. Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, характерная для пациентов I группы. А) Стеатоз без признаков воспаления, на фоне портального фиброза без септ. Окрашивание за Маллори в мод. Слинченко, ув. x200. Б) Гомогенные липидные включения темно-янтарного цвета. Полутоновый срез печени пациента с НАЖБП. Окрашивание толуидиновым синим, ув. x1000.

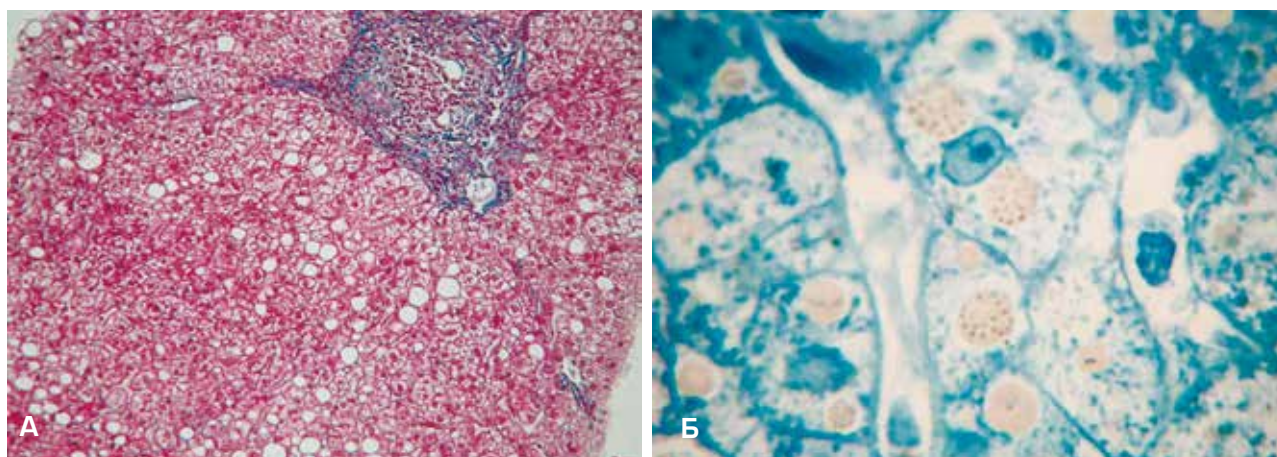


Рисунок 4. Жировая дистрофия гепатоцитов, характерная для пациентов II группы. А) Характерна локализация липидных капель, перипортальное воспаление и фиброзирование. Окрашивание по Маллори в мод. Слинченко, ув. x200; Б) Гетерогенность липидных капель, инкрустация липидных включений липидами высокой плотности. Полутоновый срез печени, окрашивание толуидиновым синим.

было идентифицировано более 20 фракций, среди которых 5 основных насыщенных жирных кислот (миристиновая С14:0, пентодекановая С15:0, пальмитиновая С16:0, стеариновая С18:0) и 4 основных ненасыщенных жирных кислот (олеиновая С18:1, линолевая С18:3, арахидоновая С20:4) (табл. 1).

Независимо от этиологического фактора, развитие ХДЗП сопровождалось статистически значимым повышением содержания пальмитиновой и олеиновой жирных кислот в сыворотке крови, по сравнению с контролем. Во всех группах пациентов суммарное содержание ВЖК в сыворотке крови было повышенным: в I группе – в 21,2 раза до (5,528±0,967 мкг/мкл, $p < 0,001$); во II группе – в 23 раза до

(5,987±3,109 мкг/мкл, $p < 0,001$), в III группе – в 45,5 раза до (11,83±6,19 мкг/мкл, $p < 0,01$) по сравнению с группой контроля (0,26±0,09 мкг/мкл) (табл. 1).

Для пациентов I и II групп было характерно достоверное повышение содержания наиболее токсической фракции – пальмитиновой кислоты (С16:0) на 22,2% ($p < 0,05$) и на 20,8% ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с контролем (табл. 1). При этом большинство морфологических показателей, которые связаны с воспалением, были наиболее выраженными в I группе пациентов (рис. 3А).

Так, диффузная инфильтрация портальных трактов в I группе пациентов встречалась достоверно реже – в 9,1% случаев, по сравнению

с 43,75% случаями во II группе и 37,5% случаев в III группе, скопления некроза и лимфоидные фолликулы также встречались достоверно реже, чем у пациентов с ХГС.

С чем же в таком случае связано увеличение токсической фракции С16:0 в сыворотке крови? По нашему мнению, такое увеличение может объясняться распространенностью гидропической дистрофии гепатоцитов, которая встречалась в этой группе пациентов чаще, чем в других – 54,5% случаев, по сравнению с 18,75% случаев во II группе и 25,0% случаев в III группе.

Кроме этого, у пациентов I группы происходило повышение синтеза пентадекановой жирной кислоты (С15:1) из более низко-

молекулярных предшественников. Это можно объяснить тем, что при формировании НАЖБП происходит перестройка метаболических путей с активным использованием пентадекановой жирной кислоты (C15:1), которая является субстратом не только для синтеза жирных кислот с непарным числом атомов углерода, но и для образования аминокислот (глутамата, аспартата, глутамина), азотистых оснований фосфолипидов.

На микроструктурном уровне дислипидемия характеризуется наличием крупных гомогенных (простых по составу) жировых капель в цитоплазме гепатоцитов. При помощи методики полутонких срезов были локализованы эти липидные включения темно-янтарного цвета, которые равномерно заполняли всю цитоплазму гепатоцитов (рис. 3Б).

В отличие от этого, для II группы пациентов были характерны наиболее выраженные показатели воспаления и активности гепатита: инфильтрация портальных трактов от умеренной до выраженной, интрадольковой инфильтрации, очаги некроза гепатоцитов (рис. 4А).

Необходимо отметить, что увеличение количества лимфоидных фолликулов, которое является признаком персистенции ХГС, достоверно чаще встречалось в этой

группе, по сравнению с 12,5% случаев в III группе пациентов, и совсем не встречалось в I группе.

Достоверная разница между исследуемыми группами проявлялась и в частоте выявления адгезии лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов в синусоидах. В исследуемых препаратах полутонких срезов паренхимы печени пациентов II группы адгезия нейтрофильных лейкоцитов в синусоидах была выявлена в 31,25% случаев, а адгезия лимфоцитов – в 75,0%, в то время как в I группе адгезия нейтрофильных лейкоцитов была выявлена в 9,1 % случаев, а адгезия лимфоцитов – в 27,3 %.

Изменения в спектре ненасыщенных жирных кислот при ХДЗП характеризовались накоплением моноеновых жирных кислот за счет увеличения содержания пальмитиновой кислоты (C16:1) в I группе пациентов в 1,8 раза, во II группе – в 1,7 раза, в III группе – в 8,8 раза, а также снижением уровня полиеновых кислот, что происходило лишь в результате отсутствия фракции жирной кислоты C20:4.

Надо отметить, что II группа пациентов характеризовалась менее выраженными, но более разнонаправленными изменениями липогенеза. Это подтверждается также и тем, что исследование биоптатов методикой полутонких срезов продемонстрировало гетерогенность

состава липидных капель в гепатоцитах, а также гетерогенность их размера.

Так, при помощи методики полутонких срезов во II группе пациентов были выявлены липидные капли янтарного цвета, мелкие и средние липидные капли бурого цвета, и очень мелкие прозрачные капли, которые равномерно заполняли цитоплазму гепатоцитов. В липидных каплях большого размера наблюдалась инкрустация липидами более высокой плотности, что характеризовалось более темным цветом (рис. 4Б).

В III группе пациентов наблюдались наиболее видимые изменения морфологического строения по большей части за счет дезорганизации строения, воспаления, апоптоза и некроза гепатоцитов, очаговой жировой дистрофии гепатоцитов (рис. 5). Также у пациентов этой группы выявлено достоверное повышение пальмитиновой (C16:0) и олеиновой (C18:1) кислот.

С целью объективизации результатов было проведено последовательное морфометрическое исследование биоптатов с подсчетом индекса фиброза (отношение площади фиброзной ткани к общей площади биоптата), индекса стеатоза (количество гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии на 100 клеток) и количество апоптотически измененных клеток в 5-ти

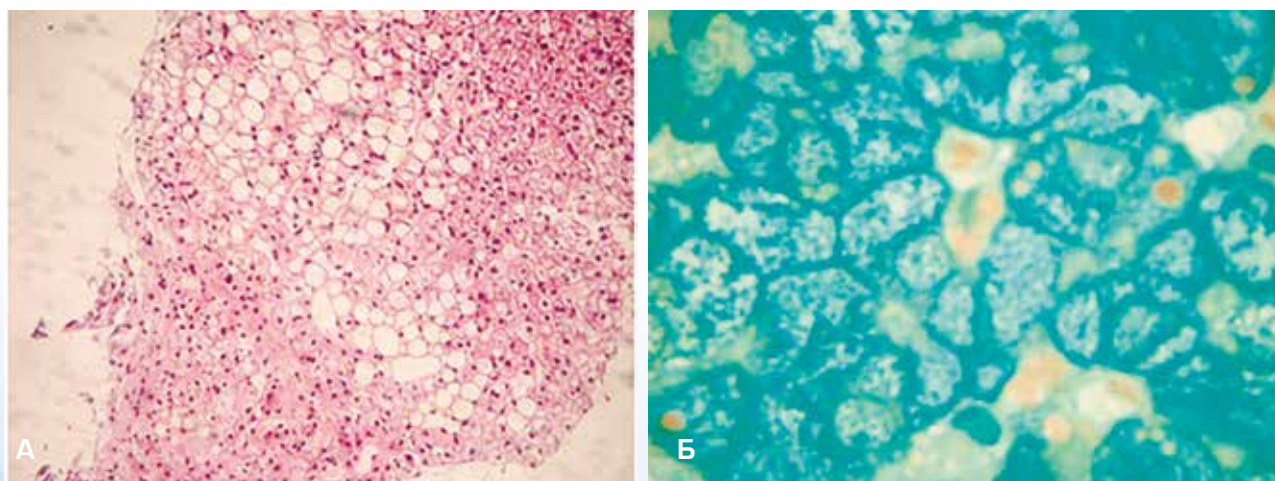


Рисунок 5. Жировая дистрофия гепатоцитов, характерная для пациентов III группы. А) На фоне распространенной белковой дистрофии очаги крупно-среднекапельного стеатоза занимают до 30% биоптата. Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. x200; Б) Липидные капли рядом с поврежденными гепатоцитами. Полутонкий срез печени, окрашивание толуидиновым синим.

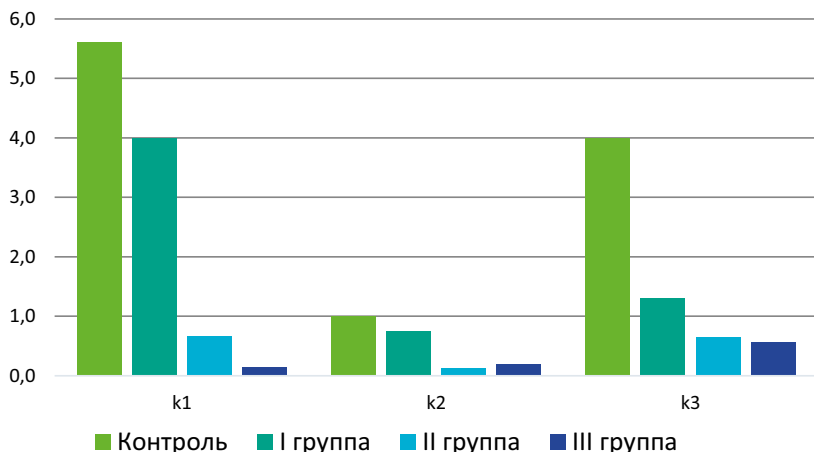


Рисунок 6. Коэффициенты соотношения фракций свободных жирных кислот липидного экстракта сыворотки крови

Примечание: k1 – соотношение концентраций стеариновой кислоты к олеиновой (C18:0/C18:1); k2 – соотношение концентрации пальмитолеиновой кислоты к пальмитиновой кислоте (C16:1/C16:0), k3 – соотношение концентрации стеариновой кислоты к пальмитиновой (C18:0/C16:0).

последовательных больших полях зрения.

Морфометрическое исследование показало, что индекс стеатоза был наивысшим в I группе пациен-

тентов – (0,36±0,11), что подтверждает данные морфометрического исследования относительно распространенности жировой дистрофии, при этом индекс фиброза был наименьшим и составлял (0,0443±0,011). Во II группе пациентов были зафиксированы наиболее значительные колебания индекса стеатоза со средним значением (0,23±0,09), в то время как индекс фиброза составил (0,0812±0,06). III группа пациентов достоверно отличалась от I группы по индексу фиброза (0,1266±0,013) и стеатоза (0,2289±0,15), при этом показатели в данной группе были наибольшими.

При расчете коэффициентов соотношения отдельных фракций жирных кислот было выявлено снижение k_1 в группах пациентов: I – в 1,4 раза; II – в 8,5 раза; III – в 38,0 раз, что свидетельствует о снижении активности основного фермента липооксигеназного пути

Хронические диффузные заболевания печени (гипотетические морфо-биохимические патомеханизмы)

	Неалкогольная жировая болезнь печени	Хронический гепатит, ассоциированный с вирусом «С»	Алкогольная жировая болезнь печени
Токсические процессы (биохимический показатель)	Пальмитиновая С16:0 Стеариновая С18:0 ↑↑↑	Пальмитиновая С16:0 Стеариновая С18:0 ↑↑↑	Пальмитиновая С16:0 Стеариновая С18:0 ↑↑↑
Гибель гепатоцитов (морфологический показатель)	Гидролитическая дистрофия ↑	Некроз гепатоцитов ↑↑	Гидролитическая дистрофия Некроз гепатоцитов Апoptоз гепатоцитов ↑↑↑
Воспаление (биохимический показатель)	Олеиновая С18:1 (cis-9) в 1,8 раза Октадеcanoиновая С18:0 (trans-9) в 5 раз ↑	Олеиновая С18:1 (cis-9) в 1,7 раза Октадеcanoиновая С18:0 (trans-9) в 5,3 раз ↑	Олеиновая С18:1 (cis-9) в 8,8 раза Октадеcanoиновая С18:0 (trans-9) в 14,6 раз ↑↑
Воспаление (морфологический показатель)		Перипольтальная инфильтрация Интрачaсточковая инфильтрация Адгезия лимфоцитов Лимфоидные фолликулы ↑↑↑	Выраженная перипольтальная инфильтрация Интрачaсточковая инфильтрация ↑↑
Оксидативный стресс (биохимический показатель)	Арахидоновая С20:0 в 4 раза ↑	Арахидоновая С20:0 в 4,5 раза ↑	Арахидоновая С20:0 в 6,4 раза ↑↑
Коэффициенты свободных жирных кислот (биохимический показатель)	k1, k2, k3 ↓	k1, k2, k3 ↓	k1, k2, k3 ↓

Рисунок 7. Обобщающая схема морфо-биохимических изменений при хронических диффузных заболеваниях печени

Δ9-десатуразы и, как следствие, снижение клеточного роста и дифференциации за счет ее влияния на текучесть мембран и сигнальную трансдукцию (рис. 5). Было выявлено снижение k_2 в I группе пациентов в 1,3 раза, во II группе – в 8,3 раза и в III группе – в 5,3 раза, по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о снижении активности Δ6-десатуразы.

О недостаточной активности фермента элонгазы свидетельствовало снижение k_3 в I группе – в 3 раза, во II группе – в 6,0 раза и III группе – в 7,0 раза по сравнению с контролем, что отображает снижение активности синтеза ненасыщенных жирных кислот у пациентов всех групп (рис. 6).

Таким образом, для пациентов с НАЖБП характерны многочисленные морфологические и биохимические патомеханизмы – повышение синтеза СЖК в сыворотке крови и их накопление в печени (токсическое влияние), воспалительные процессы (повреждение гепатоцитов), присутствие окислительного стресса (рис. 6).

Для пациентов с НАЖБП и ХГС лечебная терапия должна быть направлена, прежде всего, на детоксикацию организма, снижение содержания СЖК; для пациентов с токсическим гепатитом алкогольного генеза – на снижение окислительного стресса и защиту мембран гепатоцитов. Эти факты необходимо учитывать при назначении лечения пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Выводы

1. У пациентов с ХДЗП в липидном экстракте сыворотки крови было выявлено повышение содержания СЖК в сыворотке крови, что подтверждает гипотезу о пролонгированном липотоксическом действии этих кислот на печень.

2. Выявлены разнонаправленные изменения отдельных фракций СЖК у пациентов с ХДЗП, а именно снижение/отсутствие содержания арахидоновой жирной

кислоты (С20:4) в мембранных структурах гепатоцитов, что является следствием интенсивного использования этой фракции в свободнорадикальных реакциях и синтезе простагландинов.

3. Типичная морфологическая картина при НАЖБП представляла собой крупнокапельную жировую дистрофию на фоне незначительного фиброзирования и воспаления. Для ХГС были характерными наиболее выраженные показатели воспаления и активности гепатита на фоне умеренного фиброзирования и мелкокапельного или смешанного стеатоза. В группе ХГС были зафиксированы наиболее значительные колебания индекса стеатоза со средним значением $(0,23 \pm 0,09)$, в то время как индекс фиброза составил $(0,0812 \pm 0,06)$. В группе АБП индексы фиброза $(0,1266 \pm 0,013)$ и стеатоза $(0,2289 \pm 0,15)$ были наивысшими, а типичная морфологическая картина характеризовалась в первую очередь значительной дезорганизацией липидных включений и заметными изменениями гистологического строения за счет как воспаления, так и гидропичной дистрофии гепатоцитов.

4. При расчете коэффициентов соотношения отдельных фракций жирных кислот было выявлено снижение k_1 в группах пациентов: I – в 1,4 раза; II – в 8,5 раза; III – в 38,0 раз; k_2 в группах пациентов: I – в 1,3 раза, II – в 8,3 раза, III – в 5,3 раза, что свидетельствует о снижении активности ферментов липооксигеназного пути, которые принимают участие в удлинении углеводной цепи и образовании двойной связи в молекуле жирной кислоты; k_3 в группах пациентов: I – в 3 раза, II – в 6 раз, III – в 7 раз по сравнению с контролем, что отображает снижение синтеза ненасыщенных жирных кислот у пациентов всех групп.

5. Морфологические и биохимические показатели при АБП достоверно отличались от НАЖБП: по индексу фиброза $(0,1266 \pm 0,013)$ по сравнению с $(0,0443 \pm 0,011)$, и стеатоза $(0,2289 \pm 0,15)$ по сравнению с $(0,36 \pm 0,11)$; снижением коэффициентов k_1 (в 38 раз против 1,4 раз) и k_3 (в 7 раз против 3 раз).

нию с $(0,36 \pm 0,11)$; снижением коэффициентов k_1 (в 38 раз против 1,4 раз) и k_3 (в 7 раз против 3 раз).

Научно-практическое внедрение. Данная работа относится к числу фундаментальных исследований в области биохимии и морфологии. Полученные данные значительно дополняют современные представления относительно биохимических механизмов развития хронических диффузных заболеваний печени.

Определение содержания свободных жирных кислот в сыворотке крови пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени внедрено в клиническую практику нашего института, что позволяет значительно улучшить дифференциальную диагностику и эффективность лечения выявленных нарушений. Метод количественной гистологической оценки стадий фиброза и стеатоза при хронических диффузных заболеваниях печени при помощи компьютерной морфометрии позволяет получить числовые данные и проанализировать их взаимосвязь с другими гистологическими, лабораторными и клиническими данными. Преимущество над обычной гистологической оценкой биоптатов: дополнительная морфометрическая характеристика дает возможность получения более точных, объективных, воспроизводимых результатов. Разработка прошла апробацию в лаборатории патоморфологии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Коммунальном некоммерческом предприятии «Городская клиническая больница №2» г. Харьков, КП «ЦПМСП №2», г. Винница с позитивными результатами (значительное повышение точности морфологического исследования).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке статьи.

Список литературы находится в редакции

Редакция издания «Человек и Лекарство Казахстан» выражает благодарность за предоставленные материалы директору Института гастроэнтерологии НАМН Украины, главному гастроэнтерологу Днепрпетровской области, д.м.н., проф. Ю.М. Степанову

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:

Санофи 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 «Санофи-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®O22999 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.

Неалкогольная жировая печень: незаполненные терапевтические ниши



ПИМУ
Приволжский
исследовательский
медицинский университет

О.Л. Соболевская,
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»,
г. Н. Новгород

Эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в западных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [1] его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46 %. Это соответствует распространенности метаболического синдрома (МС) и его компонентов, которые также увеличивают риск развития тяжелой формы заболевания у взрослых и детей. НАЖБП встречается и у 7 % лиц с нормальной массой тела [2], в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать [3].

По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации (Описательное эпидемиологическое наблюдательное многоцентровое исследование DIREG-2, проведенное в 2013–2014 гг.), выявлено, что в Российской Федерации НАЖБП выявляется у 37,3 % взрослых пациентов [4].

Диагностика

Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и западная диета [5] коррелируют с увеличением массы тела и ожирением, а в последнее время выявлена их связь

с НАЖБП. Активное потребление фруктозы повышает риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и выраженного фиброза, эта связь может быть неочевидной при избыточной калорийности пищи или при нездоровом и малоподвижном образе жизни [6], типичных для больных НАЖБП [7].

Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 30 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин [8].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используются следующие коды МКБ-10 [9]:

- К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках.
- К 73.9 – хронический гепатит неуточненный.
- К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках.
- К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих ор-

ганических молекул [10]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени;
- нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9, 10].

Роль адеметионина в патогенезе НАЖБП

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут. и содержащийся во всех тканях и жидкостях организма, более всего – в местах образования и потребления, то есть в печени и мозге [11]. Изучение химической структуры адеметионина было начато еще в 1952 г. и продолжается до настоящего времени.

Установлено, что снижение биосинтеза печеночного адеметионина характерно для всех форм хронического повреждения печени [12]. Исследования на экспериментальных животных показали, что при хронической недостаточности адеметионина печень предрасположена к дальнейшему поврежде-

нию, развитию спонтанного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Существует мнение, что уровень печеночного адеметионина следует поддерживать в определенных пределах, поскольку его недостаток может приводить к патологии печени. Это соединение играет важнейшую роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, участвует в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируются процессы регенерации [13, 14].

Адеметионин является основным донатором метильной группы в ряде биохимических реакций, в том числе при синтезе фосфатидилхолина, участвующего в формировании липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и выведении избытка триглицеридов из печени. Также существуют данные, что адеметионин оказывает благоприятное воздействие на соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами при патологии печени, индуцируя синтез противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ослабляя действие фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), играющего важную роль в формировании воспаления при НАСГ [16, 17]. При этом повышение уровня глутатиона под действием адеметионина также способствует снижению выраженности ФНО- α -индуцированного некроза [15]. В экспериментальных исследованиях было показано, что адеметионин может ингибировать апоптоз и показана антифибротическая активность [13, 14, 18].

В клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность терапии адеметионином. Во всех клинических исследованиях использовался референтный лекарственный препарат Гептрал®. Были достигнуты значимые кли-

нические эффекты в снижении лабораторных показателей (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ), липидограммы (ТГ, холестерин) и неспецифических симптомов (таких как повышенная утомляемость, астения, снижение настроения).

В исследовании по эффективности 4-месячной терапии адеметионином (Гептрал®) при НАСГ в сочетании с диетой были достигнуты дозозависимые положительные клинико-лабораторные эффекты. В этом исследовании 90 пациентов с клинико-лабораторными и ультразвуковыми признаками НАСГ были рандомизированы на три группы: получавшие только диетические рекомендации; получавшие дополнительно к диетотерапии 800 мг и 1200 мг Гептрала® перорально. Во всех группах наблюдалось снижение массы тела. Но при приеме 1200 мг/сут. Гептрала® были получены достоверные отличия в сравнении с контролем выраженности потери веса, а также значений индекса массы тела и объема талии. При этом в подгруппе, получавшей 1200 мг/сут. Гептрала®, у 86,2 % пациентов положительный биохимический ответ был достигнут уже через 10 дней от начала лечения. При использовании дозы 800 мг/сут. подобная динамика наблюдалась лишь спустя месяц лечения. Полученный эффект отмечался на протяжении всего курса терапии и сохранялся через два месяца после ее окончания. Кроме того, к концу курса у пациентов, получавших 1200 мг/сут. адеметионина, наблюдались достоверное снижение уровня сывороточного холестерина и тенденция к снижению уровня триглицеридов. Также при приеме адеметионина было отмечено достоверное снижение частоты диспептического и астенического синдромов и тенденция к уменьшению выраженности ультразвуковых признаков стеатоза. Таким образом, были получены данные об эффективности Гептрала®, при этом более быстрый и лучший результат достигался назначе-

нием его в более высокой дозе – 1200 мг/сут. [19, 23].

В двух постмаркетинговых исследованиях по изучению эффективности терапии препаратом адеметионин (Гептрал®), назначаемом перорально в дозах 800-1200 мг в сутки в течение шести недель [20] или в виде степ-терапии [21] у пациентов с НАЖБП и холестазом (в том числе со стадией цирроза печени) в рамках рутинной клинической практики, результатом терапии явилось достоверное уменьшение клинических симптомов, уровней общего и конъюгированного билирубина, активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, начиная с 14-го дня терапии [21]. Кроме того, лечение привело к статистически значимому снижению таких экономически значимых параметров, как количество дней нетрудоспособности и число визитов к врачу [20].

Следует обратить внимание на нейропротективный эффект препарата Гептрал®, позволяющий купировать неспецифические симптомы у пациентов с НАЖБП, что выгодно отличает его от других классов гепатопротекторов [22].

Неоспоримым преимуществом является широкая линейка лекарственных форм препарата Гептрал® (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг/500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения), позволяющая подобрать схему терапии в зависимости от тяжести заболевания и веса пациента.

Заключение

Адеметионин является плейотропной молекулой, обеспечивающей патогенетический подход в терапии неалкогольной жировой болезни печени. Клиническим преимуществом препарата является быстрый терапевтический эффект в купировании лабораторной и клинической симптоматики у пациентов с НАЖБП.

Список литературы

1. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. № 34. P. 274–285.
2. Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine.* 2012. № 91. P. 319–327.
3. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M., Colli A., Vanni E. et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008. № 48. P. 792–798.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. № 6. С. 31–41.
5. Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014. № 18. P. 91–112.
6. Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J., et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014. № 68. P. 416–423.
7. Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A., Escheik C., Bircerdinc A., Stepanova M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012. № 36. P. 772–781.
8. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита обоснование, эффективность, безопасность. *Тер. арх.* 2007. № 8. С. 88–92.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. 2015. 29 с.
10. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести, 2005. С. 205.
11. Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology.* 2007. Vol. 45 (5). P. 1306–1312.
12. Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-denosyl- methionine and S-adenosylhomocysteine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45 (12). P. 1694–1699.
13. Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76 (suppl.). P. 1183–1187.
14. Martinez-Chantar M.L., Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver in-jury. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76 (5). P. 1177–1182.
15. Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. № 6. P. 1541–1551.
16. Song Z., Zhou Z., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (S-AdoMet) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2003. Vol. 14. № 10. P. 591–597.
17. Martinez-Chantar M.L., Corrales F. J., Martinez-Cruz L.A. et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. *The FASEB Journal.* 2002. Vol. 16. № 10. P. 1292–1294.
18. Webster C.R., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2002. Vol. 3. № 4. P. 474–484.
19. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010. Т. 9. № 1. С. 3–10, 44.
20. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionin) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases due to non-alcoholic liver disease: results of a multicenter observational study in India. *Journal of the Indian Medical Association.* 2013. Vol. 111. № 12. P. 856–859.
21. Prospective multicenter observational program to characterize the patient population with cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease (hepatic steatosis) receiving Heptral in the Russian Federation / Abbott Laboratories (Abbott) / Program Report R&D/13/766 / Protocol P12–715 (информация предоставляется по запросу компании Abbott LLC).
22. Anup Sharma et al. S-Adenosylmethionine (S-AdoMet) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. *J Clin Psychiatry.* 2017. № 78 (6). P. 656–667.
23. Райхельсон К.Л. и др. НАЖБП: перспективы лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 138 (2). P. 97–102.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский Альманах», № 1 (58), март 2018
<https://medalmanac.ru>



Гептрал®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «07» октября 2019 г № N024073

Торговое название

Гептрал®

Международное непатентованное название

Адеметионин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – адеметионина 1,4-бутандисульфат 949 мг (эквивалентно 500 мг катиона адеметионина),
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая,
состав кишечнорастворимой оболочки: кислота метакриловая – этилакрилата кополимер, макрогол 6000, полисорбат 80, симетикона эмульсия, натрия гидроксид, тальк.

Описание

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой от белого до желтоватого цвета, без трещин, эффекта «шапочки» и набухания

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ. Аминокислоты и их производные. Адеметионин.
Код АТХ А16А А02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

У человека после внутривенного введения фармакокинетический профиль адеметионина является биэкспотенциальным с быстрой фазой распределения в тканях и клиренсом с периодом полувыведения около 1.5 ч. Абсорбция при внутримышечном введении – 96 %, максимальные плазменные концентрации достигаются через 45 мин. после применения. После однократного приема внутрь кишечнорастворимых таблеток адеметионина в дозах от 400 до 1000 мг достигаемые максимальные плазменные концентрации являются дозозависимыми и составляют 0.5-1 мг/л через 3-5 часов. Биодоступность после перорального применения повышается, если адеметионин применяется натощак. Плазменные концентрации снижаются к исходным значениям в течение 24 часов.

Распределение

Объем распределения составляет 0.41 и 0.44 л/кг для доз адеметионина 100 мг и 500 мг соответственно. Связывание с белками сыворотки крови незначительное и составляет ≤ 5 %.

Метаболизм

Процесс метаболизма адеметионина является циклическим и называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионин-зависимая метилаза использует адеметионин как субстрат для продукции S-аденозил-гомоцистеина, который потом гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозил-гомоцистеин-гидралазы. Гомоцистеин в свою очередь подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метильной группы от метилтетрагидрофолата. В конечном итоге, метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Выведение

Почечная экскреция составляет 15.5 ± 1.5 % через 48 ч, экскреция с фекалиями – 23.5 ± 3.5 % через 72 ч.

Фармакодинамика

Гептрал® (активное вещество – S-аденозил-L-метионин (адеметионин)) – аминокислота природного происхождения, которая присутствует во всех тканях и жидких средах организма. Гептрал® (адеметионин) прежде всего действует как коэнзим и донор метильной группы во многих реакциях трансметилирования.

Перенос метильных групп (трансметилирование) адеметионина является основой при построении фосфолипидной мембраны клеток и играет роль в текучести мембран.

Гептрал® (адеметионин) способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Процесс трансметилирования с участием адеметионина является ключевым в образовании нейромедиаторов центральной нервной системы, включая катехоламины (допамин, норадреналин, адреналин), серотонин, мелатонин и гистамин. Гептрал® (адеметионин) является также предшественником биохимических тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А и др.) – в реакциях транссульфурирования. Глутатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом для печеночной детоксикации. Гептрал® повышает уровень глутатиона у пациентов с поражением печени как алкогольного, так и неалкогольного генеза. Фолиевая кислота и витамин В12 являются эссенциальными ко-нутриентами в метаболизме и восполнении Гептрала (адеметионина).

Внутрипеченочный холестаза

Препарат эффективен при лечении внутрипеченочного холестаза при заболеваниях печени, во время беременности и других хронических печеночных заболеваниях.

Внутрипеченочный холестаза является осложнением хронических заболеваний печени и является причиной повреждения печеночных клеток.

При хронических заболеваниях печени нарушаются такие функции гепатоцитов, как клиренс и регулирование выработки желчных кислот, что ведет к развитию внутрипеченочного холестаза. Применение адеметионина было изучено у пациентов с хроническими заболеваниями печени, часто сопровождающимися внутрипеченочным холестазом: первичный билиарный цирроз, лекарственно-индуцированные поражения печени, вирусные гепатиты; холестаза, индуцированный парентеральным питанием, поражения печени алкогольного и неалкогольного генеза.

Показания к применению

- внутрипеченочный холестаза при прецирротических и цирротических состояниях
- внутрипеченочный холестаза при беременности

Способ применения и дозы

Лечение может быть начато с парентерального введения препарата (внутривенно медленно или внутримышечно) с последующим применением препарата в форме таблеток или изначально с применения таблеток.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку Гептрала следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. В случае изменения цвета таблеток от первоначального от белого до желтоватого (вследствие повреждения алюминиевой оболочки блистера) необходимо воздержаться от их применения.

Взрослым

Начальная терапия:

Длительность начальной терапии – 14 дней.

При проведении начальной терапии Гептралом в форме таблеток (пероральный прием): рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сутки.

Обычная начальная доза составляет 500-1000 мг в сутки. Суточная доза не должна превышать 1500 мг.

Поддерживающая терапия:

Перорально: 500-1500 мг/сутки.

Дети

Эффективность и безопасность применения адеметионина у детей не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Лечение рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, принимая во внимание снижение печеночной, почечной или сердечной функции, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении адеметионина у таких пациентов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Параметры фармакокинетики адеметионина сходны в норме и у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Побочные действия

Побочные действия из клинических исследований

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- тошнота, боли в животе, диарея
- головная боль
- тревога, бессонница
- кожный зуд
- астения

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, рвота, эзофагит
- отек, лихорадка, озноб*, реакции в месте инъекции*, некроз в месте введения*
- гиперчувствительность, анафилактические реакции или анафилактические реакции (например, гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в груди, изменение артериального давления (гипотония, гипертония) или частоты пульса (тахикардия, брадикардия) *
- инфекции мочевыводящих путей
- артралгии, мышечные судороги
- головокружение, парестезии, дисгевзия*
- возбуждение, спутанность сознания
- отек гортани*
- повышенное потоотделение, ангионевротический отек*, кожно-аллергические реакции (например, сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема) *
- «приливы», гипотензия, флебит

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- вздутие живота,
- недомогание

Неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

- цирроз печени
- гриппоподобные симптомы
- сердечно-сосудистые нарушения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- пациенты с генетическим нарушением, влияющим на метаболизм метионина и/или гомоцистеинурии и/или гипергомоцистеинемией (например, дефицитом фермента цистатион бета-синтетаза, нарушением метаболизма витамина B12)

Лекарственные взаимодействия

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и кломипрамин. Следует с осторожностью применять Гептрал® одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особые указания

У пациентов с пре-цирротическими состояниями и циррозом печени с гиперкреатининемией следует контролировать уровень креатинина во время приема таблеток Гептрала.

Поскольку дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием витамина B12 и/или фолиевой кислоты до начала лечения или одновременный прием с адеметионином.

Гептрал® не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию при лечении адеметионином.

Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии Гептралом симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются. Пациенты с депрессией нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения.

Было получено одно литературное сообщение о серотониновом синдроме у пациента, получавшего адеметионин и кломипрамин. Поскольку не исключается возможность лекарственного взаимодействия, следует с осторожностью применять Гептрал® одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Были получены сообщения о транзиторной или усиливающейся тревоге у пациентов, получавших лечение Гептралом (адеметионином). В большинстве случаев, не требовалось прекращения лечения. В некоторых случаях тревога прекратилась после снижения дозы или прекращения терапии.

Адеметионин взаимодействует с иммунологическими тестами для определения к гомоцистеина, что может привести к ложному повышению уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов, получающих лечение Гептралом (адеметионином). У данной категории пациентов рекомендуется использовать не иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Печеночная недостаточность

Коррекции дозы не требуется. Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией.

Почечная недостаточность

Гептрал® применять с осторожностью.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Гептрала (адеметионина) у детей до 18 лет не установлены.

Беременность и период лактации

Применение Гептрала в I триместре беременности возможно только в случае крайней необходимости.

В период лактации Гептрал® применяется, только если польза от его применения превышает риск для младенца.

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

Может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут повлиять на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Передозировка

Симптомы – усиление побочных действий.

Лечение – общая поддерживающая терапия на фоне наблюдения за жизненно важными функциями организма и клиническим состоянием больного.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой фольги.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Аббви С.р.л., Италия

С.Р. 148 Понтина Км 52 снц 04011 Камповерде ди Априлия ЛТ.

Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмБХ, Ганновер, Германия

Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

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 «Абботт Казахстан»
050060 г. Алматы, Республика Казахстан.
ул. Ходжанова 92, офис 90
тел.: +7 727 244 75 44, +7 727 244 76 44,
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Гастропротекция в современной клинической практике



Б.С. Искаков – д.м.н., проф. каф. «Гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом гепатологии» КазМУНО, г Алматы

Распространенными заболеваниями пищеварительной системы являются язвенная болезнь (ЯБ), основная причина которой – инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а также эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ), индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая аспирин, т.н НПВП-индуцированные гастропатии [1,2].

Течение этих заболеваний нередко протекает с такими осложнениями, как перфорация, кровотечение и пилоростеноз, которые являются показанием для неотложной операции или могут приводить к летальному исходу [3,4].

Проведенный расчет средних значений показателей заболеваемости населения, представленный в статистических сборниках Министерства здравоохранения Республики Казахстан за период 2015-2018 гг. [5,6], показал, что распространенность заболеваний органов пищеварения (XI класс) в структуре терапевтической патологии занимает 4-е место (рис. 1). Высокий уровень заболеваемости ЯБ отмечается у городского населения, составивший за период 2015-2018 гг. в среднем 98,45 случаев на 10 000 населения (рис. 2).

В последние десятилетия отмечается уменьшение осложнений и

смертности при ЯБ, что связано с эффективной эрадикацией инфекции *H. pylori* [7], которая позволяет достичь ремиссии у 70-80 % больных в течение 2-х недель [8].

ЭЯП ГДЗ при приеме НПВП при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, травмах, в послеоперационном периоде, при различных болях наблюдаются у 50-75 % больных [9], а также у 44 % пожилых больных ишемической болезнью сердца при приеме низких доз аспирина (НДА) в качестве антиагрегантной терапии (ААТ) [10].

Несмотря на воздействие многочисленных инфекционных агентов и других веществ с широким диапазоном температуры, pH и осмолярности, СО ГДЗ может оставаться неповрежденной благодаря защитным механизмам [11].

Первая линия защиты – слизь-буфер-фосфолипидный слой (пре-

эпителиальный барьер). Эндогенные простагландины (ПГ) способствуют угнетению активности париетальных клеток, стимулированию секреции слизи и бикарбонатов, снижению обратной диффузии H^+ и, таким образом, ингибируют секрецию HCl [12,13].

Вторая линия защиты – это эпителиальный барьер, вырабатывающие муцины. В состав данного барьера входят тканевые субстанции, содержащие сульфгидрильные группы, которые являются мощными естественными антиоксидантами. Эта линия поддерживается компонентами врожденного и адаптивного иммунитета [14].

Третья линия защиты – обеспечивается эндотелием за счет выработки мощных вазодилаторов (оксид азота, простаглицлины) и высвобождения ангиогенных факторов роста, поддерживающие адекватный

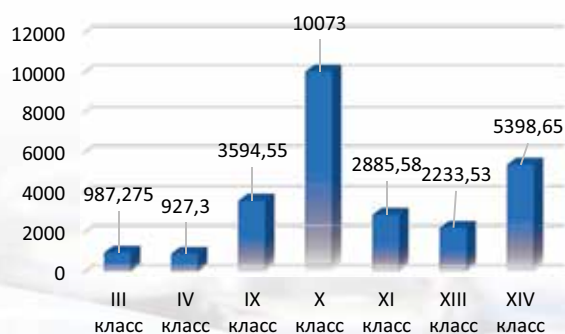


Рисунок 1. Средние показатели заболеваемости (на 100 000) населения Республики Казахстан по классам терапевтических болезней (за период 2015-2018 гг.)

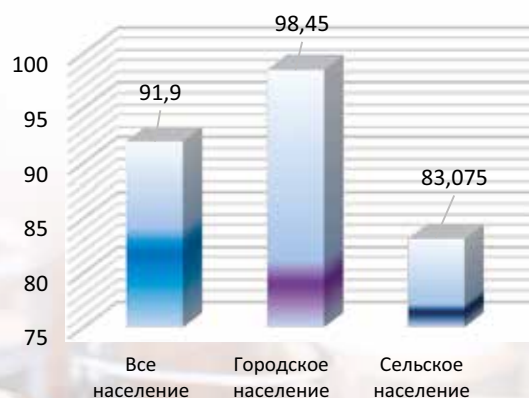


Рисунок 2. Средние показатели заболеваемости (на 100 000) населения Республики Казахстан язвенной болезнью (за период 2015-2018 гг.)

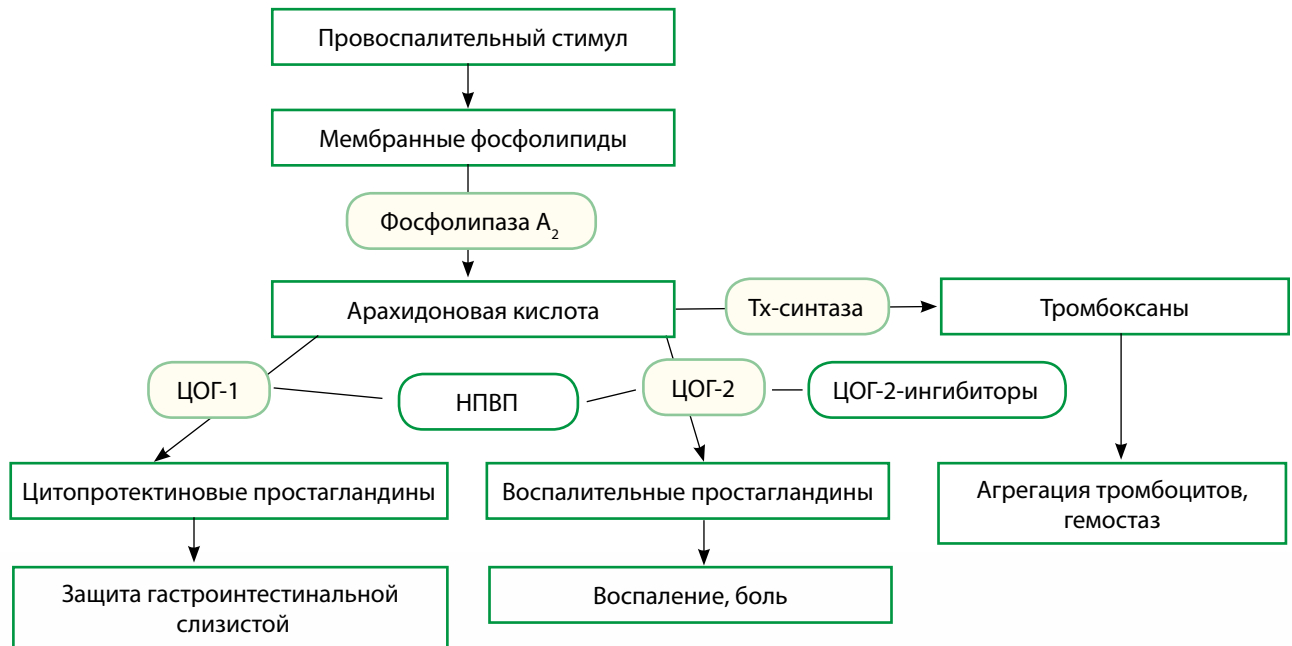


Рисунок 3. Патогенез НПВП-индуцированной гастропатии [13, 17]

кровоток. Микроциркуляция играет важную роль: 1) в снабжении тканей кислородом, удалении токсичных веществ и H^+ ; 2) ускорении апоптоза эпителиальных клеток; 3) обеспечении энергией метаболических процессов [12, 15].

В поддержании устойчивости СО ГДЗ к повреждающим факторам оказывают способность клеток к репарации, хорошее состояние микроциркуляции и секреция некоторых химических медиаторов защиты, таких как ПГ и факторы роста (эпидермальный фактор роста (ЭФР) и α -трансформирующий фактор роста [α -ТФР]), которые способствуют быстрому (в течение 15-30 мин) восстановлению эпителиального слоя [16].

Инфекция *H. pylori* и НПВП приводят к нарушению состава и синтеза слизи, повышению уровня гастрина в плазме, подвергая эпителий желудка действию HCl , вызывают воспаление с нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами в слое СО, вызывают повреждение эпителия в антральном отделе [13].

У пациентов, не инфицированных *H. pylori*, при применении НПВП происходит ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что приводит к снижению секреции ПГ и нарушению его цитопротективно-

го действия в СОЖ. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) усиливает продукцию цитопротекторных липоксинов. Провоспалительный стимул высвобождает из мембранных фосфолипидов арахидоновую кислоту (рис. 3). Помимо ПГ, из арахидоновой кислоты образуется тромбоксан, способствующий агрегации тромбоцитов и активации нейтрофилов, что приводит к повреждению СО ГДЗ [13, 17].

Механизм ЭЯП СО ГДЗ аналогичен и при употреблении НДА [13]. Аспирин, попадая в желудок, проходит через слой слизи, достигает эпителиальных клеток и приводит к снижению основных линий защиты – уменьшению выработки слизи и секреции бикарбонатов, замедлению пролиферации эпителиальных клеток, увеличению секреции HCl , повышению выработки провоспалительных цитокинов, особенно $TNF-\alpha$. Нарушения проницаемости сосудов, микроциркуляции и функций тромбоцитов, активация нейтрофилов, усиление генерации активных форм кислорода (АФК) с последующим перекисным окислением липидов способствуют усилению воспалительных процессов и развитию язвенной болезни [13,17].

Помимо инфекции *H. pylori*, на развитие НПВП-гастропатий и ЭЯП

ГДО у пациентов, получавших НДА, влияют и другие значимые факторы риска (табл. 1). Использование высоких доз НПВП также приводит к повышенному риску осложнений ЖКТ [19].

Риск осложнений достигает 9 % у пациентов с множественными факторами риска. Риск осложнений пептической язвы увеличивается в четыре раза у пользователей НПВП и в два раза у потребителей НДА [20]. Считается, что *H. pylori* и НПВП являются независимыми, но потенцирующими друг друга факторами риска язвенной болезни [8].

Лечение ЭЯП ГДО представляет собой сложную задачу и обычно направлено на устранение этиологических факторов и регенерацию СО. При ассоциации с *H. pylori* антихеликобактерная терапия приводит к заживлению язвы. Международный консенсус Маастрихт-V [8] предлагает несколько схем эрадикации:

- терапия первой линии может быть 3-компонентной (ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) или 4-компонентной (ИПП, соль висмута, тетрациклин и метронидазол). Эффективность эрадикации достигается путем увеличения дозы амоксициллина, использования высоких доз ИПП и дли-

Таблица 1. Факторы риска желудочно-кишечных осложнений при использовании НПВП

Доказанные факторы риска	Вероятные факторы риска
Возраст старше 65 лет	Чаще мужской пол
ЯБ желудка в анамнезе	Курение
Высокие дозы и/или частое использование НПВП	Злоупотребление алкоголем
Сопутствующее применение кортикостероидов	Инфекция <i>H. pylori</i>
Длительное лечение с применением НПВП (более 3 месяцев)	Системные заболевания соединительной ткани
НДА + Клопидогрел	

тельности лечения до 14 дней.

- терапия второй линии рекомендуется в случае неудачи схемы первой линии, которая не должна включать метронидазол или кларитромицин. Тройная терапия ИПП + амоксициллин + левофлоксацин в течение 14 дней, является эффективной, достигающей уровня эрадикации между 74-81 % [21,22].

Хотя успешное уничтожение *H. Pylori* само по себе имеет первостепенное значение для заживления связанных с ним пептических язв и предотвращения рецидивов, растущая резистентность к антибиотикам сделала его глобальной проблемой [23].

В настоящее время для защиты и ускорения заживления повреждений СО, стабилизации ЖКК применяются гастропротекторные препараты – ИПП, аналоги ПГ и блокаторы H₂ рецептора гистамина, препараты висмута [24,25].

С целью быстрой нейтрализации HCl используются антациды (всасывающиеся, невсасывающиеся), которые оказывают краткосрочный эффект ошелачивания слизи за счет большой кислотосвязывающей способности. Период их действия небольшой (10-30 мин) [26]. Сравнительно большей эффективностью обладают невсасывающиеся антациды (алюминиевые соли фосфорной кислоты и алюминиевомагниевого антациды) – алмагель, алюмаг, гастал, маалокс, фосфалюгель и др., которые адсорбируют HCl и образуют с ней буферные соединения, стимулируют регенерацию, активи-

руют фосфолипазу, обеспечивают выработку арахидоновой кислоты для синтеза ПГ [27].

Наряду с отчетливым эффективным терапевтическим действием, все указанные гастропротекторы имеют целый ряд побочных действий и осложнений. Длительный прием высоких доз ИПП может вызывать торможение активности нейтрофилов, что приводит к развитию пневмоний, риску остеопороза и переломам костей в результате нарушения солибилизации солей кальция и созревания остеокластов, особенно у полиморбидных пациентов пожилого возраста, длительно принимающих неселективные НПВП [10]. Ингибирование желудочной кислоты ИПП может привести к истощению защитного кислотопептического барьера, что сопровождается синдромом избыточного бактериального роста и риском развития кишечных инфекций, включая псевдомембранозный колит (*Clostridium difficile*), развитием мальабсорбции с дефицитом витаминов B12, Fe²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, развитию кишечной метаплазии в СОЖ [28]. ИПП могут задерживать клиренс варфарина, диазепама и фениитоина, снижать антиагрегантное действие клопидогрела, поскольку они метаболизируются ферментом CYP2C19 [29].

Невсасывающиеся антациды при длительном употреблении способны угнетать моторику кишечника, нарушать минеральный костный обмен («ньюкастловская костная болезнь», остеопороз, остеомалация), вызывать развитие гипофосфатемии,

нефро- и энцефалопатии, сопровождаться развитием электролитных нарушений и феномена «рикошета». В связи с вышесказанным эта группа лекарственных препаратов назначается разово (например, для эпизодического купирования изжоги), а для длительного профилактического приема они не подходят [26, 27, 30].

Мизопростол имеет весьма большой спектр побочных действий, к числу которых относятся диарея, метеоризм, абдоминальные судороги, головная боль, тошнота, рвота, метеоризм, диспепсия, анорексия и др. [31].

Поэтому оптимальное использование гастропротекторных препаратов с учетом структурных и функциональных изменений, а также с учетом их возможных осложнений и побочных эффектов может помочь снизить глобальное бремя *H. pylori* и НПВП-ассоциированных заболеваний ГДЗ и их осложнений.

В последние несколько лет наблюдается растущий интерес к использованию растительных препаратов, которые потенциально могут стать резервными лечебными средствами. Растительные сырье и их экстракты являются наиболее значимыми источниками лекарств, которые дают многообещающие результаты при лечении ЯБ [32] и ЭЯП ГДЗ, связанных приемом НПВП и НДА, а также для подавления или модулирования воспалительных изменений с СОЖ, связанных с инфекцией *H. pylori*. [33].

В 1948 г. G. Cheney сообщил об эффективном применении ежедневного употребления сока свежей капусты в комплексной терапии у 200 пациентов с ЯБЖ. В результате исследования установлено, что в группе пациентов, систематически употреблявших содержащийся в капусте антиязвенный витамин U, сроки выздоровления были в два раза короче, чем в группе контроля, получавшей стандартную терапию [34]. Последующие работы автора показали, что среднее время заживления язвенного дефекта у пациентов с ЯБДПК составило всего 10,4 дня, в то время как среднее время у пациентов, получавших стандарт-

ную терапию, составило 37 дней. Среднее время заживления язв у пациентов с ЯБЖ, получавших капустный сок, составило всего 7,3 дня по сравнению с 42 днями у пациентов, получавших стандартную терапию. Быстрое заживление язвенного дефекта у пациентов, получавших свежий сок капусты, указывает на то, что витамин U может играть важную роль в лечении ЯБ [35].

G. Cheney et al. (1956) предположил, что ЯБ вызывается недостатком какого-то пищевого фактора, который отнес к категории витаминов, поэтому и соли метилметионинсульфония, обнаруженные в этих продуктах и оказывающие терапевтическое действие, получили название витамина U. Вещество S-метилметионин (SMM) из капустного сока отнесен к числу физиологически активных соединений, оказывающее благоприятное влияние на заживление язвы желудка [36].

Patel AD and Prajapati NK (2012) установили, что назначение по ½ стакана свежеприготовленного сока белокочанной капусты натощак (за 15 минут до еды 3 раза в день), способствует ускоренному заживлению ЭЯП ГДЗ [37].

Витамин U представляет собой витаминоподобное вещество с функциональной гидрофильной молекулой, имеющей катионную структуру с концевой группой α-аминокислоты SMM. Многостадийный биосинтез SMM происходит путем превращения L-метионина в S-аденозилметионин с последующей заменой аденозильной группы метильной группой. Данное соединение является водорастворимым, боится ультрафиолетовых лучей, мало чувствительно к температурам. Не растворяется в спиртах и растворителях [38].

Важное условие поступления витамина в кровь – нормальная кислотность желудка. Если больной страдает низкой кислотностью, существенно снижается и усвоение витамина U, даже если он в избытке поступает вместе с продуктами. Тогда встает вопрос о приеме специальных препаратов, которые не оказывают антисекреторного эффекта

в желудке и способствуют всасыванию витамина [38].

Продукты, содержащие SMM, – сок белокочанной капусты, спаржа, сок свежей картошки, моркови, сельдерея, свекла, зелень петрушки и укропа, перья зеленого лука, томаты, бананы, зеленый чай, сырые желтки, сырое молоко, печень [39]. Суточная норма потребления витамина U зависит от возраста, пола и варьирует в диапазоне 100-300 мг/сут, для пациентов с повышенной кислотностью соляной кислоты – 200-400 мг/сут. [40].

Витаминоподобное соединение S-метил-метионин хлорид (S-MMCl), исторически сложившееся название как «витамин U», является средством метаболического действия, влияет на обменные процессы, что и обуславливает большое разнообразие его механизмов: гастропротекторный эффект, гиполипидемическое и антиоксидантное действия, участие в регуляции функционирования адипоцитов, обмена гомоцистеина. Оценка результатов проведенных исследований свидетельствует о возможном расширении клинического применения «витамина U». Гастропротекторная активность S-MMCl открывает перспективы его использования в составе комбинированной фармакотерапии ЯБ с целью повышения эффективности, а также для профилактики обострений хронических заболеваний СО ЖКТ [41].

В ходе эксперимента было показано, что гистаминовые язвы желудка у животных, получавших S-MMCl, менее обширны, а процесс рубцевания ускоряется [42].

Биосинтез и накопление муцина были значительно выше в группе животных, которым применялось комбинированное применение фамотицина с SMMSCl, что открывает перспективы к повышению эффективности фармакотерапии ЯБЖ. [39].

В 70-80-х годах XX столетия проведенные клинические испытания при лечении больных с ЯБЖ и ЯБДПК, гастритов, позволили установить положительный эффект витамина U на состояние СОЖ. У па-

циентов с гиперацидным гастритом и дуоденитом, получавших S-MMCl, болевой синдром купировался в значительно более короткие сроки (через 5-10 дней) по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими только лечебное питание (у них боли исчезали спустя 1 мес и более) [43]. Аналогичные результаты были получены В.Е. Анисимовым и соавт. (1973), при сравнении динамики диспептических жалоб, анализе результатов рентгенофункциональных методов исследования. При ЯБ наблюдалась выраженная положительная клиническая динамика при применении S-MMCl в дозе 200 мг/сут в течение первых 5 дней терапии [44].

Результаты исследования Е.И. Самсон и соавт. (1973) показали, что применение витамина U у пациентов с ЯБ в период обострения способствует устранению болевого и диспептического синдром, уменьшению изжоги и симптомов запора. При этом отмечались нормализация уровня пепсина в желудочном содержимом и улучшение моторной функции желудка, также происходила нормализация активности амилазы [45].

В исследовании, проведенном Х.Х. Мансуровым и И.И. Пинхасовым (1973), было показано, что у пациентов с хроническим гастритом и гиперацидностью на 3-й день приема витамина U уменьшались болевые симптомы, тошнота, метеоризм, восстанавливался стул. Авторы определили, что уменьшению проявлений симптоматики хронического гастрита способствовало противовоспалительное действие витамина U на СОЖ, кроме того улучшалась функция железистого эпителия [46].

В исследовании Е.С. Головановой (1974) был подтвержден цитопротективный механизм действия S-MMCl, обусловленный ускорением сульфгидрильными группами секреции глубокого муцина и увеличением содержания поверхностного муцина [47].

Противовоспалительный эффект витамина U сочетается с его способностью проявлять защитное

действие против поражения СОЖ, вызванного аспирином [48].

Применение S-ММСI в комплексном лечении пациентов с гастритом показало хорошие результаты: улучшалось морфологическое состояние СОЖ, отмечалась отчетливая тенденция к нормализации функции железистого эпителия, уменьшение или исчезновение диспептического синдрома [49].

Экспериментальные и клинические данные подтверждают гастропротекторную активность S-ММСI и открывают перспективы его использования в составе комбинированной терапии ЯБ с целью повышения эффективности, а также для профилактики обострений хронических заболеваний СО ГДЗ [36, 41, 50].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Казахстана представлена биологически активная добавка на основе капустного сока Гастрарекс, содержащая 300 мг S-ММСI.

Гастрарекс – витаминоподобное соединение, в состав которого входит S-ММСI, является активированной формой незаменимой аминокислоты метионина, необходимого для синтеза всех белковых соединений организма человека, и

активно влияет на секреторную и репаративную функции желудка [40].

Фармакологические препараты, содержащие в составе S-ММСI, показали свою эффективность в клинических исследованиях и могут применяться в комплексе мероприятий при создании лечебных, профилактических и реабилитационных программ, для улучшения течения заболеваний, восстановления СО, ускорения купирования симптоматики и повышения качества жизни пациентов [51].

Терапевтическая эффективность Гастрарекса обусловлена:

- цитопротекцией ГДЗ – стимулирует выработку муцина, что способствует повышению защитной функции СО от агрессивных факторов внутренней и внешней среды;
- активизацией процессов регенерации эпителиальных клеток желудка и кишечника,
- антиоксидантной активностью,
- нормализацией кислотности желудочного сока за счет превращения гистамина в неактивную форму, что существенно уменьшает секрецию HCl;
- улучшением моторной функций желудка и ДПК;

- улучшением углеводного, белкового и липидного обменов в печени;
- способностью восполнять дефицита витаминов, улучшающих метаболизм НПВП.

Указанные механизмы действия Гастрарекса снижают вероятность повреждения клеток желудка и кишечника. Вследствие этого уменьшаются типичные диспепсические симптомы: тяжесть в животе, изжога, метеоризм и нарушения моторики [52,53,39].

Гастрарекс рекомендуется принимать взрослым по 1 капсуле в сутки во время еды. Продолжительность приема – 1 мес. При необходимости прием можно повторить через месяц. Гастрарекс противопоказан пациентам с индивидуальной непереносимостью компонентов продукта, беременным и кормящим матерям [53].

Терапевтическая эффективность Гастрарекса при лечении больных с НПВП- и/или Н. pylori индуцированными ЭЯП ГДЗ подтверждается экспериментальными и клиническими исследованиями и открывает перспективность дальнейшего изучения и применения препаратов S-ММСI в практической гастроэнтерологии [54].

Список литературы

1. Iwamoto J., Yoshifumi S., Akira H., and Yasushi M. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 21; 19(11): 1673–1682. Published online 2013 Mar 21. doi:10.3748/wjg.v19.i11.1673.
2. Kirsch J.M., Hirsch-Reilly C. Peptic ulcer disease. *Acute Care Gen. Surg. Work. Manag.* 2017; 390:159–164.
3. Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion.* 2011;84(2):102–13.
4. Thorsen K., Soreide J.A., Kvaloy J.T. et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol.* 2013;19(3):347–54.
5. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году // Статистический сборник. – Астана 2017. – 356 с.
6. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году // Статистический сборник. – Астана 2019. – 344 с.
7. Sonnenberg A. Review article: historic changes of Helicobacter pylori-associated diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:329–342.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30.
9. Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // *Росс.мед.ж.* 2017;10: 697–702.
10. Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017; 16:673–685.
11. Galura GM, Chavez LO, Robles A, McCallum R. Gastroduodenal Injury: Role of Protective Factors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):34. Published 2019 Jul 10. doi:10.1007/s11894-019-0701-x.

12. Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(6):24. doi:10.1007/s11894-015-0452-2.
13. Kwiecień S., Magierowska K., Śliwowski Z., Wójcik D., Magierowski M., Brzozowski T. New insight into the mechanisms of gastroduodenal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical implications. Review. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(3):191- 8. doi: 10.20452/pamw.2715. Epub 2015 Feb 10.
14. Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E., El-Omar E.M., Fox J.G., Kuipers E.J., Malfertheiner, P., McColl K.E.L., Pritchard D.M., Ruge M., Sonnenberg A., Sugano K., Tack J. The stomach in health and disease. *Gut.* 2015 Oct; 64(10): 1650–1668. Published online 2015 Sep 4. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307595.
15. Sandor Szabo. “Gastric cytoprotection” is still relevant. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;29 Suppl 4:124-32. doi: 10.1111/jgh.12735.
16. Long X., Zhao X., Wang W., Zhang Y., Wang H., Liu X., Suo H. Protective effect of silkworm pupa oil on hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcers. *J. Sci. Food Agric.* 2019; 99:2974–2986. doi: 10.1002/jsfa.9511.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека.* 2016; 2: 49–54.
18. Wen L. Upper Gastrointestinal Complications and Cardiovascular/Gastrointestinal Risk Calculator in Patients with Myocardial Infarction Treated with Aspirin. // *Chin Med J (Engl).* 2017 Aug 20;130(16):1909-1913. doi: 10.4103/0366-6999.211889.
19. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами». *Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014;19 (6): 89-94.
20. Морозова Т.Е., Рыкова С.М., Чукина М.А. НПВП-Гастропатии у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями суставов и позвоночника (обзор) // *Эксперим. и клин. Гастроэнтерол.* 2015; 6(118):64-70.
21. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* 2016; 65:870–878. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019.
22. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112:212–239. doi:10.1038/ajg. 2016.563.
23. Siddique O., Ovalle A., Siddique A.S., Moss S.F. *Helicobacter pylori* infection: An update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *Am. J. Med.* 2018; 131:473–479. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.024.
24. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):231-241. doi:10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
25. Голованова Е.В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. геронтол.* 2017;1–2:47–51.
26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека.* 2013;2:66–72.
27. Плотникова Е.Ю. Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения. *Леч. врач.* 2015;2:58–64.
28. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013; 310:2435–2442. doi: 10.1001/jama.2013.280490.
29. Drepper M, Spahr L, Frossard J. Clopidogrel and proton pump inhibitors-where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol.* 2012; 18:2161-71. doi: 10.3748/wjg. v18. i18.2161.
30. Трухманов А.С., Маев И.В., Самсонов А.А. Особенности назначения современных антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях. *Росс.ж.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2009;2:85–89.
31. Andersen JT, Mastrogiannis D, Andersen NL, et al. Diclofenac/misoprostol during early pregnancy and the risk of miscarriage: a Danish nationwide cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(2):245-250. doi: 10.1007/ s00404-015-3966-9.
32. Kirsch J.M., Hirsch-Reilly C. Peptic ulcer disease. *Acute Care Gen. Surg. Work. Manag.* 2017; 390:159–164. Yang Y., Wang S., Bao Y.R., Li T.J., Yang G.L., Chang X., Meng X.S. Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism. *J. Ethnopharm.* 2017; 199:175–182. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.053.
33. Meshram N., Ojha M., Singh A., Alexander A., Sharma M. Significance of medicinal plant used for the treatment of peptic ulcer. *Asian J. Pharm. Technol.* 2015; 5:32–37. doi: 10.5958/2231-5713.2015.00007.0.
34. Cheney G. Prevention of histamine – induced peptic ulcers by diet. *Stanford M. Bull.* 1948; 6:334.
35. Cheney Gt. Rapid healing of peptic ulcers in patients receiving fresh cabbage juice. *Calif Med.* 1949 Jan; 70(1): 10–15.
36. Cheney G., Waxler S.H., Miller I.J. Vitamin U therapy of peptic ulcer. Experience at San Quentin. *Prison California Medicine.* 1956;84(1):39–42.
37. Patel AD and Prajapati NK. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research,* 2012, 4(1): 209-215.

GASTRAREX ГАСТРАРЕКС®

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ ХЛОРИД

СТРАТЕГИЯ МЯГКОЙ ЗАЩИТЫ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ!

МЕТИЛМЕТИОНИНСУЛЬФОНИЯ ХЛОРИД:¹⁻³

- Стимулирует выработку муцина, защищая слизистую оболочку
- Стимулирует регенерацию клеток, восстанавливая слизистую оболочку
- Улучшает секреторную функцию
- Метилирует гистамин, нормализуя кислотность
- Уменьшает проявления дискомфорта в желудочно-кишечном тракте

1. Asha D. Patel and N. K. Prajapati. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. /Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2012, 4 (1): 209-215.
2. А.П. Нестерова, Н.С. Тайц. "Опыт применения Витамина U в комплексном лечении язвенной болезни" Витамин U (5- Метилметионин). Природа, свойства, применение. Издательство "Наука", Москва, 1973. с. 53-60
3. В.Е. Ависимов и соавт. "Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки." Витамин U (5 - Метилметионин) Природа, свойства, применение - Издательство "Наука", Москва, 1973. с. 64-71



СОСТАВ: витамин U (метилметионинсульфония хлорид). **ГАСТРАРЕКС® СПОСОБСТВУЕТ** укреплению и защите слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от влияния агрессивных факторов; нормализации повышенной или пониженной кислотности желудочного сока; улучшению секреторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки; нормализации моторики желудка и кишечника; активации процессов восстановления в слизистой оболочке желудка и кишечника на клеточном уровне; уменьшению проявления дискомфорта в желудочно-кишечном тракте; улучшению углеводного, белкового и липидного обмена в печени. **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:** взрослым по 1 капсуле в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. При необходимости прием можно повторить через месяц. Капсулы имеют специфический запах, который обусловлен входящим в состав компонентом - метилметионинсульфония хлоридом. После приема возможно непродолжительное послевкусие, что обусловлено входящим в состав компонентом. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. **УСЛОВИЯ РЕАЛИЗАЦИИ:** через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети. Свидетельство о государственной регистрации №: RU.77.99.11.003.E.005122.11.18. Дата выдачи: 20.11.2018 г. Биологически активная добавка к пище. Не является лекарственным средством.



Организация, уполномоченная принимать претензии потребителей:
Представительство «Юнифарм. Инк.» (США) в РК, г. Алматы, ул. Наурызбай батыра, 17, офис 106,
тел. +7 (727) 244-50-04; info@unipharm.kz



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

38. Kim K.T., Kim J.S., Kim M.-H. et al. Effect of enhancers on in vitro and in vivo skin permeation and deposition of S-methyl-l-methionine // *Biomol. Ther.* 2017. Vol. 25, N 4. P. 434–440. doi: 10.4062/biomolther.2016.254.
39. Ichikawa T, Ito Y, Saegusa Y, et al. Effects of combination treatment with famotidine and methylmethioninesulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3): 488-492.
40. Пахомова И.Г. Возможности применения метилметионинсульфония хлорида как компонента комбинированной терапии язвенной болезни и гастродуоденитов. *Медицинский совет.* 2018; 14:28-32.
41. Кручинина Т.В., Махова А.А., Ших Е.В., Дроздов В.Н. S-метилметионин (витамин U): экспериментальные исследования и клинические перспективы. *Вопр. питания.* 2018;5(87):70–76. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10055.
42. Azuma T., Konishi J., Ito Y. et al. Genetic differences between duodenal ulcer patients who were positive or negative for *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 21: Suppl 1: S151–531.
43. Нестерова А.П., Тайца Н.С., Гурвича М.М. и Литовко В.М. Опыт применения витамина U в комплексном лечении язвенной болезни. *Витамин U (S-метилметионин): природа, свойства, применение.* М.: Наука, 1973. С. 108–112.
44. Анисимов В.Е., Старкова Н.В., Жирнов В.Я. Эффективность применения отечественного препарата витамина U при язвенной болезни желудка и ДПК. *Витамин U (S-метилметионин): природа, свойства, применение.* М.: Наука, 1973. С. 64–71.
45. Самсон Е.И., Луканев Г.Д. Терапевтическая эффективность применения витамина U при язвенной болезни. *Пермский медицинский институт. Витамин U (S-метилметионин). Природа, свойства, применение.* М.: Наука, 1973:96-101.
46. Мансуров Х.Х., Пинхасов И.И. Результаты клинического испытания витамина U при язвенной болезни и хроническом гастрите. *Витамин U (S-метилметионин). Природа свойства применение.* М.: Наука, 1973:53–60.
47. Голованова Е.С. Клинический эффект и анализ некоторых сторон механизма действия отечественного препарата витамина U (S-метилметионина) при язвенной болезни. *Пермь*, 1974.
48. Urazaeva LG. [Anti-inflammatory effect of methylmethionine sulfonium chloride (vitamin U)]. *Farmakol Toksikol.* 1976 May-Jun;39(3):316-9. Russian. PMID: 1026515.
49. Франк Ю.П., Коржукова П.И. Применение витамина U у больных язвенной болезнью ДПК и хроническим гастритом. *ЯБ ДПК (патогенез, диагностика, лечение).* М.: 1981:110–116.
50. Watanabe T, Ohara S, Ichikawa T, Saigenji K, Hotta K. Mechanisms for cytoprotection by vitamin U from ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci.* 1996 Jan;41(1):49-54. doi: 10.1007/BF02208583. PMID: 8565766.
51. Топчий Н.В., Топорков А.С. Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах при заболеваниях гастродуоденальной зоны. *Медицинский совет.* 2019; 3:2-7.
52. Asha D.P., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *J. Chem. Pharmaceut. Res.* 2012; 4(1): 209–15.
53. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С. Основные аспекты профилактики и лечения НПВП-гастропатии в свете новой идеологии современной медицины. *Терапия.* 2019;1:182-192
54. Дроздов В.Н., Ших Е.В., Стародубцева А.К., Смолярчук Е.А. Хронический гастрит и идиопатическая пептическая язва, перспективы применения S-метилметионина (витамин U) в комплексной терапии. *Трудный пациент.* 2018;6(16):12-18.

НАЖБП и сердечно–сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии



Р.Г. Мязин – к.м.н.
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Рассмотрена взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно–сосудистых заболеваний (ССЗ). Главными механизмами повышения сердечно–сосудистых рисков, индуцированных НАЖБП являются инсулинорезистентность, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление. Дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2–го типа, часто присутствующие у больных с НАЖБП, также способствуют повышению сердечно–сосудистых рисков. Показано, что при прогрессировании НАЖБП, риск развития ССЗ увеличивается. Смертность больных НАЖБП обусловлена преимущественно развитием осложнений ССЗ. Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как независимый фактор риска ССЗ.

Лечение НАЖБП включает в себя модификацию образа жизни (диетотерапию, физическую активность), а также применение лекарственных средств из разных групп: омега–3 полиненасыщенных жирных кислот, статинов, S–аденозилметионина, эссенциальных фосфолипидов, урсодезоксихолевой кислоты, метадоксина, глицирризиновой кислоты, витамина E, препаратов растительного происхождения. В частности, оправданно использование фосфолипидов, обладающих высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при его использовании, в том числе при сочетании НАЖБП и ССЗ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно–сосудистые заболевания, лечение, фосфолипиды.

NaflD and cardiovascular risks: clinic, diagnostic, features of therapy

Roman G. Myazin, PhD, Volgograd State Medical University Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases (CVD) is considered. The main mechanisms for increasing the cardiovascular risks induced by NAFLD are insulin resistance, oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation. Dyslipidemia, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, often present in patients with NAFLD, also contribute to an increase in cardiovascular risks. It is shown that with the progression of NAFLD, the risk of developing CVDs increases. Mortality of patients with NAFLD is mainly due to the development of CVD complications. Thus, NAFLD should be considered as an independent risk factor for CVD.

Treatment of NAFLD includes lifestyle modification (diet therapy, physical activity), as well as the use of drugs from different groups: omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, S-adenosylmethionine, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, metadoxine, glycyrrhizic acid, vitamin E, herbal drugs. In particular, the use of phospholipides, which has a high safety profile and is well tolerated when used, including with a combination of NAFLD and CVD, is justified.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, treatment, phospholipids.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самостоятельной нозологической единицей, включающей в себя жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП) [1, 2]. Заболеваемость НАЖБП взрослого населения варьирует от 17 % до 46 % в разных странах

мира [3, 4]. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечен рост НАЖБП, который выявляется у 37,3 % взрослого населения, и сегодня это заболевание стало самым распространенным заболеванием печени [2, 5].

НАЖБП является сложным многофакторным процессом. В основе

ее патогенеза лежит накопление в гепатоцитах избыточного количества производных холестерина, что, в свою очередь, вызывает повреждение митохондрий продуктами окисления жирных кислот, рост синтеза эндогенных жирных кислот и замедление утилизации их из печени [2]. В развитии НАЖБП важную

Мязин Роман Геннадиевич – к.м.н., врач–гастроэнтеролог, врач–терапевт высшей квалификационной категории, кафедра пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и параллельно депрессия антиоксидантных ферментов печени (АОЗ) [6, 7]. Оксидативный стресс при переходе НАЖБП в стадию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) запускает механизм повреждения мембран печеночных клеток и продукцию про-фиброгенных цитокинов [8, 9].

Сегодня доказанными факторами риска прогрессирования НАЖБП являются возраст старше 50 лет, метаболический синдром (МС), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД 2), повышенный уровень ферритина и мононуклеотидный полиморфизм гена PNPLA3 [10, 11]. Ранее было принято считать, что НАЖБП сочетается с ожирением, однако в большинстве случаев степень жирового гепатоза со степенью ожирения не коррелирует [5, 12].

НАЖБП оказывает влияние на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 10]. Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что наличие у пациента НАЖБП повышает риск развития ССЗ, являясь не просто маркером сердечно-сосудистой патологии, но и фактором ее патогенеза [10–12]. Крупными клиническими исследованиями доказано, что НАЖБП связана с высокой распространенностью ССЗ независимо от их факторов риска [13, 14]. В частности, развитие артериальной гипертензии (АГ) напрямую связано с повышением массы тела, при этом более значимым является прирост содержания висцеральной жировой ткани, которое также сопряжено с рядом других метаболических факторов риска ССЗ [5, 10].

По данным мета-анализа, риск развития ССЗ у больных с диагностированной НАЖБП был в два раза выше по сравнению с группой контроля [15]. Результаты масштабного КИ, проведенного в США и включавшего более 19 000 человек, показали, что женщины с НАЖБП подвергаются такому же риску сердечно-сосудистых событий, как и мужчины. Среди женщин контрольной группы (без НАЖБП) был отмечен на 23 %

меньший риск развития ССЗ, чем среди мужчин [16].

«Продвинутые» стадии фиброза при НАЖБП ассоциированы с повышением на 69 % общей смертности, в основном за счет смертности от ССЗ [16, 17], которые представляют собой серьезную угрозу для пациентов с НАЖБП [18–20]. При оценке гистологических данных в диагностике НАЖБП общая смертность, смертность от ССЗ и заболевания печени у пациентов с НАЖБП значительно превышали показатели контрольной группы. Очень часто причиной смерти пациентов выступали ССЗ, при этом риск смерти повышался у пациентов с НАСГ, а не с обычным стеатозом [21]. Независимым предиктором развития ССЗ у больных с НАЖБП является повышение уровня печеночных проб [22, 23]. Выявлена связь между НАЖБП и маркерами течения атеросклероза, такими как нарушение вазодилатации и повышение кальцификации коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [24].

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и ранним атеросклерозом в рамках синдрома инсулинорезистентности [25]. Частота ИР в группе практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 55 лет с нормальной массой тела, но с НАЖБП, была в два раза выше, чем без НАЖБП. У этих лиц также часто отмечались атерогенная дислипидемия и гипертриглицеридемия [26]. В печени при НАЖБП нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и триглицеридов, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [27].

Клинически пациенты с НАЖБП нередко предъявляют жалобы на тянущие боли в правом подреберье.

В диагностике ССЗ важная роль отведена понятию «гепатокардиальный континуум». Гепатокардиальные события прогрессируют вплоть до развития реакций воспаления, апоптоза и фиброза. Все это влияет на усугубление как печеночной па-

тологии в виде НАСГ с прогрессирующим в цирроз, сопровождаясь атеросклеротическими и дисметаболическими процессами [28]. Отмечено, что НАЖБП увеличивает риск каротидного атеросклероза в 1,85 раза [29].

Выявлено, что у пациентов с НАЖБП запускается механизм эндотелиальной дисфункции в виде снижения эндотелиальной вазодилатации сосудов [30]. У 10,9 % пациентов с НАЖБП, имевших ишемическую болезнь сердца, при коронарной ангиографии было выявлено значительное снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников, участвующих в ангиогенезе, эндотелиальная дисфункция и повышение системного воспаления [31].

Сегодня доказана связь НАЖБП с изменением метаболизма левого желудочка в виде нарушений его систолической и диастолической функций, что повышает риск фибрилляции предсердий [32–35]. Утолщение эпикардального жира при НАЖБП увеличивает выброс провоспалительных и проатерогенных цитокинов, что также повышает риск развития ССЗ [36].

Таким образом, как НАЖБП влияет на развитие ССЗ, так и ССЗ влияют на течение НАЖБП. Изменения периферического кровообращения, связанные с повышением активности симпатoadrenalовой системы и общего периферического сопротивления при артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротическим поражением сосудов и венозным застоем при возникновении и нарастании признаков хронической правожелудочковой сердечной недостаточности, приводят к повреждению гепатоцитов, что отражается на функциональном состоянии гепатобилиарной системы. Следовательно, при наличии НАЖБП необходимо выявлять ССЗ и наоборот [27, 28].

Тесная взаимосвязь НАЖБП и ССЗ требует комплексного подхода к лечению таких пациентов, поскольку осложнения ССЗ зачастую определяют прогноз больных НАЖБП. В связи с этим необходимо проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ

у пациентов с НАЖБП и их предупреждение [37, 38].

Основой немедикаментозного лечения НАЖБП является изменение образа жизни больных («lifestyle modification»), включающий гипокалорийную диету (15-20 ккал/кг в сутки), а также дозированные аэробные физические нагрузки (плавание, спортивная ходьба, бег).

Поскольку фосфолипиды являются составной частью нейротрансмиттеров, клеточных и митохондриальных мембран, в суточном рационе необходимо достаточное содержание фосфолипидов в виде лецитина и холина – до 5 г [39]. Фосфолипидами богаты такие продукты, как нерафинированное оливковое масло, куриное мясо, рыбий жир. При выявлении у пациентов гиперхолестеринемии потребление ими яичного желтка и субпродуктов, также богатых фосфолипидами, ограничивают [40]. Увеличенное потребление овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов корректирует метаболические нарушения при НАЖБП. Клетчатка оказывает желчегонный эффект и благоприятное действие на микрофлору кишечника [41].

При повышении умеренной физической активности до 40 мин. в день и более вместе со снижением массы тела на 5 % и более достоверно снижаются маркеры ИР (уровень глюкозы, инсулина в сыворотке крови, индекс НОМА) и маркеры ССР (фактор некроза опухоли α) [42].

При использовании медикаментозной терапии оправданно применение лекарственных препаратов, которые способствуют разрешению стеатогепатита, а также оказывают влияние на факторы риска ССЗ [5, 10]. Медикаментозное лечение НАЖБП включает лекарственные средства разных групп: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту, метадоксин, глицирризиновую кислоту, витамин E, препараты растительного происхождения.

Течение стеатоза и стеатогепатита является мультимодальным

процессом, поэтому в настоящий момент исследуется несколько перспективных схем лечения, таких как терапия тиазолидиндионами (ТЗД), применение римоабанта, у которого предполагаются плейотропные эффекты в лечении НАЖБП. Рассматривается возможность лечения пиоглитазоном пациентов, у которых НАСГ подтвержден данными биопсии печени. Изучаются свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 – двойного агониста рецепторов PPAR α и δ [6, 8].

Важная роль в лечении НАЖБП с сердечно-сосудистыми рисками отводится дислипидемии. Доказано, что статины при соблюдении режима дозирования безопасны для пациентов с НАЖБП [43]. Более того, их противовоспалительный эффект положительно отражается на состоянии печени [44]. При наличии АГ, и/или нарушенной толерантности к углеводам, и/или СД 2-го типа, и/или ожирения назначаются профильные препараты. Тем не менее во всех терапевтических комбинациях функциональное состояние печени требует особого внимания с учетом ее метаболических и структурных (мембранных) нарушений.

В частности, у пациентов с НАЖБП актуально применение фосфолипидных препаратов. Хорошо известно, что эссенциальные фосфолипиды оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, восстанавливают целостность клеточных мембран, уменьшают выраженность стеатоза печени и снижают уровень сывороточных трансаминаз [9, 41]. Применение эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП обоснованно патогенезом заболевания. Доказано, что содержание фосфатидилхолина в печени при НАЖБП снижено, особенно на стадии стеатогепатита [8, 45].

Клинический пример: эффекты фосфолипидов были изучены нами в наблюдательном исследовании за пациентами с НАЖБП. Пациенты получали фосфолипиды в капсулах по 300 мг (по 2 капсулы 3 раза в день во время приема пищи) ежедневно в течение трех месяцев. После оконча-

ния приема препарата у пациентов с НАЖБП было отмечено достоверное снижение уровня трансаминаз. Положительные эффекты фосфолипидов у больных НАЖБП были подтверждены также положительной динамикой печеночно-специфических ферментов. После окончания курсового лечения фосфолипидами было отмечено достоверное снижение активности маркеров перекисного окисления липидов, а также повышение уровня ферментов антиоксидантной защиты.

Материалы и методы: проведено лечение 30 пациентов с НАЖБП на стадии НАСГ. Длительность заболевания составляла $5,6 \pm 0,7$ лет. Пациенты получали лечение фосфолипидами (капсулы по 300 мг) по 2 капсулы 3 раза в день внутрь во время еды ежедневно в течение трех месяцев.

До и после курса лечения в сыворотке крови больных исследовались показатели ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК), ферменты АОЗ – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной урокиназазы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – аланин-аминотрансферазой (АЛТ) и аспаратамино-трансферазой (АСТ), а также показатель холестаза – общий билирубин. Оценивались профильные маркеры НАЖБП – щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП). Кроме того, оценивалась динамика уровня общего холестерина крови.

Лабораторные исследования осуществлялись на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (показатели ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» (трансаминазы, билирубин, ЩФ, ГГТП, общий холестерин).

Результаты: до начала терапии, исходно практически у всех пациен-

тов наблюдалось возрастание показателей ПОЛ – МДА и ДК. Рост уровня ПОЛ не сопровождался компенсаторным подъемом активности ферментов АОЗ – Кат и ГП, уровень СОД был снижен, что в сумме не позволяло инактивировать токсические гидроперекиси липидов.

До терапии у пациентов присутствовал синдром цитолиза. Не выявляющиеся у здоровых лиц печеночно-специфические ферменты СУ и СГ возрастали. Активность трансаминаз АЛТ и АСТ также превышала верхнюю границу нормы для этих ферментов.

Общий билирубин исходно был повышен, то есть присутствовал синдром холестаза.

Активность профильных маркеров НАЖБП и НАСГ – ЩФ и ГГТП до лечения была повышенной.

Уровень общего холестерина сыворотки крови у пациентов до начала лечения также превышал норму.

Во время лечения больные не получали терапию другими гепатопротекторами и статинами. По окончании лечения у всех пациентов вновь исследовался комплекс лабораторных данных.

Выводы

Выявлено, что на фоне применения фосфолипидов отмечено достоверное снижение показателей ПОЛ: мало – нового диальдегида – на 39,0 % (p < 0,05) (рис. 1) и диеновых конъюгатов – на 38,0 % (p < 0,05).

Наряду со снижением показателей ПОЛ, на фоне лечения фосфолипидами отмечено достоверное возрастание ферментов АОЗ: Кат на 19,4 % (p < 0,05), СОД – на 48,0 % (p < 0,05) (рис. 2), ГП – на 48,1 % (p < 0,05).

Таким образом, фосфолипиды оказывают выраженное влияние на торможение процессов ПОЛ и активацию ферментов АОЗ, предупреждая прогрессирования НАЖБП.

При оценке маркеров цитолиза отмечено, что на фоне применения фосфолипидов уровень сывороточной уруканиназы уменьшался на 84,3% (p < 0,05), сывороточной гистидазы – на 82,2 % (p < 0,05), АЛТ – на 59,6 % (p < 0,05), АСТ – на 75,4 % (p < 0,05).

Уменьшение холестаза на фоне применения фосфолипидов подтверждалось достоверным снижением уровня общего билирубина на 32,8 % (p < 0,05), уровня ЩФ – на 10,1 %, уровня ГГТП – на 12,4 % от исходных значений до лечения (p < 0,05). Уровень общего холестерина сыворотки крови

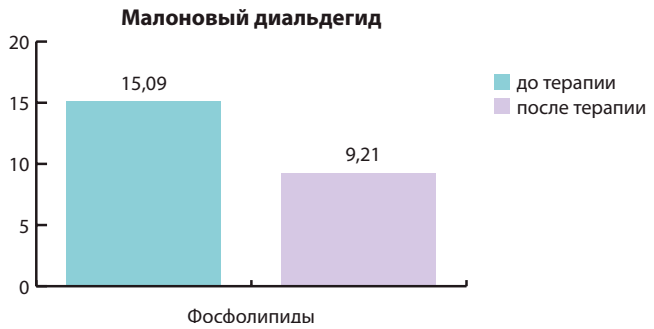


Рисунок 1. Оценка уровня активности маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ): малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

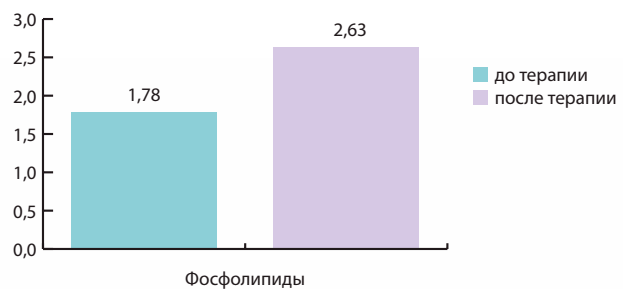


Рисунок 2. Оценка уровня активности маркера антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутаза (СОД, у.е./мл) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

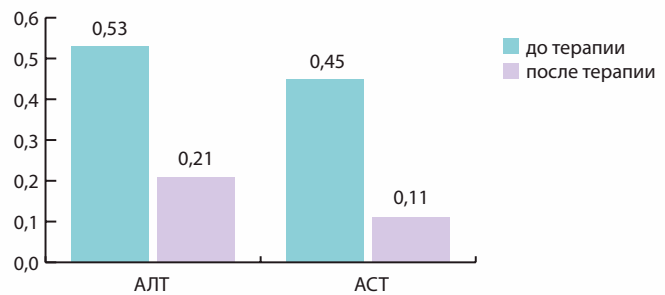


Рисунок 3. Оценка уровней активности маркеров цитолиза: аланин-аминотрансферазы (АЛТ, мккат/ед) и аспартатамино-трансферазы (АСТ, мккат/ед) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

у пациентов после курса терапии фосфолипидами недостоверно снижался на 6,5 % (p > 0,05).

Побочных эффектов в процессе лечения фосфолипидами у пациентов не было выявлено, тянущие боли в правом подреберье после окончания лечения их не беспокоили.

Таким образом, взаимодействие метаболических факторов, оксидативного стресса, липолиза в жировой ткани, инсулинорези-

стентности и воспаления является основой связи неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых событий. Риск развития атеросклероза, ССЗ и общей смертности у пациентов с НАЖБП достоверно выше. Медикаментозная терапия оказывает положительный эффект как на течение НАСГ, так и на сердечно-сосудистую патологию, улучшая прогноз у пациентов с НАЖБП.

Список литературы:

1. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7): 592–1609.
2. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. РОПИП. М., 2015. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Guidelines. Under the editorship of Acad. of RAS, Prof. V.T. Ivashkina. Russian Association for the Study of the Liver. M., 2015.] (In Russ).
3. Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S65–75.
4. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–73.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of DIREG 2 study. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2015;6:31–41.] (In Russ).
6. Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. *Медицинский Совет*. 2014;13:18–20. [Myazin R.G. Non-alcoholic fatty liver disease: new treatment options. *Meditinsky Sovet*. 2014;13:18–20.] (In Russ).
7. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Тыщенко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мульти-системное заболевание. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;2(58):8–14. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Tyshchenko I.A. Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem disease. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;2(58):8–14.] (In Russ).
8. Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа медика, 2014. [Polunina T.E. Non-alcoholic fatty liver disease. Algorithm for diagnosis and management. Guidance manual. M.: Media Medica, 2014.] (In Russ).
9. Мязин Р.Г. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский Совет. Гастроэнтерология*. 2017;15:39–42. [Myazin R.G. Modern aspects of treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditinsky Sovet. Gastroenterologia*. 2017;15:39–42.] (In Russ).
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Association for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(2):24–42.] (In Russ).
11. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2017;8(2):74–76. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;8(2):74–76.] (In Russ).
12. Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*, 2018;52(4):216–221. [Bazhenova N.M. Platelet aggregation in patients with hypertensive disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease in the presence of obesity. *Gastroenterologia*, 2018;52(4):216–221.] (In Russ).
13. Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:646–50.
14. Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;10:330–44.
15. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617–49.
16. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6891.
17. Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57:1357–65.
18. Wong V.W., Wong G.L., Yip G.W. et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60:1721–7.
19. Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q. et al. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis*. 2012;13:153–60.
20. Treeprasertsuk S., Leverage S., Adams L.A. et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:945–50.
21. Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51:595–602.
22. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1724–45.
23. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J*

- Med. 2010;363:1341–50.
24. Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Ath-erosclerosis*. 2013;230:258–67.
 25. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(6):335–48.
 26. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. *Вестн. РГМУ*. 2008;6:5–10. [Roytberg G.E., Sharkhun O.O., Platonova O.E., Ushakova T.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for atherosclerosis. *Vestn. RGMU*. 2008;6:5–10.] (In Russ).
 27. Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг. Эффективная фармакотерапия. 2017;16:26–30. [Palgova L.K. Risk groups for the development of non-alcoholic fatty liver disease: whom and how to screen. *Effektivnaya Farmakoterapia*. 2017;16:26–30.] (In Russ).
 28. Еганыян Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиосомадика*. 2018;01:47–53. [Yeganyan R.A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. *Kardiosomatika*. 2018;01:47–53.] (In Russ).
 29. Luo J., Xu L., Li J., Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):193–9.
 30. Li N., Zhang G.W., Zhang J.R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):218–23.
 31. Pugh T.J., Kelly M.A., Gowinsankar S. et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601–8.
 32. Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51–8.
 33. Hallsworth K., Hollingsworth K.G., Thoma C. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58:757–62.
 34. Bonapace S., Perseghin G., Molon G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:389–95.
 35. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
 36. Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:332–6.
 37. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
 38. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск (обзор литературы). *Фарматека*. 2017;2:24–9. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk (literature review). *Pharmateca*. 2017;2:24–9.] (In Russ).
 39. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. М.: Панорама, 2010. [Tutelyan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N. et al. Scientific foundations of healthy nutrition. М.: Panorama, 2010.] (In Russ).
 40. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации. М., 2009. [Cardiovascular prophylaxis. National clinical guidelines. М., 2009.] (In Russ).
 41. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009;4:4–11. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Egorova E.G. Non-alcoholic fatty liver disease in dyslipidemia and insulin resistance: similarities and differences; differentiated approach to therapy. *Exp. i Klin. Gastroenterologia*. 2009;4:4–11.] (In Russ).
 42. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):66–73. [Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. et al. Effect of weight loss on the course of non-alcoholic fatty liver disease: results of 6-month prospective observation. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015;25(1):66–73.] (In Russ).
 43. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
 44. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
 45. Эссенциале® Форте Н. Официальная инструкция по применению. Энциклопедия РЛС. [Essentiale® Forte N. Formal Patient Information Leaflet. Encyclopaedia of Registry of Medicinal Products. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_13197.htm.] (In Russ).

Клинический опыт применения отечественного антигельминтного препарата Альбезол в рамках сравнительного исследования медикаментозного, хирургического и комбинированного методов лечения эхинококкоза печени и легких на базе ННЦХ им. А.Н. Сызганова, г. Алматы

Б.Б. Баймаханов, М.А. Сейсембаев, У.Ш. Медеубеков, А.Т. Чорманов, Ж.Б. Баймаханов, Ш.А. Каниев, Р.А. Барлыбай, Г.К. Каусова, Е.А. Енин, М.О. Досханов, Д.З. Байгуисова, Е. Сериккулы, Ч.Т. Садыков

Представлен опыт хирургического, медикаментозного и комбинированного лечения 111 пациентов с эхинококкозом печени в рамках реализации научно-технического проекта на тему «Разработка научно-обоснованных оптимальных хирургических и медикаментозных методов лечения эхинококкоза печени».

Целью данного исследования была разработка научно-обоснованных оптимальных хирургических и медикаментозных методов лечения эхинококкоза печени.

Подчеркнута эффективность противопаразитарной терапии отечественным препаратом Альбезол у пациентов, размер кисты которых меньше 5 см, CE1–CE5. Показана необходимость послеоперационной химиотерапии вне зависимости от типа операции.

The experience of surgical, drug and combined treatment of 111 patients with liver echinococcosis is presented in the framework of the implementation of a scientific and technical project “Development of scientifically based optimal surgical and medication therapy for the treatment of liver echinococcosis.”

The aim of this study was to develop scientifically grounded optimal surgical and therapeutically methods for the treatment of liver echinococcosis.

The effectiveness of antiparasitic therapy with the locally produced medicine Albezol in patients whose cyst size is less than 5 cm, CE1-CE5, is emphasized. The need for postoperative chemotherapy was shown regardless of the type of surgery.

Основные факты

- Эхинококкоз человека является паразитарной болезнью, вызываемой ленточными червями рода *Echinococcus*.
- Двумя основными формами болезни у людей являются кистозный эхинококкоз (гидатидоз) и альвеолярный эхинококкоз.
- Инфицирование людей происходит при поглощении яиц паразита, содержащихся в зараженных пищевых продуктах, воде или почве, или после прямого контакта с животными, являющимися хозяевами паразита.
- Лечение эхинококкоза часто бывает дорогим и сложным и

может требовать обширных хирургических вмешательств и/или длительной лекарственной терапии.

- В программах профилактики основное внимание уделяется дегельминтизации собак, которые выступают окончательными хозяевами паразита. В случае кистозного эхинококкоза меры борьбы включают также соблюдение гигиены на скотобойнях и просветительские кампании среди населения. Вакцинация овец также применяется в качестве дополнительной меры профилактики.
- На каждый конкретный момент времени эхинококкозом

поражено более 1 миллиона человек. [1]

Актуальность

Эхинококкоз – актуальная проблема медицинской паразитологии. Ларвальные (от лат. *larva* – личинка) эхинококкозы (альвеолярный и гидатидозный) являются одними из наиболее опасных зооантропогельминтозов. Эти заболевания характеризуются длительным хроническим течением, тяжелыми органными и системными нарушениями, обширностью поражения, приводящими к инвалидности и нередко – к гибели больного. С момента заражения до времени уста-

WHO-IWGE Classification of Ultrasound Images of Cystic Echinococcosis Cysts

Классификация ультразвуковых изображений эхинококковых кист, ВОЗ 2003

(Усовершенствованная классификация Gharbi H.A., Hassin W., Brauner M.W. et al. Ultrasound examination of the liver // Radiology. 1981. V. 159. P. 459–463.)

CL	CE1	CE2	CE3	CE4	CE5
Cystic lesion Кистозное образование	ACTIVE Активный, живой		TRANSITIONAL Переходный, промежуточный	INACTIVE Неактивный, неживой	

новления диагноза латентный период продолжается в среднем от 5 до 20 лет [2].

ЭП остается одной из нерешенных проблем хирургии в мире, приводящей к значительному ущербу системе здравоохранения и экономике страны в целом [3]. Эхинококкоз при отсутствии лечения может представлять угрозу для жизни человека. Учитывая относительно молодой возраст пациентов, высокую частоту инвалидности при повторных операциях, проблема хирургического лечения эхинококкоза печени в эндемичных регионах Казахстана с каждым годом становится актуальнее [4]. Несмотря на успехи в хирургическом лечении эхинококкоза печени, вопросы об оптимальном объеме оперативного вмешательства и миниинвазивности лечения остаются открытыми [5].

Альбезол – антигельминтный препарат широкого спектра действия, производное карбамата бензимидазола. Альбендазол активен в отношении тканевых паразитов, включая цистный эхинококкоз и альвеолярный эхинококкоз, вызываемые инвазией *E. granulosus* и *E. multilocularis* соответственно. По данным различных авторов, Аль-

бендазол уничтожает кисты или значительно уменьшает их число и размеры. После лечения Альбендазолом количество нежизнеспособных цист увеличивается до 90 % по сравнению с 10 % у больных, не получавших лечения. Ряд авторов указывают, что при применении Альбендазола у большинства пациентов происходит улучшение или стабилизация процесса. В настоящее время широко применяют Альбесол для профилактики рецидивов и лечения ранних этапов развития эхинококкоза.

Диагностика

Различные технологии в визуализации революционизировали диагностику и ведение пациентов с ЭП. С появлением современных высокоинформативных методов исследования, таких как УЗИ, КТ, спиральная КТ, МРТ, наступил новый этап в хирургии ЭП. На сегодняшний день используют следующие методы исследования, позволяющие выявить наличие очага паразитарного поражения, его объем и топографию: УЗИ, рентгенография, КТ и МРТ. Метод УЗИ является основным в диагностике данной патологии, а R-графия, КТ и МРТ – дополнительными, приме-

няемыми для уточнения и дифференциальной диагностики

Результаты клинического опыта применения отечественного антигельминтного препарата Альбесол в рамках сравнительного исследования медикаментозного, хирургического и комбинированного методов лечения эхинококкоза печени

В ННЦХ им. А.Н. Сызганова с января 2017 по июль 2019 года в рамках реализации научно-технического проекта на тему «Разработка научно-обоснованных оптимальных хирургических и медикаментозных методов лечения эхинококкоза печени» прошли лечение 111 пациентов с диагнозом первичный эхинококкоз печени.

Задачи исследования:

- Провести сравнительный анализ результатов медикаментозного, хирургического и комбинированного методов лечения эхинококкоза печени и легких.
- Выявить наиболее радикальный метод лечения эхинококкоза печени и легких для минимизации рецидива заболевания.
- Изучить необходимость назна-

чения Альбезола после радикального хирургического лечения (полное иссечение кисты в пределах здоровой паренхимы печени без вскрытия кисты) эхинококкоза печени.

За период исследования всего набрано 111 пациентов в 4 группы с диагнозом «Эхинококкоз печени» и по основным критериям: возраст от 18 до 60 лет, пол – мужской и женский, пациенты с первичным эхинококкозом печени, добровольное согласие больного на участие в научном исследовании.

Из них исключены уязвимые категории населения – бездомные, военнослужащие, пациенты, имеющие психические заболевания, на которых может оказываться давление со стороны третьих лиц, наблюдение пациента на учете в психо-наркологическом диспансере, возраст до 18 лет, рецидивный ЭП, ЭП с дополнительной кистой внепеченочной локализации, пациенты, получавшие противопаразитарную терапию до хирургического лечения, ЭП в стадии омертвения (стадия СЕ4 и СЕ5 по классификации ВОЗ) [6,7].

Солидарная эхинококковая киста печени до 5 см в диаметре (данная категория пациентов будет получать противопаразитарную терапию без хирургического вмешательства, как отдельная, несравнимая группа).

Противопаразитарное лечение включало: Альбезол (15 мг/кг/сут при массе тела менее 60 кг или 400 мг 2 раза в сутки, при массе тела более 60 кг) до 3 месяцев непрерывно.

Пациенты после скрининга были поделены на 4 группы:

1-я группа: перицистэктомия (с удалением капсулы) с назначением препарата Альбезол – 30 пациентов;

2-я группа: перицистэктомия без назначения противопаразитарной терапии - 30 пациентов;

3-я группа: операция эхинококкэктомия с оставлением капсулы и назначением препарата Альбезол – 30 пациентов;

4-я группа (несравнимая группа): консервативная терапия Альбезолом без оперативного вмешательства при эхинококковых кистах до 5 см – 21 пациент.

До проведения оперативного лечения пациенты проходят следующие исследования: демографические данные, физикальное обследование, общий анализ крови развернутый, биохимический анализ крови развернутый, определение титра специфических антител (IgG), рентгенография органов грудной клетки, УЗИ, КТ. Для уточнения размеров, числа и локализации кист печени выполнялись КТ и УЗИ брюшной полости. Стадирование ЭП проводилось на основании результатов УЗИ, согласно классификации ВОЗ от 2003 года.

Лечение пациентов с цистным ЭП предполагало индивидуальный подход с рассмотрением в каждом конкретном случае возможной комбинации различных вариантов лечения.

Пациенты, у которых размер кисты меньше 5 см, стадии СЕ1 – СЕ3, принимали консервативную терапию на амбулаторном уровне, стартовая терапия Альбезолом составляла 10-15 мг/кг/сут в 2 приема при отсутствии побочных эффектов. Эффективность противопаразитарного лечения оценивали по сле-

Дизайн исследования: простое слепое проспективное рандомизированное одноцентровое клиническое исследование

ПЕРВИЧНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ ПЕЧЕНИ

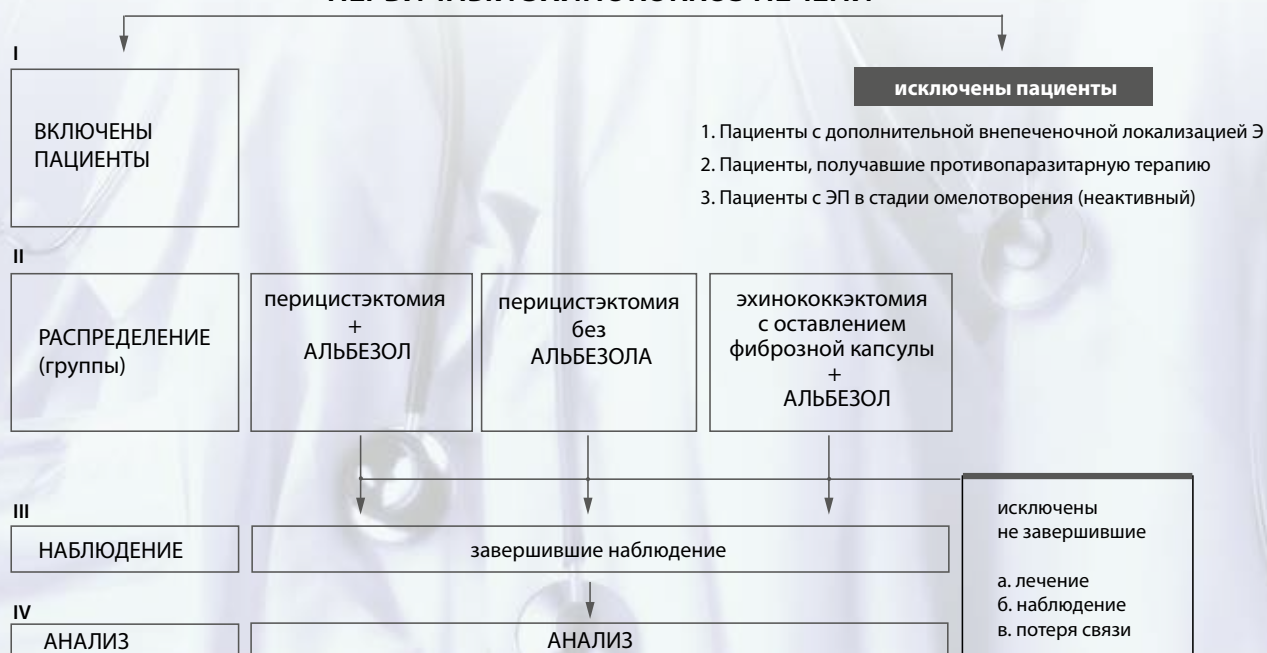


Рисунок 1.

Таблица 1. Предоперационные данные

Параметры	Перицистэктомия + Альбезол	Перицистэктомия	Эхинококкэктомия + Альбезол	p-value
	(n = 30)	(n = 30)	(n = 30)	
	средн (мин-макс)	средн (мин-макс)	средн (мин-макс)	
Возраст	35,2 (18-66)	36,6 (17-66)	35,8 (16-70)	ns
Пол (м/ж)	(10/20)	(7/19)	(18/8)	p<0,05
ИМТ	23,1 (17,2-31,4)	23,3 (17,9-29,7)	24,5 (16,9-29,0)	ns
ИФА на ЭП (пол./отр.)	12/18	9/21	7/23	ns
Количество кист	1,52 (1-4)	1,17 (1-2)	2,17 (1-12)	ns
Размеры (см)	10,3 (6,0-25,0)	9,9(6,0-16,0)	9,9 (5,8-19,0)	ns
Правая доля	15(62,5 %)	14(64 %)	13(59 %)	ns
Левая доля	3(12,5 %)	4(18 %)	3(14 %)	ns
Билобарное расположение	6(25 %)	4(18 %)	6(27 %)	ns
≤ 2 сегментов	14(61 %)	17(77 %)	17(74 %)	ns
≥ 3 сегментов	9(39 %)	5(23 %)	6(26 %)	ns
Билиарный свищ	2 (7 %)	0	0	ns

Таблица 2. Операционные и послеоперационные характеристики

	Перицистэктомия + Альбезол	Перицистэктомия	Эхинококкэктомия + Альбезол	p-value
	(n = 30)	(n = 30)	(n = 30)	
	средн (мин-макс)	средн (мин-макс)	средн (мин-макс)	
Время операции (min)	212 (120-540)	202,5 (150-420)	173,2 (85-560)	p<0,05
Кровопотеря (ml)	218,3 (50-1500)	174,6 (40-600)	67,2 (0-150)	p<0,05
Осложнения	4 (15,4 %)	0	2 (6,6 %)	p = 0,09
Релапаротомия	0	0	0	Ns
П/О койко дней	7,87 (4-20)	7,44 (5-18)	11,3 (1-24)	p<0,05

дующим критериям: положительная динамика на УЗИ (уменьшение размеров кист, переход в CE4-CE5), на КТ - и МРТ-контроль – уменьшение объема поражения, признаки кальцификации.

Результаты операционных и послеоперационных характеристик приведены в таблице 2. Средняя продолжительность операции при выполнении радикальных вмешательств составила 212 (105-540) мин, что значительно больше (p <0,05) в сравнении с нерадикальными операциями 173,2 (85-560) мин. Кровопотеря при выполнении радикальных вмешательств также была значительно больше (p <0,05) и составила 218,3 (50-1500) мл, по сравнению с нерадикальными вмешательствами 67,2

(0-150) мл (рис. 4.21). При этом, средняя длительность пребывания пациентов после радикальных вмешательств (перицистэктомии) составила 7,87 (4-20) и 7,44 (5-18) дня, что значительно ниже (p <0,05) в сравнении нерадикальными операциями (эхинококкэктомии; 11,3 (1-16) койко-дней). Релапаротомии в обеих группах не наблюдалось.

4 группа (консервативная терапия препаратом Альбезол без оперативного лечения) набрана на 133,3 % (n = 20) (табл. 3). Эффективность терапии (переход стадии ЭП с CE 1, 2, 3 в стадию CE4 или CE5) составила 90 % (n = 18). В одном случае отмечалось увеличение размеров кисты через 3 месяца после получения консервативной терапии, в связи с чем было решено

провести оперативное лечение. 1 случай – без изменений, в течение 6 месяцев (ЭП CE1), в связи с чем решено провести повторный курс терапии препаратом Альбезол. Все пациенты находятся под дальнейшим наблюдением.

Результаты послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo приведены в табл. 4. Осложнений Grade 1 в раннем послеоперационном периоде было значительно выше (p <0,05) в группе, где выполнена традиционная эхинококкэктомия из печени, в виде плеврита, гипертермии. Абсцессы в поддиафрагмальном пространстве наблюдались в обеих группах по одному случаю. Все пациенты были излечены при помощи пункционных вмешательств под контролем УЗИ.

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ,
ИНСЕКТИЦИДЫ И РЕПЕЛЛЕНТЫ. АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ



АЛЬБЕЗОЛ®

АЛБЕНДАЗОЛ



**ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ГЕЛЬМИНТОЗА!**



Показания к применению:

аскаридоз; энтеробиоз; анкилостомоз; некатороз; трихоцефалёз; стронгилоидоз; дифиллоботриоз; гименолепидоз; тениоз; описторхоз; клонорхоз; лямблиоз; кистозный эхинококкоз; альвеококкоз; гнатостомоз; гепатиколез; трихинеллёз; токсокароз; нейроцистицеркоз.

Способ применения и дозы:

ИНФЕКЦИЯ	ВОЗРАСТ	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА
Нематоды (круглые черви)	взрослые и дети старше 6 лет	анкилостомоз; энтеробиоз; некатороз 400 мг 1 раз/сут (1 таблетка) однократно
ангиостронгилоидоз; аскаридоз; трихоцефалёз		400 мг 1 раз/сут (1 таблетка) течение 3 дней
стронгилоидоз		400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Цестоды (ленточные черви)		дифиллоботриоз; тениоз 400 мг 1 раз/сут (1 таблетка) однократно
гименолепидоз		400 мг (1 таблетка) течение 3 дней
Трематоды: описторхоз; клонорхоз		400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней
Протозоа (простейшие): лямблиоз		400 мг 1 раз в сутки (1 таблетка) в течение 5-7 дней
Тканевые паразиты		КИСТОЗНЫЙ ЭХИНОКОККОЗ 400 мг 2 раза в сутки в течение от 1 до 6 месяцев
АЛЬВЕОКОККОЗ		400 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней до 3 курсов с двухнедельными перерывами между курсами
ГНАТОСТОМОЗ		400 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня
ТРИХИНЕЛЛЕЗ, ТОКСОКАРОЗ		400 мг 2 раза в сутки течение 5-10 дней, при необходимости лечение может быть продолжено
ГЕПАТИКОЛЕЗ		400 мг 1 раз в сутки (1 таблетка) в течение 10 дней
НЕЙРОЦИСТИЦЕРКОЗ		400 мг 2 раза в сутки течение 7-30 дней, при необходимости лечение может быть продолжено

Побочные действия:

краткосрочная терапия низкими дозами. Иногда: головная боль и головокружение; боль в области эпигастрия или живота, тошнота, рвота и диарея.

Долгосрочная терапия высокими дозами. Очень часто: головная боль; незначительное или умеренно выраженное повышение уровня печеночных энзимов. Часто: головокружение; боль в животе, тошнота, рвота и диарея (при лечении эхинококкоза); обратимая алопеция (поредение и умеренная потеря волос); лихорадка.

Противопоказания:

гиперчувствительность к албендазолу и другим компонентам лекарственного средства; патология сетчатки глаза; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа, мальабсорбция глюкозы/галактозы; беременность и период лактации; дети до 6 лет.

Лекарственные взаимодействия:

циметидин, празиквантел и дексаметазон увеличивают плазменные уровни метаболита албендазола, ответственного за системную эффективность продукта. Обнаружено повышение концентрации албендазола в желчи и в эхинококковой кисте при одновременном применении с циметидином. Ритонавир, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал потенциально могут снижать плазменную концентрацию активного метаболита албендазола – албендазола сульфоксида. Значение данного факта неизвестно, однако может влиять на эффективность препарата АЛЬБЕЗОЛ®, особенно при лечении системных гельминтозов. Пациенты должны находиться под наблюдением врача на предмет эффективности лечения, что может потребовать назначения альтернативного режима дозирования или пересмотра проводимой терапии.

Особые указания:

чтобы избежать приема АЛЬБЕЗОЛ® на ранних сроках беременности, женщины детородного возраста должны проводить лечение в первую неделю после менструации или после отрицательного теста на беременность. Следует принимать меры контрацепции во время лечения и в течение одного месяца после завершения приема препарата при системном гельминтозе. Препарат необходимо с осторожностью назначать больным сахарным диабетом. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Учитывая возможность развития таких побочных эффектов, как головокружение, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортным средством, и выполнении работ, требующих точной координации движений.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

PK-NC-5№019329 Без ограничений срока действия

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

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!**

Таблица 3. Основные характеристики исследуемых 4 группы

Показатели	Альбезол (n = 20) средн (мин-макс)
Возраст	36,6 (17-66)
Пол (м/ж)	(11/10)
ИМТ	23,1 (17,6-31,3)
Количество кист	1,4 (1-3)
Размеры(см)	4,4 (2,6-5,2)
Правая доля	8 (42 %)
Левая доля	9 (47 %)
≤ 2 сегментов	18 (95 %)
≥ 3 сегментов	1 (5 %)

Таблица 4. Послеоперационные осложнения

№	Перицистэктомия + Альбезол	Перицистэктомия	Эхинококкэктомия + Альбезол	p-value
	(n = 30)	(n = 30)	(n = 30)	
БО	3	0	0	p = 0,06
Абсцесс	1	0	1	Ns
Осложнения по Clavien Dindo				
Grade 1	4	3	8	p<0,05
Grade 2	0	0	1*	Ns
Grade 3	0	0	0	
Grade 4	0	0	0	
Рецидив	0	1	1	

Примечание – * 1 случай, токсический гепатит на фоне приема препарата Альбезол

Список литературы:

1. WHO Echinococcosis fact sheet 23 March 2020 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>
2. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных путей. –Томск, 1997. С. 422.
3. Zbigniew Palowsk. Cestode zoonoses: echinococcosis and cysticercosis: an emergent and global. 2002, p. 91
4. Назыров Ф.Г., Ильхамов Ф.А. Классификация хирургических вмешательств при эхинококкозе печени. Вестник хирургии Казахстана. 2005, №3 (03). С 70.
5. Полуэктов В.Л., Шутов В.Ю., Никитин О.В. Хирургическое лечение эхинококкоза печени. // Анналы хирургической гепатологии. 2006, том 11. №2. С 12.
6. Gharbi H.A., Hassine W., Brauner M.W., Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology. 1981; 139:459-463
7. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Trop. 2003; 85:253-261
8. Баймаханов Б.Б. Сейсембаев Б.А. Баймаханов Ж.Б. Каниев Ш.А. Методические рекомендации. Эхинококкоз печени: Алгоритм диагностики и тактика лечения. Алматы 2019. С 41-45.

Желчные свищи закрывались самостоятельно без дополнительного вмешательства. Осложнение Grade 2 наблюдалось в одном случае в группе эхинококкэктомия + Альбезол после выписки пациента из стационара, в виде токсического поражения печени на препарат Альбезол, в связи с чем потребовалась повторная госпитализация пациента в стационар для получения дополнительного консервативного лечения.

Заключение:

1. На основании данных, полученных нами в процессе собственного клинического опыта хирургического, медикаментозного и комбинированного методов лечения пациентов с ЭП, авторы статьи пришли к выводу, что консервативная терапия Альбезолом без оперативного вмешательства эффективна при эхинококкозе печени размерами до 5 см.

2. При лечении эхинококкоза печени размерами более 5 см, радикальная операция – перицистэктомия, является экономически и социально эффективным методом хирургического лечения (меньше п/о койко-дней в стационаре, раннее восстановление трудоспособности пациента [p <0,05]).

3. Рекомендовано получение противопаразитарной терапии Альбезолом после оперативного лечения вне зависимости от типа операции. [8]

Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию.

VIII. COVID-19 и повреждения печени

А.Г. Малявин, Т.В.Адашева, С.Л. Бабак, Е.Е. Губернаторова, О.В. Уварова

В процессе лечения инфекции SARS-COV-2 мы получили опыт ведения пациентов с различной коморбидной патологией, в том числе больных с фоновой патологией печени. По статистическим данным Европы и Китая, вероятность поражения печени при COVID-19 составила 13-54 %, причем повреждение печени встречалось у пациентов с умеренной и тяжелой формой инфекции.

Генез такого поражения весьма неоднозначный. Во-первых, это иммуноопосредованное воздействие на печень, во-вторых, лекарственно-индуцированное действие. Активное использование гидроксихлорохина, хлорохина, азитромицина для снижения вирусной нагрузки также увеличило токсическое влияние на печеночные клетки.

Многими заболевшими для купирования сохраняющейся лихорадки бесконтрольно применялись НПВП. У таких пациентов часто отмечалось повышение трансаминаз. При этом у 5-27 % пациентов повреждения печени протекают бессимптомно и выявляются лишь по повышению активности лабораторных маркеров гепатотоксичности.

Часто для лечения присоединившейся бактериальной инфекции используется амоксициллин + клавулановая кислота. Этот антибактериальный препарат вызывает преимущественно гепатоцеллюлярные поражения печени, хотя при его применении описаны и случаи холестаза с дуктопенией. С использованием амоксициллина/клавуланата связано 13-23 % всех выявляемых антибиотикоиндуцированных поражений печени.

Ритонавир, входящий в состав препарата Калетра (лопинавир/ритонавир), метаболизируется си-

стемой цитохрома P450 и может способствовать повышенному образованию токсичных метаболитов, которые кумулируются и вызывают гепатотоксичность.

Комбинация лекарственных препаратов, в свою очередь, в разы повышает риски развития гепатотоксичности.

Гепатотоксичность представляет собой повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). Частным случаем гепатотоксичности выступает лекарственное поражение печени (ЛПП) – повреждение, вызванное приемом рецептурных либо безрецептурных лекарственных препаратов. Клинические проявления ЛПП могут быть представлены как острым, так и хроническим поражением печени, а по тяжести варьировать от бессимптомного повышения аминотрансфераз до развития фульминантной печеночной недостаточности (табл. 1, 2).

Таблица 1. Типы поражения печени (клинико-лабораторные варианты лекарственного поражения печени)

Тип повреждения	Биохимические показатели
Гепатоцеллюлярный	АЛТ >2N или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5
Холестатический	ЩФ >2N или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2
Смешанный	АЛТ >2N и ЩФ > N, соотношение АЛТ/ЩФ от 2-5

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; N – норма; ЩФ – щелочная фосфатаза

Терапия печеночного повреждения

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с циррозом печени, печеночными проявлениями новой коронавирусной инфекции особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата, который целесообразно назначать всем пациентам среднетяжелого или тяжелого течения для предотвращения тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны печени. В связи с этим у коморбидных пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями, которые могут отягчать течение коронавирусной инфекции (атеросклероз, избыточный вес, прием большого количества гепатотоксичных препаратов, СД, пожилой возраст и др.), предпочтение в терапии следует отдавать плейотропным молекулам, воздействующим сразу на несколько патологических процессов, а также позволяющим значительно снизить лекарственную нагрузку.

Таблица 2. Степень тяжести гепатотоксичности (Национальный институт рака США)

Параметры	Степень гепатотоксичности			
	I (легкая)	II (умеренная)	III (тяжелая)	IV (фатальная)
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	<2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
Общий билирубин	<1,5 ВГН	1,5-3 ВГН	3-10 ВГН	>10 ВГН
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)	<2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	<2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	<2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
Печеночная недостаточность	нет	нет	Астериксис (порхающий тремор)	Тяжелая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, варикозно-расширенные вены пищевода/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства
Лабораторный контроль (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, альбумин, фибриноген)	1 раз в 2 нед.	1 раз в 1 нед.	1 раз в 3 дня	1 раз в 2 дня
Характер лечения	Амбулаторный	Амбулаторный	Госпитализация	Госпитализация

Примечание: ВГН – верхняя граница нормы.

Урсодезоксихолиевая кислота

Примером такого лекарственного средства является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), достоверно снижающая как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски у коморбидных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Международное исследование УСПЕХ показало, что использование УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг массы тела/сут в течение 24 нед у больных НАЖБП обеспечивает уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшает параметры липидного обмена и позволяет получить антиатерогенный эффект. Оптимизация показателей обмена веществ у пациентов с COVID-19 может положительно влиять на прогноз заболевания.

УДХК обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием. Дополнительное преимущество использования УДХК в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции – универсальная способ-

ность активной молекулы тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только в печени, но и в других органах и системах: это может быть актуальным для профилактики такого типичного осложнения инфекции COVID-19, как фиброз легких. Также следует отметить способность УДХК защищать не только гепатоциты, но и холангиоциты (клетки-мишени SARS-Cov-2).

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие, что прием УДХК улучшал гистопатологические изменения на фоне ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочной патологии. Такой эффект связывают с модуляцией Th-2 производных цитокинов и ингибированием апоптоза эпителиоцитов дыхательных путей под действием препарата. По результатам экспериментальных исследований на крысиной модели установлено, что УДХК значительно уменьшало липополисахарид-индуцированный отек легких и

воспалительные изменения в легких за счет стимуляции выведения жидкости из альвеол.

Успешный опыт использования и доказанная эффективность УДХК в лечении печеночной патологии обусловили ее включение во все клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени, что юридически реализовано в инструкциях к лекарственным препаратам с МНН урсодезоксихолиевая кислота. В этих инструкциях регламентированы показания к применению УДХК при всех видах гепатитов, включая вирусные (без уточнения природы вируса), и лекарственных поражениях печени. Это позволяет рассматривать возможность использования препаратов УДХК в программе терапии больных с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующим поражением печени.

Рекомендуемый режим применения УДХК: 13-15 мг/кг/сут 2-3 раза в день. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений повреждения печени.

Адеметионин

Препарат применяется при 1 и 2 степени ЛПП, возможно его сочетание с УДХК. Адеметионин вводят внутривенно или внутримышечно в дозе 400-800 мг/сут в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800-1200-1600 мг/сут. Общая длительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и

может составлять от 4 нед до 6 мес.

При вирусном гепатите HBV-этиологии необходимо определить вирусную нагрузку (HBVDNA количественный анализ), HBeAg, aHDV суммарный, выявить фиброз по эластографии печени и затем определить дальнейшую тактику лечения.

При хроническом вирусном гепатите HCV-этиологии и при-

меняемой параллельно безинтерфероновой терапии тактика лечения индивидуальна в зависимости от типа и степени гепатотоксичности.

При 3 и 4 степени ЛПП показана госпитализация в терапевтический стационар, симптоматическое лечение. Возможное применение ГКС, решение о котором принимается индивидуально.

Список литературы

1. Клинические рекомендации: лекарственные поражения печени. Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов России. 2019. Доступ: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/Clinical/2019/Клинические%20рекомендации.%20лекарственные%20поражения%20печени.Pdf> (дата обращения – 01.08.2020).
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Available at: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-CPG-Drug-induced-liver-injury-2019-04.pdf> (date of access – 01.08.2020).
3. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). Трансплантология. 2011; 1: 13–22.
4. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. с соавт. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 1: 101–131.
5. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. с соавт. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 6: 22–29. {Maevskaya M.V., Nadinskaya M.Yu., Lunkov V.D. et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: results of the USPEH study. Rossiysky zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 6: 22–29 (In Russ.)}. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
6. Mroz M.S., Harvey B.J. Ursodeoxycholic acid inhibits ENaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. Steroids. 2019; 151: 108461. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108461
7. Schultz F., Hasan A., Alvarez-Laviada A. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts. Prog Biophys Mol Biol. 2016; 120(1–3): 149–63. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.01.003.
8. Isik S., Karaman M., Cilaker M.S. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2017; 45(4): 339–49. doi: 10.1016/j.aller.2016.12.003.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. с соавт. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 2: 29–54.
10. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли. 2019; 3s2: 595–608.

УДК: 616-08-039.73:

Применение препарата «Фортификат Форте» в комплексной терапии хронических диффузных заболеваний печени



Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова
АО «Казахский Медицинский Университет Непрерывного образования»,
г. Алматы, Казахстан

Комплексная терапия хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) включает два основных направления: этиотропная терапия, направленная на подавление и элиминацию возбудителя заболевания, и патогенетическая терапия, целью которой является адекватная фармакологическая коррекция универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. К препаратам, оказывающим восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, что обеспечивает торможение процесса деструкции гепатоцитов, относятся эссенциальные фосфолипиды (EPL).

Одним из таких препаратов является препарат «Фортификат форте», который является биологической активной добавкой к пище, содержащий в своем составе в качестве действующих веществ EPL.

В связи с этим представляет интерес изучение эффективности действия препарата «Фортификат форте» на динамику клинических симптомов и лабораторных показателей при различных заболеваниях печени.

Целью данной работы явилось изучение эффективности применения препарата «Фортификат форте» в качестве патогенетической терапии у пациентов с ХДЗП.

При мониторинге 100 пациентов с ХДЗП различной этиологии, получающих в качестве патогенетической терапии препарат «Фортификат форте» в суточной дозе 1,5 г в течение 1 месяца, показана положительная динамика клинико-биохимических показателей, что свидетельствует об эффективности данного препарата. Таким образом, препарат «Фортификат-форте» может быть рекомендован в составе комплексной терапии ХДЗП.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственно-индуцированные поражения печени, аутоиммунные заболевания печени, первичный билиарный холангит, эссенциальные фосфолипиды, фортификат форте, фиброз печени, цирроз печени, биохимическая активность.

Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова

АҚ «Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру Университеті» Алматы қ., Қазақстан

«Фортификат Форте» дәрі-дәрмекті бауырдың созылмалы диффузды ауруының кешенді терапиясында қолдануы

Бауырдың созылмалы диффузды ауруының (БСДА) кешенді терапиясы екі негізгі бағытты қамтиды: этиотропты ем, аурудың қоздырғышын басу және жоюға бағытталған, және патогенетикалық ем, оның мақсаты әмбебап, мультифакторлы және көп уақытты патогенез байланыстарын адекватты фармакологиялық түзету болып табылады. Маңызды фосфолипидтер (EPL) – бұл гепатоциттердің жойылуын тежейтін жасуша мембраналарының құрылымы мен қызметін қалпына келтіретін және регенерациялық әсер ететін дәрілерге жатады.

Осы дәрі-дәрмектердің бірі «Фортификат форте» - белсенді форма ретінде маңызды фосфолипидтерден тұратын биологиялық белсенді тағам қоспасы болып табылатын препараты. Осыған байланысты бауырдың түрлі ауруларындағы клиникалық

симптомдар мен синдромдардың зертханалық белгілерінің динамикасына «Фортификат форте» препаратының тиімділігін зерттеу қызығушылық тудырады.

Бұл жұмыстың мақсаты бауырдың созылмалы аурулары бар науқастарға патогенетикалық терапия ретінде «Фортификат форте» препаратын қолдану тиімділігін зерттеу болды.

Әр түрлі этиологиялы БСДА бар 100 пациентті бақылау кезінде, «Фортификат форте» препаратын 1 ай ішінде тәулігіне 1,5 г дозада патогенетикалық терапия ретінде қабылдағанда, клиникалық-биохимиялық көрсеткіштердің оң динамикасы көрсетілген, бұл осы препараттың жеткілікті жоғары тиімділігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: *бауырдың созылмалы диффузды ауруы, алкогольсіз бауыр майлы ауруы, бауырдың дәрілік зақымдануы, бауырдың аутоиммунды аурулары, біріншілік билиарлы холангит, маңызды фосфолипидтер, фортификт форте, бауыр фиброзы, бауыр циррозы, биохимиялық белсенділік.*

Y.A. Slavko, G.A. Ismailova

JSC «Kazakh Medical University of Continuing Education», Almaty, Kazakhstan

Application of the «Fortifikat Forte» in the comprehensive therapy in chronic diffuse liver diseases

Complex therapy of chronic diffuse liver diseases (CDLD) includes two main routes: etiotropic therapy aimed at suppressing and eliminating the causative agent of the disease, and second route is an adequate pharmacological correction of universal, multifactorial and multi-temporal elements of the pathogenesis as a part of pathogenetic therapy.

To the agents that have a restorative and regenerative effect on the structure and function of cell membranes, which inhibits the destruction of hepatocytes, can be included essential phospholipids (EPL)

«Fortifikat Forte», which is a biologically active food supplement, containing essential phospholipids as active substances, is one of these kind of medications.

In this regard, it is of interest to study the effectiveness of the drug «Fortifikat forte» on the dynamics of clinical symptoms and laboratory signs of syndromes in various liver diseases.

The aim of this work was to study the effectiveness of the use of the drug «Fortifikat Forte» as pathogenetic therapy in patients with chronic liver diseases.

In 100 monitored patients with CDLD of various etiology, receiving the drug «Fortifikat Forte» as a pathogenetic therapy in a daily dose of 1.5 g for 1 month, a positive dynamics of clinical and biochemical indicators were observed, which reflects a fairly high efficacy of this drug.

Key words: *chronic diffuse liver diseases, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver damage, autoimmune liver diseases, primary biliary cholangitis, essential phospholipids, fortifikat forte, liver fibrosis, liver cirrhosis, biochemical activity.*

Введение

Комплексная терапия ХДЗП включает два основных направления: этиотропная терапия, направленная на подавление и элиминацию возбудителя заболевания, и патогенетическая терапия, целью которой является адекватная фармакологическая коррекция универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза. Патогенетическая терапия, проводимая при ХДЗП, направлена на предупреждение прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Среди лекарственных препаратов, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени, выделяют группу препаратов, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенеративных процессов в печени, получивших обобщающее название «гепатопротекторы».

EPL оказывают восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, что обеспечивает торможение процесса деструкции гепатоцитов.

Доказательная база эффективности действия EPL при ХДЗП основывается на результатах 39 клинических исследований (12 частично рандомизированных исследований с открытым контролем, одно слепое и два двойных слепых исследований) и 9 клинических обзоров [1].

EPL – это сложные вещества природного происхождения, представляющие собой диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты (фосфатидилхолин) и ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая). Препараты EPL обладают мембранотропными свойствами; метаболическим и гепатопротекторным действием; регулируют липидный и углеводный обмен. EPL являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и клеточных органелл

(митохондрий). В механизме гепатопротекторного действия важная роль принадлежит заместительному эффекту. EPL улучшают функциональное состояние печени. При нарушении метаболизма печени EPL обеспечивают поступление готовых к усвоению высокоэнергетических фосфолипидов, которые идеально сочетаются с эндогенными фосфолипидами по химической структуре. Они в основном проникают в клетки печени, внедряясь в их мембраны.

Под влиянием EPL улучшаются клинко-биохимические показатели, характерные для жировой дистрофии печени, хронических гепатитов различной этиологии, цирроза печени. При этих заболеваниях нарушается детоксикационная функция печени, а также снижается резистентность гепатоцитов к токсическим воздействиям и функция антиоксидантной системы организма. Применение EPL ведет к нормализации структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов и позволяет восстановить

нормальный метаболизм клетки. Применение EPL в комплексной терапии ХДЗП приводит к значительному улучшению биохимических показателей цитолиза, а также к уменьшению некроза и воспаления.

Спектр активности EPL при ХДЗП заключается в следующих механизмах:

- восстановление и сохранение целостности мембран гепатоцитов;
- активизация мембранных фосфолипидзависимых ферментов;
- улучшение метаболизма липидов в ходе синтеза липопротеинов в печени;
- активация синтеза РНК, нормализация метаболизма белков;
- повышение содержания гликогена в печени;
- повышение детоксикационного экскреторного потенциала (детоксикационной функции печени);
- преобразование нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы;
- уменьшение уровня энергетических затрат печени;
- уменьшение и исчезновение жировой инфильтрации гепатоцитов;
- антифибротические эффекты (уменьшение риска развития соединительной ткани: фиброза и цирроза печени);
- стабилизация физико-химических свойств желчи.

EPL обладают благоприятным профилем безопасности. Они хорошо переносятся больными и при длительном приеме редко вызывают побочные эффекты. Препараты EPL разрешены к приему в детском и пожилом возрасте.

В связи с этим представляло интерес оценить эффективность применения в комплексной терапии ХДЗП препарата «Фортификат-форте», который является биологически активной добавкой к пище и содержит в своем составе в качестве действующих веществ EPL. Преимуществом препарата «Фортификат-форте» является

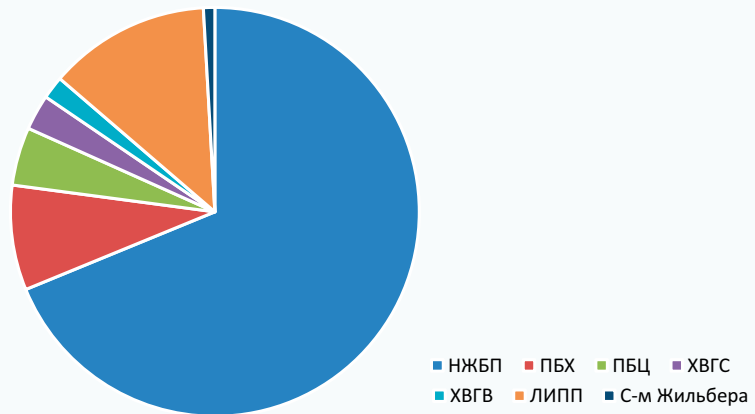


Рисунок 1. Нозологическая структура заболеваний печени

оптимальное соотношение компонентов EPL, количественное содержание активного вещества – фосфатидилхолина, дозировка препарата 750 мг, в 2 раза превышающая все имеющиеся на рынке дозировки, наличие европейского сертификата I.P. (identity preservation).

Целью данной работы явилось изучение эффективности применения препарата «Фортификат форте» в качестве патогенетической терапии у пациентов с ХДЗП.

Материалы и методы

Нами обследовано 100 пациентов с заболеваниями печени различной этиологии: неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛИПП), хроническим вирусным гепатитом, первичным билиарным холангитом (ПБХ) и циррозом (ПБЦ). Диагноз верифицировался на основании клинико-анамнестических данных, а также результатов лабораторного и инструментального обследования в соответствии с рекомендациями Протоколов диагностики и лечения заболеваний печени, утвержденных уполномоченными органами Республики Казахстан.

Всем пациентам в качестве патогенетической терапии был назначен препарат «Фортификат форте» в дозе 1 капсула 3 раза в день продолжительностью 1 месяц. Критерием назначения пре-

парата явилась минимальная или слабовыраженная биохимическая активность, которая оценивалась по показателям аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), отсутствию аллергических реакций к компонентам препарата.

Клиническая симптоматика оценивалась по анамнестическим данным и результатам объективного обследования.

Биохимическая активность патологического процесса в печени оценивалась по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), выраженность холестаза – по показателям билирубина (общего, конъюгированного и неконъюгированного), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП).

Жировой обмен оценивался по показателям липидограммы (уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) оценивали эхогенность, размеры печени, диаметр сосудов печени и селезенки, размеры селезенки. Для определения стадии фиброза печени пациентам проводили непрерывную эластометрию печени.

Результаты и обсуждение

Нозологическая структура среди 109 наблюдаемых пациентов выглядела следующим образом: 75 пациентов с НАЖБП (68,8 %),

9 пациентов с ПБХ (8,3 %), 5 пациентов с ПБЦ (4,6 %), 3 пациента с ХВГС (2,8 %), 2 пациента с ХВГВ (1,8 %), 14 пациентов с ЛИПП (12,8 %), 1 пациент (0,9 %) с Синдромом Жильбера (рис. 1).

Среди обследуемых преобладали лица женского пола – 68 пациентов (62,4 %), и 41 пациент мужского пола (37,6 %).

По возрастному составу преобладали пациенты среднего и пожилого возраста. Согласно классификации ВОЗ, среди пациентов были лица молодого (25-44 лет) возраста 13,8 %, среднего (44-60 лет) возраста 34,9 % и пожилого (60-74 лет) возраста 51,3 %.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась сочетанная патология органов пищеварительной системы (хронический гастрит, панкреатит, холецистит) – у 87,2 % пациентов, артериальная гипертензия диагностирована у 19,3 %, избыточная масса тела и ожирение наблюдалось в 47,7 % случаев, сахарный диабет 2 типа – у 39,4 % пациентов, сочетание с ревматоидным артритом в 1,8 % случаев.

Такие неспецифические для поражения печени симптомы, как слабость, утомляемость наблюдались в 100 % случаев, диспепсические проявления у 32 % пациентов.

У большинства пациентов, в 96,3 % случаев (105 случаев), наблюдалась слабовыраженная биохимическая активность, минимальная активность – у 4 (3,7 %) пациентов.

Среди симптомов холестаза преобладал кожный зуд – в 12,8 % случаев (14 пациентов), легкая желтуха наблюдалась у 18 пациентов (16,5 %). Биохимические признаки холестаза определялись в виде гипербилирубинемии у 18 пациентов (16,5 %), повышения активности ЩФ у 23 пациентов (21,1 %) и ГГТП у 21 пациента (19,3 %), гиперхолестеринемия наблюдалась у 19 пациентов (17,4 %).

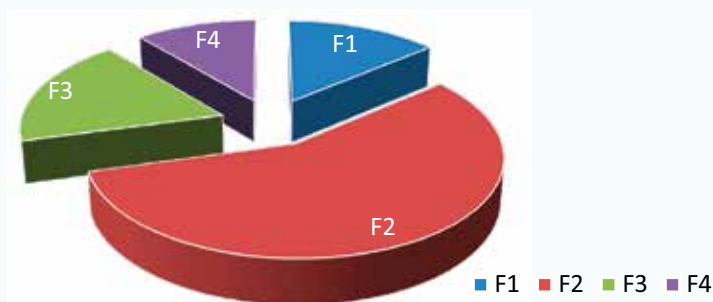


Рисунок 2. Стадии фиброза печени у пациентов с ХДЗП

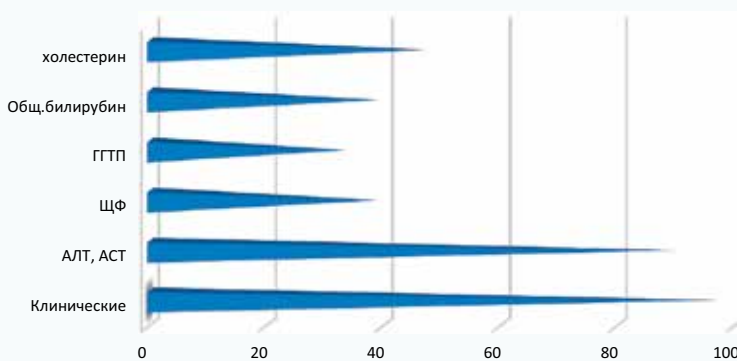


Рисунок 3. Нормализация клинических и лабораторных показателей у пациентов с ХДЗП при применении препарата «Фортификат форте»

Иммуновоспалительный синдром клинически характеризовался гепатомегалией, которая была выявлена у 19 пациентов (17,4 %).

По результатам непрямого эластометрии стадия фиброза печени F1 (5,9-7,2 кПа) определена у 13,8 % пациентов и F2 (эластичность 7,2-9,5 кПа) – у 56,9% пациентов, F3 (9,6-12,5 кПа) – у 18,3 %, F4 (12,6 кПа) – у 11 % (рис. 2).

На момент исследования пациенты принимали препараты базисной терапии (глюкозоснижающие, гипотензивные, статины), другие препараты, за исключением «Фортификат форте», обладающие гепатопротективным действием, были исключены. Всем пациентам был назначен препарат «Фортификат форте» по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение одного месяца.

После курса лечения оценка эффективности терапии препаратом «Фортификат форте» проводилась по результатам клинических данных, биохимического анализа крови и данных ультра-

звукового исследования гепатобилиарной системы.

Около 97 % пациентов отметили уменьшение слабости, повышение работоспособности. Нормализация трансаминаз произошла у 95 пациентов (90,1 % случаев), снижение показателей цитолиза наблюдалось у 5 (4,8 % случаев).

У 7 пациентов (38,9 %) нормализовались показатели билирубина, снижение показателей ГГТП определено у 7 пациентов (33,3 %), ЩФ – у 9 (39,1 %).

На фоне приема препарата «Фортификат форте» отмечена положительная динамика изменений показателей липидного обмена: показатель холестерина нормализовался у 9 пациентов (47,4 %), снизился – у 8 пациентов (42,1 %).

Значимой динамики при ультразвуковом исследовании печени не было выявлено, что связано с коротким интервалом при проведении исследований – в течение 1 месяца после приема препарата.

Выводы

Применение препарата «Фортификат форте», который содержит в своем составе эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов, в суточной дозе 1,5 г в сутки в течение 1 месяца в качестве патогенетиче-

ской терапии различных нозологических форм ХДЗП, показало положительную динамику клинических данных, нормализацию и снижение показателей цитолиза, липидного обмена и в меньшей степени холестатического синдрома.

Таким образом, полученные результаты исследования и проведенный анализ литературы позволяют рекомендовать применение препарата «Фортификат форте» в качестве патогенетической терапии при ХДЗП.

Список литературы:

1. Karl-Josef Gundermann, Simon Gundermann, Marek Drozdziak,1 and VG Mohan Prasad. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016; 9: 105–117.
2. Igor V Maev, Aleksey A Samsonov, Liudmila K Palgova, Chavdar S Pavlov, Elena Shirokova, and Kirill M Starostin, 5 Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019; 6(1): e000307.
3. Dajani AI1, Abu Hammour AM2, Zakaria MA3, Al Jaber MR4, Nounou MA5, Semrin AI6. *Arab J Gastroenterol.* 2015 Sep-Dec;16(3-4):99-104. doi: 10.1016/j.ajg.2015.09.001. Epub 2015 Nov 14.
4. Butov MA, Vasilevskaia AS, Maslova OA, Mnikhovich MB. Essential phospholipids in the treatment of alcohol-related liver disease: clinical and experimental study *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;(10):28-32.
5. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):643–59.
6. Dajani A.I., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., Al Jaber M.R., Nounou M.A., Semrin A.I. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab. J. Gastroenterol.* 2015;16(3–4):99–104.

ФОРТИФИКАТ

форте

Эссенциальные фосфолипиды 750 мг 30 капсул, 33 г
Биологически активная добавка к пище.
Не является лекарством



ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Поддерживает нормальную работу печени;
- Нормализуют метаболизм липидов и белков;
- Улучшают процессы детоксикации печени;
- Помогает сохранить или восстанавливать структуру клеток печени.

БАДы не должны заменить разнообразное, сбалансированное питание и здоровый образ жизни. Женщинам в период беременности и кормления грудью следует проконсультироваться с врачом перед приемом эссенциальных фосфолипидов. Не рекомендуется применять людям с аллергической реакцией на сою и ее производные, поскольку эссенциальные фосфолипиды получают из соевых бобов. Не превышать ежедневную рекомендуемую дозу. Не использовать по истечению срока годности. Хранить при температуре от 15°C до 25°C в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

ПРИМЕНЕНИЕ:

принимать во время еды по 1 капсуле 2 раза в день, капсулы глотать целиком, запивая стаканом воды.

ОДНА ТАБЛЕТКА СОДЕРЖИТ:

активные вещества: лецитин сои (*Glycine hispida*), подсолнечное масло богатое эссенциальными фосфолипидами;
вспомогательные вещества: капсула (желатин, полисорб 85/70/00).

УПАКОВКА: по 15 капсул в блистеры.

По 2 блистера помещают в картонную коробку.

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года

Производитель:

Laboratories Liconsa, S.A. Gran Via Carlos III, 98 7A planta
08028 Barcelona, Испания.

Организация, принимающая претензии на территории Республики

Казахстан: Представительство «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.»,
050008, г. Алматы, ул. Манаса 32 «А», Бизнес Центр «SAT» 6 этаж, офис 602,
тел: +727 250-92-35, 250 33 64



Характеристика состояния кишечной микрофлоры и содержания короткоцепочечных жирных кислот у больных с синдромом раздраженного кишечника



Ю.М. Степанов¹, И.Я. Будзак², И.А. Кленина¹
¹ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»
²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье рассматриваются вопросы, связанные с кишечной микрофлорой и короткоцепочечными жирными кислотами у больных синдромом раздраженного кишечника. Установлено, что концентрация уксусной, пропионовой, масляной кислот в кале выше у больных синдромом раздраженного кишечника с диареей, по сравнению с больными без диарейного синдрома. У 83,3–88,9 % больных различными формами синдрома раздраженного кишечника наблюдаются дисбиотические изменения, у пациентов с диарейной формой чаще отмечается пониженное содержание бифидобактерий и, особенно, лактобактерий. Отмечается определенная взаимозависимость между концентрацией короткоцепочечных жирных кислот и содержанием бифидобактерий, лактобактерий, кандидозной и условно-патогенной флорой.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, микрофлора кишечника, дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты.

Characteristics of the condition of the intestinal microflora and the contents of short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome

Y.M. Stepanov, I.Y. Budzak, I.A. Klenina

The article presents the issues related to intestinal microflora and short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome. It was found that the concentration of acetic, propionic, butyric acids in the feces is higher in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea, compared with patients without diarrheal syndrome. In 83.3-88.9 % of patients with various forms of irritable bowel syndrome, dysbiotic changes are observed in patients with diarrheal form. There is a certain correlation between the concentration of short-chain fatty acids and the content of bifidobacteria, lactobacilli, candidiasis and conditionally pathogenic flora.

Keywords: irritable bowel syndrome, intestinal microflora, dysbiosis, short-chain fatty acids.

Многими исследованиями установлено, что нарушение микрофлоры кишечника является важной составляющей развития синдрома раздраженного кишечника (СРК). На протяжении всего кишечника микрофлора играет важную роль в нормальном функционировании кишечника. Молекулярные технологии установили доминирование 4 классов микроорганизмов: Firmicutes (64 %), Bacteroidetes (23 %), Proteobacteria (8 %), Actinobacteria (3 %) [1].

За последние десятилетия было проведено большое количество

исследований, изучавших частоту дисбиоза у больных СРК, а также характер изменений отдельных компонентов кишечной микрофлоры. В известном исследовании Casén С. с соавт. (2015), которое проводилось в Швеции, Норвегии, Дании и Испании, дисбиоз кишечника генетическими методиками был обнаружен у 73 % больных СРК и у 16 % здоровых лиц [2].

Исследования, изучавшие видовой состав микрофлоры при СРК, показывали различные результаты, несмотря на различные методики,

применявшиеся в этих исследованиях. Однако наблюдается общая тенденция – уменьшение Firmicutes и Bacteroidetes с различным соотношением в зависимости от формы СРК. Среди этих классов бактерий чаще всего наблюдается снижение содержания Lactobacillus и Bifidobacterium, особенно при диарейных форме СРК [1].

Однако во многих исследованиях наблюдается повышение при СРК других микроорганизмов, в частности Pseudomonas aeruginosa, Ruminococcus sp., Escherichia,



Clostridium sp., *Streptococcus* spp и других. У данной категории больных было выявлено повышение уровня С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), бактериальных липополисахаридов [3].

Возникает вопрос, каким образом нарушение кишечной микрофлоры влияет на развитие СПК?

Микрофлора выполняет ряд важных функций. Прежде всего, это касается предотвращения воздействия инфекционных факторов. В кишечнике постоянно происходит борьба или «соревнование» между полезными комменсалами (симбионтами), к которым относятся Firmicutes и Bacteroidetes, с патогенными или потенциально патогенными патобионтами. Это «соревнование» называется колонизационной резистентностью и является важным залогом нормальной работы гастроинтестинальной системы. В проведении колонизационной резистентности задействованы определенные важные молекулы, к которым можно отнести короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и бактериоцины [4].

Интерес исследователей к КЖК наблюдается на протяжении нескольких десятилетий. Еще в 1980 г. Roediger WE. установил, что КЖК, которые производятся анаэробными бактериями, являются важным источником энергии для колоноцитов [5].

С тех пор было проведено много исследований, которые обнаружили важные разнообразные функции КЖК, в частности влияние на моторную активность кишечника, стимуляцию иммунной системы, блокирование активации патогенной флоры, метаболические процессы. КЖК уменьшают рН вокруг эпителиальных клеток кишечника, имеют защитное влияние в отношении них. Кроме того, КЖК осуществляют антибактериальную защиту против патогенных бактерий путем привлечения нейтрофилов и цитокинов, причем остается иммунная толерантность по комменсальной флоре [4]. Считается,

что различные КЖК могут иметь различное влияние, в частности, бутират больше присутствует в кишечнике, пропионат – в энтеропеченочной циркуляции, ацетат – в системной циркуляции [4, 6].

Хотелось бы остановиться на результатах некоторых новейших исследований.

В экспериментальном исследовании Wang F с соавт. изучались противовоспалительные свойства кишечных бактерий, в частности при остром системном воспалении вследствие септического шока. Установлено, что бутират (масляная кислота) уменьшает уровни провоспалительных соединений TNF- α , IL-6 и IL-1 β в плазме подопытных животных, но значительно повышает противовоспалительный IL-10 [7]. В исследовании Tedelind S с соавт. (2007) обнаружено противовоспалительное влияние и других КЖК: ацетат, пропионат, бутират уменьшают стимулированное липополисахаридами высвобождение TNF- α [8].

Бутират также стабилизирует барьерную функцию кишечника, в частности путем воздействия на гипоксия-индуцибельный фактор [9]. В китайском исследовании Feng Y с соавт. (2018) установлено, что КЖК стимулируют формирование кишечного эпителиального барьера и защищают его от повреждения липополисахаридами, в частности путем ингибирования NLRP3 инфламмасом и аутофагии [10].

В известном испанском исследовании Pozuelo M. с соавт. (2015) были исследованы микробы и КЖК у 113 больных СПК и 66 здоровых лиц. При применении 16S rRNA генетических методов исследования установлено, что при СПК наблюдается пониженная разнородность микроорганизмов, а также уменьшение бутират-продуцирующих бактерий особенно у больных с диарейной и смешанной формами СПК [11]. Уменьшение выработки бутирата может усиливать кишечную проницаемость, ноцицептивную сенсорную реакцию и симптомы СПК [1].

Учитывая многофакторность механизмов развития СПК, раз-

нообразное действие КЖК может иметь важное значение при СПК. Считается, что КЖК является важным компонентом поддержания кишечного и иммунного гомеостаза [12]. Однако многие вопросы относительно КЛЖК и развития СПК остаются окончательно не выясненными.

Целью исследования было выявить особенности содержания КЖК в кале у пациентов СПК в зависимости от дисбиотических изменений в кишечнике.

Материалы и методы. Исследование было проведено в ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». К исследованию были привлечены 15 больных с СПК. Диагноз синдрома раздраженного кишечника был установлен при тщательном клинико-anamnestическом обследовании с учетом соответствия Римским критериям-4 (2016) при исключении симптомов тревоги. Все больные чувствовали боль в кишечнике. Среди других симптомов отмечали вздутие и распирание живота, у части больных – тревожность. Обращалось внимание прежде всего на характер стула. Согласно Бристольской шкале, больные были разделены на диарейную форму СПК (9 пациентов) и недарейную форму (с наличием запора или его отсутствием) (6 пациентов).

Была проведена оценка содержания КЖК у всех больных, привлеченных к исследованию. Индикация КЖК осуществлялась методом хроматографического исследования с использованием аппаратно-программного комплекса для медицинских исследований на базе газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000» по методике Guohua Zhao [13]. Количественную идентификацию фракций КЖК (в мкг/мг) уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4) кислот, калибровку колонки и расчета хроматограмм проводили по методу нормирования площадей пиков и их доли согласно стандартам кислот фирмы «Sigma-Aldrich» (США).

Кроме того, всем больным проведено бактериологическое (куль-

туральное) исследование кала с определением состава кишечной микрофлоры (определение содержания бифидобактерий, лактобактерий, эшерихий, энтерококков, условно патогенной и кандидозной флоры). Исследование видового и количественного состава микрофлоры содержимого толстой кишки проводили методом посева десятикратных разведенных (10⁻¹-10⁻⁹) на стандартный набор элективных и дифференциально-диагностических питательных сред для выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Результаты. По результатам определения КЖК в кале содержание уксусной кислоты (C2) у больных с диарейной формой СРК варьировало в диапазоне 0-0,461 мкг/мг, среднее значение составляло 0,236 ± 0,044 мкг/мг. Содержание уксусной кислоты (C2) у больных СРК с отсутствием диареи колебалось в пределах 0,034-0,251 мкг/мг, среднее значение составило 0,120 ± 0,041 мкг/мг (p = 0,039).

Концентрация пропионовой кислоты (C3) у пациентов с диареей колебалась от 0,003 до 0,229 мкг/мг, среднее значение было на уровне 0,074 ± 0,028 мкг/мг, содержание пропионовой кислоты (C3) при СРК без диареи составляло 0,010-0,114 мкг/мг, среднее значение составило 0,041 ± 0,016 мкг/мг (p = 0,162).

Содержание масляной кислоты (C4) при диарейной форме колебалось в пределах 0-0,106 мкг/мг, среднее значение составило 0,051 ± 0,012 мкг/мг. Тогда как у больных с СРК без диареи средняя концентрация масляной кислоты (C4) составила 0,033 ± 0,009 мкг/мг, с колебаниями в пределах 0,010-0,060 мкг/мг (p = 0,116).

Таким образом, концентрация всех КЛЖК у пациентов с СРК выше при наличии диареи по сравнению с больными без диареи (рис. 1). Также заметно, что высоким является содержание уксусной кислоты.

При проведении бактериологического исследования признаки дисбиоза кишечника были у 88,9 % больных с диарейной фор-

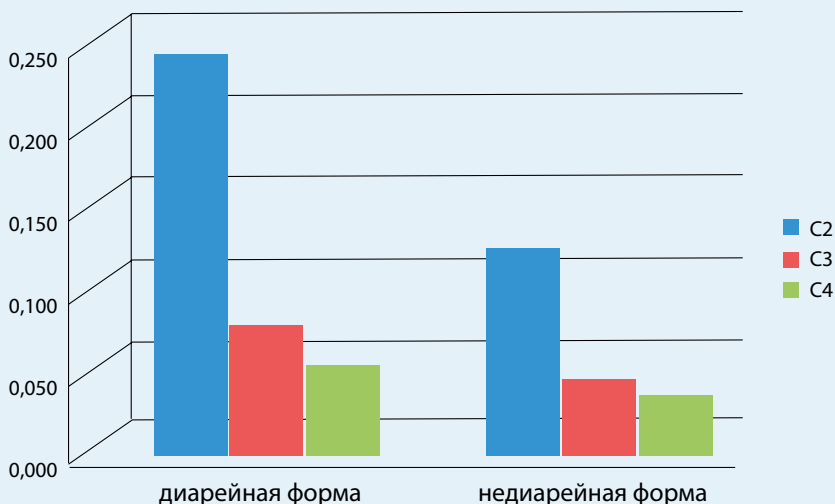


Рисунок 1. Сравнительная оценка содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале у больных с диарейной и недиаарейной формой СРК

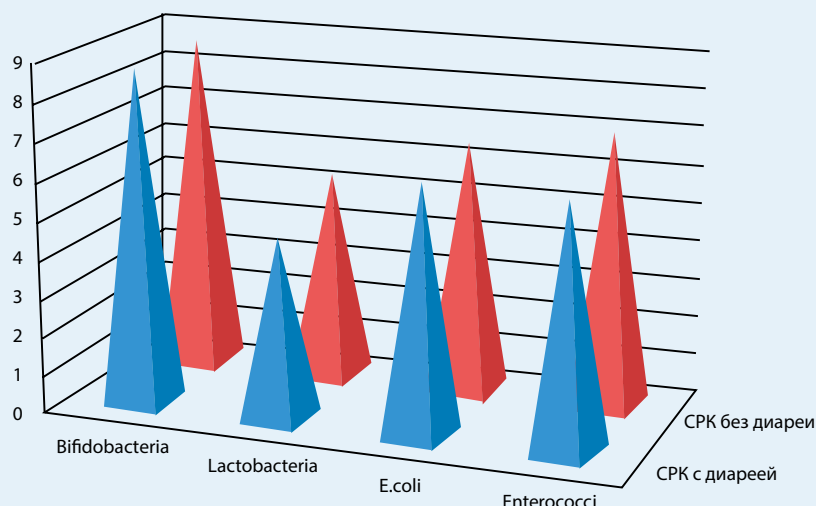


Рисунок 2. Определение логарифма среднего содержания нормальной микрофлоры в кале у больных с диарейной и недиаарейной формой СРК

мой СРК и у 83,3 % пациентов с недиаарейной формой СРК. Среднее содержание бифидобактерий (логарифм) не отличалось при диарейных и недиаарейных формах СРК и составило соответственно 8,67 ± 0,24 и 8,67 ± 0,33. Содержание лактобактерий (логарифм) было ниже при диарейной форме (4,67 ± 0,37) по сравнению с недиаарейной (5,33 ± 0,21). Содержание E.coli с нормальными свойствами между группами отличалось незначительно: 6,44 ± 0,24 – при диарее, 6,67 ± 0,67 – без диареи. Содержание энтерококков было несколько ниже при диарейной форме (6,33 ± 0,29), чем при отсутствии диареи (7,17 ± 0,31). Соот-

ветствующие данные отражены на рисунке 2.

У пациентов с диарейной формой снижение бифидобактерий наблюдалось в 22,2 % случаев, снижение лактобактерий – в 66,7 %. У больных без диареи снижение бифидобактерий было в 16,7 % случаев, снижения лактобактерий не было. У 55,6 % больных с диарейным синдромом и 50,0 % больных без диареи выявлено повышение концентрации кандидозной флоры, в 66,7 % с диареей и 100 % без диареи – повышение условно-патогенной флоры.

Проведена оценка выделения КЖК в зависимости от нарушений кишечной микрофлоры.



При снижении выделения бифидобактерий содержание КЖК в кале составляло: уксусная кислота – $0,220 \pm 0,092$ мкг/мг, пропионовая кислота – $0,084 \pm 0,073$ мкг/мг, масляная кислота – $0,068 \pm 0,025$ мкг/мг. Тогда как при нормальном содержании бифидобактерий концентрация уксусной кислоты была $0,182 \pm 0,037$ мкг/мг, пропионовой – $0,055 \pm 0,015$ мкг/мг, масляной – $0,038 \pm 0,007$ мкг/мг. При снижении лактобактерий выделение КЖК было следующим: С2 – $0,200 \pm 0,0635$ мкг/мг, С3 – $0,072 \pm 0,026$ мкг/мг, С4 – $0,046 \pm 0,011$ мкг/мг; при нормальном содержании лактобактерий: С2 – $0,183 \pm 0,041$ мкг/мг, С3 – $0,054 \pm 0,024$ мкг/мг, С4 – $0,042 \pm 0,011$ мкг/мг. Итак, отмечается тенденция к большему выделению КЖК у больных со сниженным содержанием бифидобактерий и лактобактерий по сравнению с нормальной концентрацией микрофлоры, однако данное отличие является несущественным.

При повышении кандидозной флоры содержание КЖК было несколько выше, чем при отсутствии кандидоза: содержание уксусной кислоты $0,219 \pm 0,054$ мкг/мг при кандидозе, $0,156 \pm 0,041$ мкг/мг без кандидоза; содержание пропионовой кислоты $0,091 \pm 0,029$ мкг/мг при кандидозе, $0,028 \pm 0,010$ мкг/мг без кандидоза; содержание масляной кислоты $0,055 \pm 0,012$ мкг/мг при кандидозе, $0,031 \pm 0,009$ мкг/мг без кандидоза. Наоборот, у больных с повышением условно-патогенной флоры содержание КЖК было ниже, чем при отсутствии повышения условно-патогенной флоры: С2 соответственно $0,170 \pm 0,040$ мкг/мг и $0,267 \pm 0,031$ мкг/мг, С3 соответственно $0,047 \pm 0,016$ мкг/мг и $0,118 \pm 0,056$ мкг/мг, С4 соответственно $0,040 \pm 0,008$ мкг/мг и $0,061 \pm 0,024$ мкг/мг.

Таким образом, у больных СРК имеет место определенная взаимозависимость между состоянием кишечной микрофлоры и содержанием КЖК в кале: повышение концентрации КЖК несколько выше

при снижении бифидо- и лактобактерий и повышении кандидозной флоры, однако снижение концентрации КЖК может отмечаться при повышении условно-патогенной флоры. Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи между состоянием кишечной микрофлоры, характером дисбиотических изменений и выделением КЖК.

Выводы:

1. Концентрация КЖК в кале выше у больных СРК с диареей, по сравнению с больными без диарейного синдрома.
2. У 83,3–88,9 % больных различными формами СРК наблюдаются явления дисбиоза кишечника; у пациентов с диарейной формой чаще отмечается пониженное содержание бифидобактерий и, особенно, лактобактерий.
3. Отмечается определенная взаимозависимость между концентрацией КЖК и содержанием бифидобактерий, лактобактерий, кандидозной и условно-патогенной флоры.

Список литературы:

1. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy [published correction appears in Front Microbiol. 2019 Aug 13;10:1870]. Front Microbiol. 2019;10:1136.
2. Casén C., Vebo H. C., Sekelja M., Hegge F. T., Karlsson M. K., Ciemniejewska E., et al. (2015). Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. Aliment. Pharmacol. Ther. 42 71–83.
3. Iacob S, Iacob DG. Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. Front Microbiol. 2019;10:1676.
4. Ludidi S., Jonkers D., Elamin E., Pieters H. J., Schaepkens E., Bours P., et al. (2015). The intestinal barrier in irritable bowel syndrome: subtype-specific effects of the systemic compartment in an in vitro model. PLoS One 10:e0123498.
5. Roediger W. E. (1980). Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. Gut 21 793–798.
6. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K., et al. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. Nature 469 543–547.
7. Wang H.-B., Wang P.-Y., Wang X., Wan Y.-L., Liu Y.-C. (2012). Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. Dig. Dis. Sci. 57 3126–3135.
8. Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2007;13(20):2826–2832.
9. Kelly C. J., Zheng L., Campbell E. L., Saedi B., Scholz C. C., Bayless A. J., et al. (2015). Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. Cell Host Microbe 17 662–671.
10. Feng Y., Wang Y., Wang P., Huang Y., Wang F. (2018). Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. Cell Physiol. Biochem. 49 190–205.
11. Pozuelo M., Panda S., Santiago A., Mendez S., Accarino A., Santos J., et al. (2015). Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. Sci. Rep. 5:12693.
12. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. Adv Immunol. 2014;121:91–119.
13. Guohua Zhao. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. Biomedical chromatography. 2006; 20;8; 675–682.

Редакция издания «Человек и Лекарство Казахстан» выражает благодарность за предоставленные материалы директору Института гастроэнтерологии НАМН Украины, главному гастроэнтерологу Днепрпетровской области, д.м.н., проф. Ю.М. Степанову

Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника



С.И. Ситкин, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России

Цель обзора. Представить современный взгляд на патофизиологические процессы, основные терапевтические мишени и соответствующие им фармакотерапевтические подходы при синдроме раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, в основе развития СРК лежат регуляторные нарушения оси микробиота – кишечник – мозг, обусловленные повреждением микробиоты кишечника и развитием иммунного воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке. Основными терапевтическими мишенями при СРК являются висцеральная гиперчувствительность, кишечный барьер и микробиота кишечника, а фармакологические подходы к лечению больных с СРК подразумевают использование спазмолитиков, в том числе в комбинации с пеногасителями, невсасывающихся антибиотиков, пищевых волокон, противовоспалительных препаратов. Научные данные, подтверждающие плеiotропные и потенцирующие эффекты альверина цитрата и симетикона, открывают новые клинические перспективы применения их комбинации (метеоспазмил) не только при СРК, но и при других хронических заболеваниях кишечника, в основе патогенеза которых лежат нарушения слизистого барьера и развитие воспаления. Результаты крупного рандомизированного клинического исследования свидетельствуют, что терапия метеоспазмилем «по требованию», т.е. только в период манифестации симптомов, является существенно более эффективной стратегией, в том числе экономически, чем стандартная курсовая терапия другими спазмолитиками.

Заключение. При СРК патогенетически целесообразным является назначение препаратов, влияющих как на воспаление, так и на кишечную микробиоту, причем вследствие гетерогенности нарушений кишечного барьера и повреждения микробиоты оправдано их эмпирическое применение при условии доказанной клинической эффективности и безопасности. С учетом циклического характера течения СРК терапия «по требованию» эффективным и безопасным безрецептурным препаратом с плеiotропным механизмом действия, таким как метеоспазмил, представляется вполне обоснованной мерой, позволяющей снизить стоимость лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечный барьер, микробиота, висцеральная гиперчувствительность, альверин цитрат, симетикон, метеоспазмил, терапия «по требованию».

Воспаление и синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее часто наблюдаемых функциональных заболеваний органов пищеварения, проявляющееся болями или дискомфортом в области живота, метеоризмом, изменением частоты дефекаций

и консистенции кала, сопровождающееся, как правило, тревожными или депрессивными расстройствами, функциональной диспепсией и приводящее к значительному ухудшению качества жизни. Распространенность СРК в популяции варьирует в среднем от 10 до 25 % (по данным мета-анализа, обобщенный

показатель распространенности СРК в мире – 11,2 %), причем 2/3 пациентов с СРК составляют женщины [1, 2].

Результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о появлении новых устойчивых тенденций в изучении СРК. Во-первых, это исследование



структурных (воспалительных) изменений слизистой оболочки кишечника (СОК), прежде всего так называемого иммунного воспаления низкой степени активности. Во-вторых, изучение изменений микробиоценоза кишечника при СРК (синдром избыточного бактериального роста – СИБР и дисбиоз толстой кишки). Наличие воспалительного процесса при СРК, по сути противоречащее самому понятию «функциональное заболевание», на самом деле вполне закономерно. С одной стороны, воспаление может быть вторичным, т.е. следствием нарушений моторики, приводящих к изменению состава среды в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. С другой стороны, воспаление может входить в структуру СРК, проявляя при этом особенности, отличающие его от воспаления при других заболеваниях кишечника, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), микроскопический колит, целиакия, острые кишечные инфекции.

Важнейшей особенностью воспаления при СРК является преобладание в клеточном инфильтрате, преимущественно в зоне нервных окончаний, тучных клеток (мастоцитов), характерное для так называемого иммунного воспаления СОК низкой степени активности (low-grade mucosal inflammation). Тучные клетки непосредственно взаимодействуют с нервными окончаниями, а их медиаторы (гистамин, триптаза, химаза, простагландины) могут оказывать влияние на моторику кишечника и проницаемость СОК. Следует отметить, что увеличение количества тучных клеток у больных с СРК выявлено во многих исследованиях [3], в некоторых из них показано также повышение степени дегрануляции мастоцитов [4].

В ряде исследований установлены увеличение количества Т-клеток и внутриэпителиальных лимфоцитов в СОК, дисбаланс ряда цитокинов (фактор некроза опухоли α – TNF- α , интерлейкинов – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, Th17) и Th1/Th2, повышение проницаемости

СОК [5] при отсутствии изменений количества В-клеток, энтерохром-аффинных клеток и продукции серотонина в СОК [6]. В отличие от ВЗК этот дисбаланс не столь выражен и в большей степени затрагивает IL-6 и IL-8 [7, 8].

Основными причинами развития воспаления при СРК являются инфекции (например, острые кишечные инфекции при постинфекционном СРК, вызванные *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* и некоторыми вирусами), изменения микробиоценоза кишечника (СИБР, дисбиоз толстой кишки), нейрогуморальные механизмы, в том числе стресс, и пищевая аллергия [4, 9].

Микробиота и синдром раздраженного кишечника

Повреждение микробиоты кишечника при СРК выявлено во многих исследованиях. Несмотря на гетерогенность нарушений микробиоценоза у пациентов с СРК, можно выделить некоторые общие закономерности, такие как уменьшение бактериального разнообразия микрофлоры, превалирование бактерий группы *Eubacterium rectale*–*Clostridium coccoides* в биопленках слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, уменьшение доли *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* (при СРК с диареей), увеличение количества *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Enterobacteria*, *S. aureus*, *Veillonella* (при СРК с запором), уменьшение количества бутиратпродуцирующих бактерий *Roseburia-E. Rectale* и увеличение количества сульфатпродуцирующих бактерий (повышение уровня сульфидов) (при СРК с запором) [10–12]. Методом секвенирования выявлены микробиотические кластеры, специфичные для пациентов с СРК [13].

Посредством чего микробиота может быть связана с воспалением? Во-первых, посредством антифлагеллиновых антибактериальных «аутоантител» (но не ANCA или ASCA), вовлеченных в иммунное воспаление. Во-вторых, повышение уровня человеческого

β -дефенсина-2 (HBD-2) приводит к активации провоспалительного ответа. В-третьих, активация TLR2 и TLR4 и нарушение экспрессии PPAR- γ в СОК стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе IL-8 и IL-1 β [14–16]. Крайне важным является тот факт, что развивающееся при этом воспаление формирует **висцеральную гиперчувствительность**, характеризующуюся снижением порога восприятия боли и ее более высокой интенсивностью. В настоящее время именно висцеральную гиперчувствительность рассматривают в качестве первичного механизма, играющего ключевую роль в развитии симптомов СРК, прежде всего болевого синдрома [17]. В ряде исследований установлена сильная корреляция между инфильтрацией слизистой оболочки тучными клетками, проницаемостью слизистого барьера, высвобождением TNF- α и клиническими симптомами СРК, в том числе психоэмоциональными нарушениями [4].

Развивая концепцию сверхорганизма, предложенную лауреатом Нобелевской премии J. Lederberg [18], многие исследователи используют понятие «ось микробиота – кишечник – мозг» для объяснения патогенеза хронических поражений кишечника, таких как СРК и ВЗК (рис. 1) [19]. Эта ось включает эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины) и нейрогуморальные (n. Vagus и нервная система кишечника) пути. Кортизол, секреция которого регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, оказывает влияние на модуляцию иммунного ответа, проницаемость СОК и барьерную функцию кишечника. **Короткоцепочечные жирные кислоты** и нейроактивные метаболиты микробиоты модулируют центральную нервную систему (ЦНС). В частности, показано, что микробиота достоверно влияет на серотонинэргическую нейротрансмиссию в ЦНС с участием нейрогуморальных механизмов, связанных метаболизмом триптофана (прекурсора серотонина) [20].

Терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника

Обобщив изложенные выше данные, можно сделать вывод о том, что, согласно современным представлениям, основными терапевтическими мишенями при СРК являются не только **висцеральная гиперчувствительность**, но также **кишечный барьер** (иммунное воспаление низкой степени активности на фоне повышенной проницаемости СОК) и **микробиота кишечника** (СИБР, дисбиоз толстой кишки). Иммунное воспаление (посредством PAR-2-рецепторов, активируемых протеазами) и микробиота кишечника (с помощью нейрогуморальных механизмов, связанных с метаболизмом триптофана и серотонина) наряду с другими патогенетическими факторами формируют и модулируют висцеральную гиперчувствительность, обуславливая клинические проявления СРК [17, 20, 21]. Таким образом, при СРК патогенетически целесообразным является назначение препаратов, влияющих как на воспаление, так и на кишечную микробиоту, причем вследствие гетерогенности нарушений кишечного барьера и повреждения микробиоты оправдано их эмпирическое применение при условии доказанной клинической эффективности и безопасности.

Современные фармакологические подходы к лечению больных с СРК подразумевают использование спазмолитиков, пеногасителей, не всасывающихся антибиотиков и кишечных антисептиков, пробиотиков и пребиотиков, противовоспалительных лекарственных средств и психотропных препаратов. Рассмотрим некоторые из этих фармакотерапевтических групп более подробно.

Спазмолитики и пеногасители

Несмотря на многолетний опыт применения спазмолитической терапии, идеального спазмолитика для пациентов с СРК не существует. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) установлены эффективность и безопасность ряда спазмолитических препаратов, таких

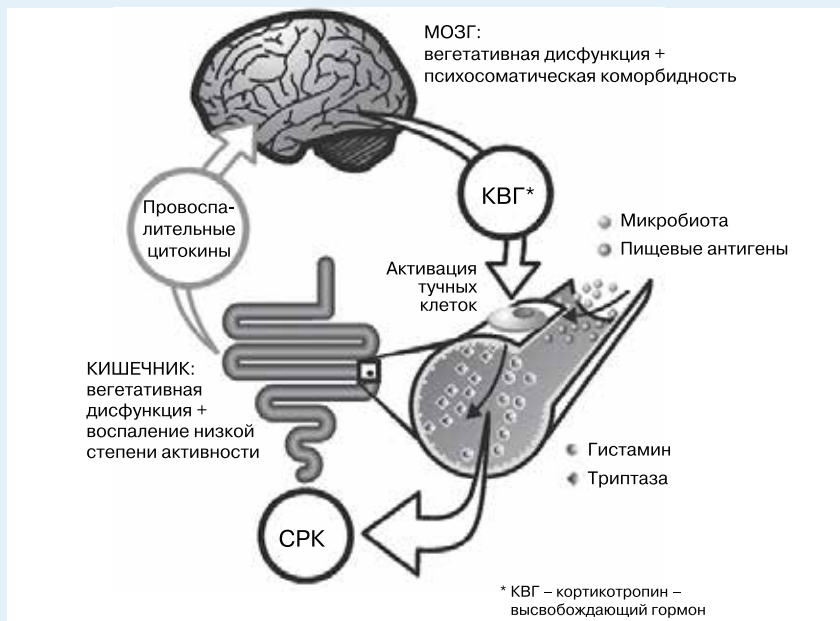


Рисунок 1. Ось микробиота — кишечник — мозг при СРК (по Н. Philpott и соавт. [19])

как альверина цитрат, гиосцина бутилбромид (бутилскополамина бромид), мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид, тримебутина малеат и др.

Особое место в этой группе занимает **метеоспазмил** – комбинированный препарат, включающий альверина цитрат, селективный антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов серотонина, и пеногаситель симетикон, дающий дополнительные защитные эффекты в отношении СОК [22]. По данным Международной базы научно-медицинских данных Pubmed, альверину, в том числе в комбинации с симетиконом, посвящено более 40 публикаций, большая часть которых касается применения препарата при СРК.

Механизм действия метеоспазмила

Еще в 1992 г. М. Bouvier и соавт. [23] выявили, что альверин способен **блокировать спонтанные сокращения и модулировать нервную регуляцию** гладкой мускулатуры проксимальных отделов толстой кишки. В 1999 г. А. Aabyque и соавт. [24] отметили, что альверин **снижает чувствительность механорецепторов** кишечника, что полностью согласовалось с ранее установленным спазмолитическим эффектом препарата. В 2001 г. А.М. Coelho и соавт.

[25, 26] установили, что альверин является **селективным антагонистом серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов**, блокирующим как 5-HTP-, так и 8-OH-DPAT-индуцированную гиперчувствительность прямой кишки. Этим механизмом действия препарата объясняется его антиноцицептивный эффект при состояниях, сопровождающихся висцеральной гиперчувствительностью. Наконец, в 2007 г. М. Hayase и соавт. [27] показали, что альверин **блокирует поступление Ca²⁺** в клетки гладкой мускулатуры через кальциевые каналы L-типа и подавляет чувствительность сократительных белков к Ca²⁺, дополнив тем самым наши представления о механизмах действия препарата, например, при контрактильных расстройствах гладкой мускулатуры.

Симетикон, второй действующий компонент метеоспазмила, до недавнего времени был известен лишь как эффективный пеногаситель, уменьшающий вздутие живота благодаря снижению поверхностного натяжения пузырьков газа в кишечнике, что приводит к их разрушению с последующим свободным всасыванием и выведением высвободившегося газа. Однако последние экспериментальные исследования показали, что симетикон не только **уменьшает газообразование** в кишечнике, но и



снижает повышенную проницаемость кишечного барьера и, так же как альверина цитрат, обеспечивает дополнительный **висцеральный антиноцицептивный (анальгетический) эффект** (развивающийся по иному механизму), потенцируя при этом действие альверина [22].

Рассматривая возможные механизмы действия метеоспазмил при хронических заболеваниях кишечника, стоит упомянуть еще два экспериментальных исследования. В исследовании *in vitro* метеоспазмил достоверно **ингибировал рост Staphylococcus aureus и Escherichia coli**, возможная роль адгезивно-инвазивных штаммов которой в нарушении целостности эпителиального барьера и развитии хронического воспаления в кишечнике широко обсуждается в научной литературе [28, 29].

В другом исследовании было установлено, что альверин является активатором орфанового ядерного рецептора HNF4α (гепатоцитарный ядерный фактор 4α), снижение активности которого достоверно связано с повреждением слизистого барьера и развитием ВЗК [30, 31]. Полученные данные, свидетельствующие о плейотропных и потенцирующих эффектах альверина цитрата и симетикона, открывают новые клинические перспективы применения метеоспазмил не только при СРК, но и при других хронических заболеваниях кишечника (**язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит и др.**), в основе патогенеза которых лежат нарушения слизистого барьера и развитие воспаления, в том числе микроскопического.

Клинические исследования метеоспазмил

Данные об основных клинических исследованиях альверина цитрата, в том числе в комбинации с симетиконом, представлены в таблице.

Уже первые сравнительные исследования продемонстрировали сопоставимую высокую эффективность и безопасность альверина цитрата и мебеверина при СРК [32, 33]. В 1996 г. M. Barthet и соавт. [34]

Таблица. Основные клинические исследования альверина цитрата (в том числе в комбинации с симетиконом)

Автор, год (страна)	Основные результаты
Tudor G.J., 1986 (Великобритания) [32] Danne O. И соавт., 1996 (Франция) [33]	Сравнительная оценка эффективности альверина цитрата и мебеверина гидрохлорида при СРК показала, что альверин эффективнее, чем мебеверин, улучшал показатели транзита (причем в отношении как частоты/регулярности стула, так и консистенции кала) при сопоставимой эффективности купирования болевого синдрома и безопасности лечения
Barthet M. и соавт., 1996 (Франция) [34]	Метеоспазмил более эффективен, чем тримебутин (дебридат), при использовании с целью снижения интенсивности боли в животе при СРК (в 2,8 и 1,4 раза соответственно), а также в плане уменьшения доли пациентов с абдоминальной болью через 4 нед терапии
Manzano Sosa B. и соавт., 2005 (Мексика) [35]	Показаны эффективность и безопасность метеоспазмил в мексиканской популяции пациентов с СРК
Ткаченко Е.И. и соавт., 2008 (Россия) [36]	Метеоспазмил увеличивал миоэлектрическую активность (МЭА) тонкой кишки и снижал патологически повышенную МЭА толстой кишки при СРК с преобладанием боли и метеоризма. Препарат эффективно купировал метеоризм и болевой синдром у пациентов с СРК и гармонизировал моторику кишечника уже на 14-й день терапии
Головенко О.В. и соавт., 2009 (Россия) [37]	Метеоспазмил эффективно купировал болевой синдром и метеоризм и повышал порог болевой чувствительности у больных с СРК (в большей степени у пациентов, у которых преобладали боль и метеоризм). Побочные эффекты не отмечены
Wittmann T. И соавт., 2010 (Венгрия) [38]	У больных с СРК, получавших метеоспазмил, установлены достоверно более низкие показатели абдоминальной боли/дискомфорта и более высокая частота ответа по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Побочные эффекты в обеих группах не различались
Полужктова Е.А. и соавт., 2012 (Россия) [39]	Метеоспазмил существенно уменьшал выраженность основных симптомов СРК (боль в животе, изменение частоты дефекаций и консистенции кала, метеоризм) и купировал симптомы функциональной диспепсии (отрыжка, тошнота и чувство быстрого насыщения) через 4 нед терапии
Ducrotte P. и соавт., 2013 (Франция) [40]	Через 6 мес качество жизни больных, получавших метеоспазмил, было существенно выше, а тяжесть симптомов СРК (IBS-SSS) достоверно меньше
Wang X. и соавт., 2014 (Китай) [41]	Метеоспазмил достоверно снижал интенсивность боли, вздутие живота, частоту диареи или запора и улучшал качество жизни пациентов с СРК через 2 и 4 нед терапии

установили, что метеоспазмил более эффективен, чем тримебутин (дебридат), в плане снижения интенсивности боли в животе у пациентов с СРК и уменьшения доли пациентов с болью в животе через 4 нед тера-

пии. Последующие исследования показали, что метеоспазмил достоверно уменьшает выраженность основных симптомов СРК (боль, вздутие живота, изменение частоты дефекаций и консистенции кала),

купирует симптомы сопутствующей функциональной диспепсии (отрыжка, тошнота и чувство быстрого насыщения), повышает порог болевой чувствительности (преимущественно у пациентов, у которых преобладают боль и метеоризм), нормализует моторную функцию кишечника и повышает качество жизни больных с СРК уже через 2–4 нед терапии. Следует также отметить, что при применении метеоспазмила **в отличие от использования других 5-НТ-модуляторов** не отмечались побочные кардиологические эффекты, а профиль безопасности метеоспазмила в целом был сопоставим с профилем безопасности плацебо [35–41].

Возможности терапии метеоспазмиллом «по требованию»

Течение СРК, как правило, имеет циклический характер. Так, согласно результатам исследования, проведенного А.Р. Hungin и соавт. [1], у пациентов симптомы СРК проявлялись всего лишь в течение 8 дней за месяц. Аналогичные данные получены и в другом 12-недельном исследовании, в котором различные симптомы СРК отмечались в течение 7–33 % всего времени (периода) наблюдения [42].

С учетом такого циклического характера течения СРК терапия

эффективным и безопасным безрецептурным препаратом «**по требованию**», т.е. только в период манифестации симптомов, представляется вполне обоснованной мерой, позволяющей снизить стоимость лечения.

Впервые подобная тактика была изучена во Франции в рамках 6-месячного рандомизированного исследования, проведенного в реальных клинических условиях, в котором приняли участие 436 пациентов с СРК [40]. Средний возраст больных составил 54,4 года, доля женщин – 73,4 %. Средняя продолжительность заболевания составила 6,3 года с медианой абдоминальной боли – пять эпизодов в год (медиана интервалов между эпизодами 42,5 дня). СРК был причиной для 3,5 посещения врачей общей практики и 0,6 посещения врачей-специалистов в течение года, предшествовавшего исследованию.

В период с декабря 2009 г. по май 2011 г. больные были рандомизированы 87 врачами общей практики в 2 группы: 1-я – больные (222), которым проводили терапию альверина цитратом/симетиконом (метеоспазмил) «по требованию», 2-я – пациенты (214), получавшие стандартную терапию. В 1-й группе пациенты принимали метеоспазмил (по одной капсуле, содержащей 60 мг альверина цитрата и 300 мг симетикона, 3 раза в день до приема пищи) «по требованию» до конца эпизода боли

(продолжительность лечения определял сам пациент). Больным 2-й группы врачи назначали стандартную терапию, наиболее подходящую, по их мнению, для конкретного пациента (не допускалось только назначение метеоспазмила). В обеих группах были запрещены раздражающие слабительные средства. Участие в исследовании прервали 40 пациентов, основными причинами этого послужили нежелание соблюдать протокол исследования и отзыв информированного согласия. На момент включения в исследование у 93,8 % пациентов отмечалась боль в животе (от умеренной до резко выраженной), у 88,5 % – вздутие живота. СРК с преобладанием запора наблюдался у 30,0 % больных, смешанная форма СРК – у 26,3 %, СРК с диареей – у 25,3 % и неуточненный СРК – у 18,4 %.

В 1-й группе средняя частота приема препарата составляла 75 % дней в течение 1-го месяца исследования, 54 % – в течение 2–3-го месяцев и 45 % – в течение 4–6-го месяцев. Пациенты принимали в среднем по 2,8 капсулы в день, что соответствовало рекомендованной дозе.

Во 2-й группе 58,4 % пациентов принимали один препарат (в качестве монотерапии), 30,8 % – 2 и 8,9 % – по крайней мере 3 препарата; 93,8 % пациентов получали не менее одного спазмолитика, в том

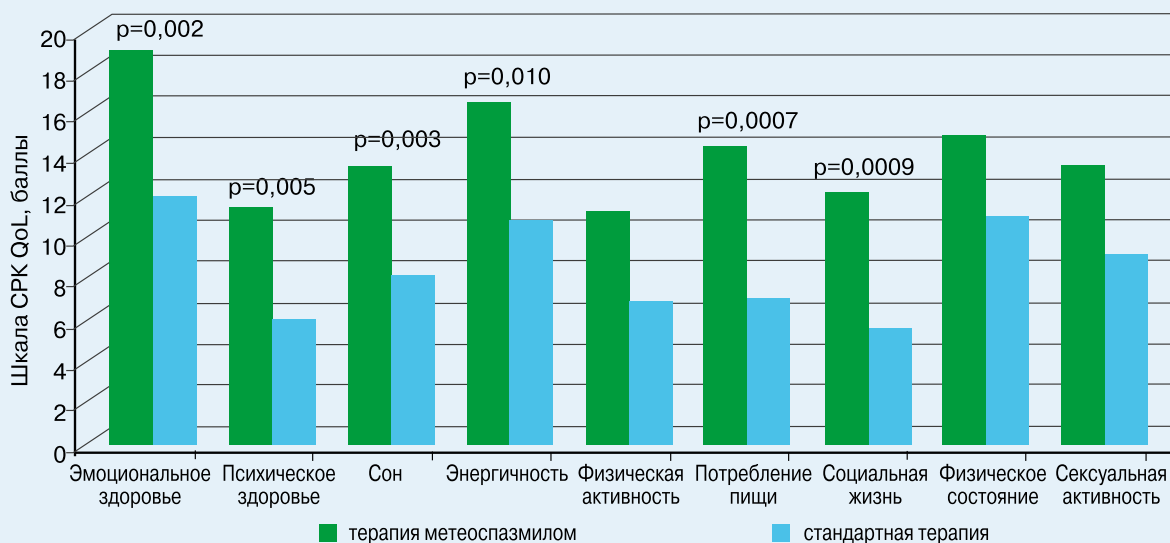


Рисунок 2. Изменение показателей качества жизни больных с СРК (в баллах по шкале IBSQoL) за 6 мес терапии (по Ducrotte P. И соавт., 2013 [40])

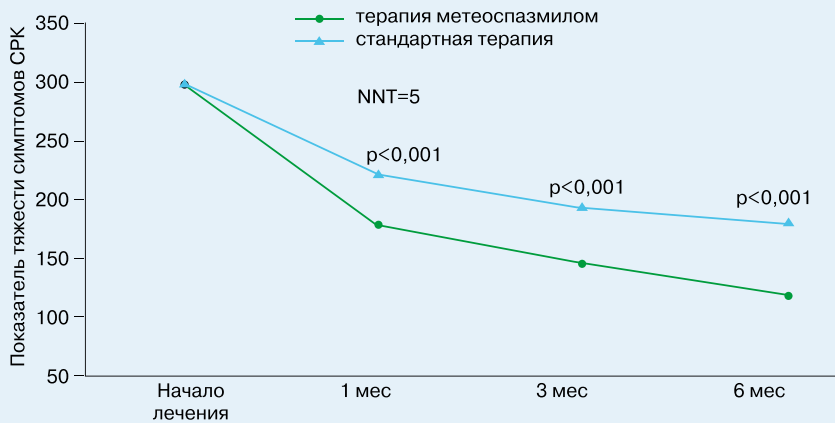


Рисунок 3. Динамика тяжести симптомов СРК (IBS-SSS) в зависимости от стратегии лечения (по Ducrotte P. и соавт., 2013 [40])

числе тримебутин – 37 %, флороглюцин + симетикон (метеоксан) – 31 %, флороглюцин (спасфон, деалид) – 24 %, пинаверия бромид – 16 % и мебеверин – 8 %. Больным назначали также слабительные (20,2 %), анальгетики (2,9 %) и волокна (набухающие агенты) (2,4 %). Во 2-й группе анальгетики принимали 4,8 % больных, в 1-й – только 1,4 % ($p = 0,04$), психотропные препараты – 27,9 и 18,9 % пациентов соответственно ($p = 0,03$).

Основные результаты. Через 6 мес среднее изменение общего показателя качества жизни (в баллах по шкале IBSQoL) в 1-й группе было существенно выше (13,8 и 8,4; $p < 0,0008$) (рис. 2).

Показатель тяжести симптомов СРК (IBS-SSS) в 1-й группе через 6 мес также был достоверно ниже (в среднем снижение показателя в 1-й группе составило 170,0 баллов по сравнению со 110,7 баллами во 2-й группе; $p = 0,0001$, рис. 3).

Наиболее низкие значения показателя тяжести симптомов СРК (IBS-SSS <75) достоверно чаще наблюдались в 1-й группе (37,7 и 16,0 %; $p < 0,0001$).

Прямые расходы на лечение, оцениваемые в течение всего 6-месячного периода исследования, были значительно ниже в 1-й группе (0,46 и 0,81 евро в день; $p < 0,0001$). Когда в общую сумму расходов была вклю-

чена сумма не прямых затрат (дни нетрудоспособности, связанной с СРК), то оказалось, что среднесуточные суммарные затраты в 1-й группе были в 2 раза ниже (0,46 и 0,94 евро в день; $p < 0,0001$).

Результаты этого 6-месячного исследования, проведенного в реальных клинических условиях, убедительно свидетельствуют о том, что терапия метеоспазмиллом «по требованию» является значительно более эффективной стратегией, чем стандартная курсовая терапия другими спазмолитиками, в отношении как достижения более высокого качества жизни пациентов, так и более выраженного уменьшения тяжести симптомов СРК, в первую очередь абдоминальной боли и вздутия живота. Результаты исследования также продемонстрировали существенную экономическую эффективность терапевтической стратегии «по требованию». Показатели эффективности терапии метеоспазмиллом «по требованию» косвенно возросли и благодаря достоверно меньшему потреблению болеутоляющих препаратов пациентами этой группы по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию.

Выводы

1. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза СРК лежат регуляторные нарушения оси

микробиота – кишечник – мозг, обусловленные повреждением микробиоты кишечника и развитием иммунного воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке, а основными терапевтическими мишенями при СРК являются висцеральная гиперчувствительность, кишечный барьер и микробиота кишечника.

2. Таким образом, при СРК патогенетически целесообразным является назначение препаратов, влияющих как на воспаление, так и на кишечную микробиоту, причем вследствие гетерогенности нарушений кишечного барьера и повреждения микробиоты оправдано их эмпирическое применение при условии доказанной клинической эффективности и безопасности.

3. Независимо от характера нарушений, лежащих в основе развития СРК, спазмолитики, такие как альверина цитрат, особенно в сочетании с симетиконом, невсасывающиеся антибиотики, противовоспалительные препараты, а также некоторые пробиотики и пребиотики достоверно улучшают профиль основных симптомов у пациентов с СРК без развития серьезных побочных эффектов.

4. Терапия метеоспазмиллом «по требованию» достоверно превосходит стандартное курсовое лечение другими спазмолитиками, назначаемое врачом, в отношении достижения более высокого качества жизни пациентов и более выраженного уменьшения тяжести симптомов СРК, в первую очередь абдоминальной боли и вздутия живота.

5. С учетом циклического характера течения СРК терапия эффективным и безопасным безрецептурным препаратом, таким как метеоспазмил, «по требованию», т.е. только в период манифестации симптомов, может быть адекватной стратегией, которая имеет дополнительные преимущества перед другими схемами благодаря уменьшению стоимости лечения.

Инструкция по применению

Биологически активная добавка к пище «ПробиоЛог СРК» (Probiolog IBS/I3.1»)

не является лекарственным средством
СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ БАЛАНСА МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Состав

1 капсула «ПробиоЛог СРК» содержит не менее 3,0 млрд. КОЕ:

Lactobacillus plantarum СЕСТ 7484,
Lactobacillus plantarum СЕСТ 7485,
Pediosoccus acidilactici СЕСТ 7483.

Вспомогательные вещества: мальтодекстрин; магния стеарат E470b; кремния диоксид E551.

Состав растительной капсулы: гипромеллоза E464, титана диоксид E171.

Не содержит сахара.

Не содержит глютена.

Не содержит ГМО

Свойства ПробиоЛог СРК

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые, согласно определению Всемирной Гастроэнтерологической Организации (1), при приеме в необходимых количествах благотворно влияют на здоровье человека.

ПробиоЛог СРК – биологически активная добавка, запатентованная компанией АВ-BIOTICS S.A. и состоящая из комбинации 3 штаммов молочнокислых бактерий: *Lactobacillus plantarum* (СЕСТ 7484 и 7485) и *Pediosoccus acidilactici* (СЕСТ 7483). Одна капсула содержит не менее 3,0 млрд. живых микроорганизмов. Штаммы бактерий в составе ПробиоЛог СРК обладают кислотоустойчивыми свойствами, благодаря которым они сохраняют свою жизнеспособность при прохождении через кислую среду желудка.

Большое количество видов молочнокислых бактерий обладает продолжительным опытом бесспорного безопасного применения. Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов разработало систему, предоставляющую статус «квалифицированной презумпции безопасности» (QPS) таксономическим единицам с подтвержденным продолжительным опытом бесспорного безопасного применения. Штаммы СЕСТ 7483, СЕСТ 7484 и СЕСТ 7485 принадлежат к бактериальным видам, которые обладают статусом QPS.

Синдром Раздраженного Кишечника

(СРК) – это состояние, характеризующееся болью в области живота, вздутием живота, изменением моторики и транзита кишечника, когда симптомы невозможно объяснить органическими отклонениями.

Всемирная Гастроэнтерологическая Организация (1) рекомендует при синдроме раздраженного кишечника принимать комбинацию штаммов бактерий ПробиоЛога СРК в дозе не менее 3 млрд КОЕ (одна капсула) один раз в день. Входящие в состав ПробиоЛог СРК штаммы бактерий продуцируют значительное количество короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и способствуют снижению воспаления слизистой кишечника, кишечной проницаемости, висцеральной гиперчувствительности. Штаммы бактерий в составе ПробиоЛога СРК способны улучшать качество жизни у людей с СРК после 3-6 недель применения.

Область применения

В качестве биологически активной добавки к пище – источника пробиотических микроорганизмов (лактобактерий) и молочнокислых микроорганизмов (*Pediosoccus acidilactici*) для:

1) Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Пробиотики и пребиотики. Февраль, 2017 г. Стр. 22.

- Нормализации работы кишечника у людей с функциональными расстройствами кишечника, в том числе синдромом раздраженного кишечника.
- Снижения воспаления слизистой кишечника.
- Улучшения качества жизни при боли в животе функционального характера.

Рекомендации

по применению:

ПробиоЛог СРК рекомендован для применения взрослым и детям старше 14 лет: принимать по одной капсуле в день во время еды (можно вскрыть капсулу и высыпать содержимое в негорячую пищу).

Продолжительность приема – не ме-

нее 3 недели, оптимально – 6 недель. При необходимости прием можно повторить.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Форма выпуска

15 капсул массой 435,5 мг. в блистере и картонной пачке.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей, недоступном для детей месте, при температуре не выше +25 °С

Условия реализации

В соответствии с национальным законодательством государств-членов Евразийского экономического союза.

Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.11.003. E.002958.07.18 от 20.07.2018

Изготовитель: компания «ALIFARM, SA», Pol.ind. «Els Xops», Nau 8 08185 LLICA DE VALL, Barcelona, Испания, по заказу «AB-BIOTICS SA», Испания, Esade Creapolis, Av. De la Torre Blanca, 57-08172 Sant Cugat del Valles, Barcelona, Испания, для компании «Laboratoires MAYOLY SPINDLER», Франция (6, avenue de l'Europe, 78400, Chatou).

Импортер/Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителя

В Российской Федерации:

ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»
Россия, 127051, г. Москва, ул. Садовая-Самотечная, д. 24/27
Телефон: +7 (495) 664-83-03
e-mail: phv@mayoly.ru

В Республике Казахстан:

ТОО «Майоли Казахстан»
ул. Байзакова 125/185,
нежилое помещение 1
050026, Алматы,
Республика Казахстан
тел.: +7 (727) 331 49 45,
факс: +7 (727) 331 49 44
e-mail: office@mayoly.kz

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Метеоспазмил®

Торговое название

Метеоспазмил®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Одна капсула содержит
активные вещества: альверина цитрат 60 мг,
симетикон 300 мг,
вспомогательные вещества: соевый лецитин,
триглицериды средней плотности,
состав оболочки: желатин, глицерол, титана
диоксид E171.

Описание

Мягкие желатиновые капсулы блестяще-матового белого цвета, продолговатой формы, размером № 6.
Содержимое капсулы – густая суспензия белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ.
Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Другие препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Альверин в комбинации с другими препаратами.
Код АТХ A03AX58

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Альверин всасывается из желудочно-кишечного тракта. После чего альверин подвергается метаболизму с образованием активного метаболита. Максимальная концентрация активного метаболита достигается через 1-1,5 часа. В дальнейшем активный метаболит биотрансформируется с образованием неактивного вещества. Альверин выводится с мочой путем активной почечной секреции в виде метаболитов.

Симетикон вследствие физиологической и химической инертности не всасывается в организме и выводится через желудочно-кишечный тракт в неизменном виде.

Фармакодинамика

Комбинированный, миотропный, спазмолитический, ветрогонный препарат. Оказывает спазмолитическое действие, уменьшает газообразование в кишечнике и помогает их выведению при метеоризме.

Альверина цитрат – миотропный спазмолитик.

Симетикон – физиологически инертное вещество, не обладающее фармакологической активностью. Симетикон уменьшает поверхностное натяжение газовых пузырьков, вызывая их распад.

Показания к применению

- симптоматическое лечение функциональных расстройств кишечника, особенно при вздутии (спазм и боль в животе, метеоризм).

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Только для взрослых.

По одной капсуле 2-3 раза в день перед едой или при болях.

Побочные действия

По частоте нежелательных реакций (НР) использована следующая классификация: очень часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко ($< 1/10,000$) и неустоявленная частота (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Очень редко: цитолитический гепатит, реакции анафилактического типа и анафилактический шок.

Неустоявленная частота: повышение уровня трансаминазы, щелочной фосфатазы и билирубина, отек Квинке, кожная сыпь, крапивница и зуд, головокружение, головная боль, тошнота.

Сведения о предполагаемых нежелательных реакциях. Важное значение имеют сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет продолжить наблюдение за соотношением польза/риск препарата. Специалистам здравоохранения необходимо сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственное взаимодействие

Имеющиеся на сегодняшний день данные не указывают на наличие клинически значимых взаимодействий.

Особые указания

Функции печени

Наблюдалось увеличение концентрации АЛТ (аланинаминотрансфераза) и АСТ (аспартатаминотрансфераза) в два раза больше верхнего предела нормы (ВПН) у пациентов, получавших лечение альверином /симетиконом. Возможно, это связано с сопутствующим повышением общего билирубина в сыворотке. В случае увеличения концентрации аминотрансферазы печени в три раза выше ВПН, особенно в

случае желтухи, лечение альверином /симетиконом следует прекратить.

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

Метеоспазмил® оказывает незначительное влияние. У некоторых пациентов отмечались такие нежелательные реакции, как головокружение. Такие виды нарушений могут повлиять на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Сообщалось о случаях головокружения при приеме препарата, превышающей рекомендуемую дозу.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, по 2 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 оС.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Лаборатории ГАЛЕНИК ВЕРНЕН, 20, рю Луи-Шарль Вернен, 77190 Даммари-ле-Лис, Франция

Упаковщик, выпуск серии, контроль качества

Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР, ШАТУ, 6, авеню де Л'Европ, 78400 Шату, Франция

Держатель регистрационного удостоверения

Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР, Шату, Франция

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 «Майоли Казахстан»

ул. Байзакова, 125/185, нежилое помещение 1 050026, город Алматы, Республика Казахстан
Тел.: +7 (727) 331 49 45, Факс: +7 (727) 331 49 44
e-mail: office@mayoly.kz

Определение межклеточных контактов у больных с синдромом раздраженного кишечника



Ю.М. Степанов¹, И.Я. Будзак², Ю.А. Гайдар

¹ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»

²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В статье приведен анализ литературных данных о нарушении кишечной проницаемости как одного из факторов патогенеза в развитии синдрома раздраженного кишечника. Детально рассмотрены строение плотных контактов как важного элемента нормального функционирования кишечного барьера. Рассмотрены исследования, предварительно изучали экспрессию компонентов плотных контактов у больных синдромом раздраженного кишечника. Показаны результаты собственного исследования по оценке экспрессии окклюдина у больных синдромом раздраженного кишечника. Было установлено, что экспрессия окклюдина ниже у больных синдромом раздраженного кишечника по сравнению со здоровыми лицами.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечная проницаемость, плотные контакты, окклюдин, иммуногистохимический метод.

Determination of intercellular contacts in patients with irritable bowel syndrome

Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya., Gaidar Yu.A.

The article gives an analysis of literature data on the violation of intestinal permeability as one of the factors of pathogenesis in the development of irritable bowel syndrome. The structure of dense contacts is considered in detail as an important element of the normal functioning of the intestinal barrier. The researches that previously studied the expression of components of dense contacts in patients with irritable bowel syndrome were considered. The results of our own study with the evaluation of occludin expression in patients with irritable bowel syndrome are shown. It has been found that the expression of occludin is lower in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy individuals.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal permeability, dense contacts, occludin, immunohistochemical method.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) сегодня остается одной из самых распространенных болезней органов пищеварения. Несмотря на все достижения последних десятилетий, эффективность лечения СРК остается недостаточной. Прежде всего, это обусловлено тем, что современная терапия СРК имеет прежде всего симптоматическое направление. Важно дальнейшее изучение причин и патогенетических факторов возникновения и развития СРК с целью их дальнейшей коррекции, что, безусловно, существенно улучшит эффективность лечения данного заболевания.

Долгое время едва ли не единственной причиной СРК считали

психоэмоциональный компонент. Однако исследования последних десятилетий подтвердили, что психоэмоциональный фактор является достаточно важным и частым, но не единственным в развитии СРК. Доказана роль перенесенной кишечной инфекции как фактора развития так называемой «постинфекционной СРК». Появляется все больше исследований, доказывающих наличие у пациентов с СРК минимального воспаления в слизистой кишечника. Интересным и актуальным является аспект, раскрывающий взаимосвязь нарушений кишечной микрофлоры и развития СРК. Продолжается изучение других факторов развития данной патологии.

В исследовании патогенеза СРК интересным и перспективным направлением является исследование роли проницаемости кишечного эпителия у больных с СРК. Кишечный эпителиальный барьер является важным фактором кишечного гомеостаза и первой линией защиты кишечника от внешних факторов (микроорганизмов, пищевых антигенов и т.д.). Нарушение межклеточной интеграции способно активировать местный иммунный ответ, который может иметь влияние на развитие СРК [1, 2, 3].

Кишечный эпителиальный барьер является одной из крупнейших поверхностей в организме, контактирующих с внешним центром. У кишечного барьера очень



важная задача: с одной стороны, обеспечить беспрепятственное всасывание воды и питательных нутриентов, с другой, – создавать защиту от вредного воздействия бактериальных и небактериальных внешних факторов, находящихся в полости кишечника. Для выполнения этой важной функции в организме предусмотрен комплекс различных защитных рычагов, которые можно разделить на два уровня защиты: иммунный (эпителиальные и иммунные клетки) и неиммунный (кишечная моторика, слой слизи на поверхности эпителия, секреция воды). Все эти составляющие защиты в норме действуют комплексно и согласованно, и нарушение какого-либо из них способно нарушить нормальное функционирование кишечного барьера [1].

Среди клеток кишечной слизистой, принимающих участие в обеспечении интестинального эпителиального барьера, можно отметить целый ряд клеток: энтероциты, слизь-продуцирующие бокалообразные клетки, энтероэндокринные клетки, клетки Панетта, Т- и В-лимфоциты, IgA-секретирующие плазмодиды, тучные клетки, дендритические клетки, макрофаги. Они тесно взаимодействуют друг с другом и обеспечивают защитную функцию кишечного эпителия. Важную защитную функцию кишечного эпителия также обеспечивают определенные рецепторы – toll-like receptor (TLR) nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NOD). Они имеют отличительную функцию против вредных факторов, действуют в содружестве с полезной кишечной микрофлорой, и в случае необходимости влияют на выделение антимикробных пептидов [1].

Особый интерес в этом аспекте вызывает апикальный соединительный комплекс на границе между эпителиоцитами и полостью кишечника. Он обеспечивает плотность контактов между клетками кишечного эпителия. Главным компонентом этого комплекса является tight junction (TJ) – плотные соединения. Плотные соединения состоят из трансмембранных белков (клаудин, окклюдин, соединительно-адгезивные молекулы JAM), взаимодействующих в околоклеточных промежутках с протеинами смежных клеток (zonula occludens ZO), которые соединяются с филаментами актомиозинового комплекса клеток [1].

Плотные соединения находятся под постоянным воздействием различных физиологических и патологических факторов. Безусловно, от слаженной работы плотных соединений в значительной степени зависит нормальное функционирование всего кишечного эпителиального барьера.

Мы рассмотрели в упрощенном варианте нормальное функционирование кишечного эпителиального барьера, но возникает вопрос, насколько все это связано с СРК?

На сегодня накоплено немало доказательств взаимосвязи между повышенной кишечной проницаемостью и СРК, особенно, диарейной формой СРК. Еще в 2000 г. известный специалист Spiller RC с соавт. показал повышение кишечной проницаемости у больных с постинфекционной формой СРК, вызванной предыдущей инфекцией *Campylobacter enteritis* [6].

Подобные результаты были получены Marshall JK с соавт. (2004). Лактулозно-

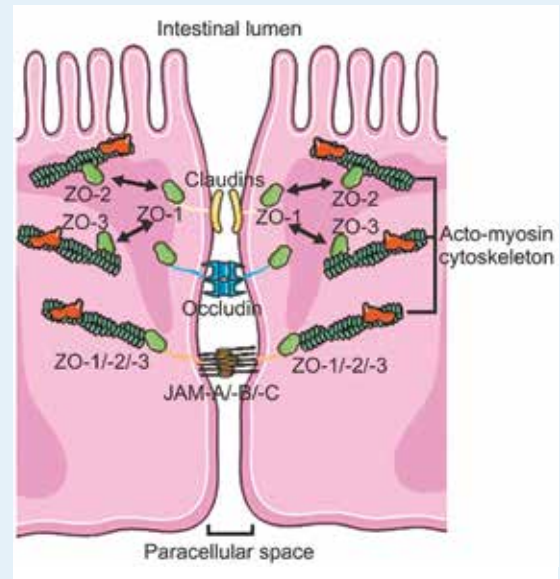


Рисунок 1. Молекулярные компоненты плотных соединений (Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J., 2012)

маннитольный тест на кишечную проницаемость был проведен у 132 больных СРК и 86 контрольных лиц. Результат показал достоверное повышение у больных СРК по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни составлял 118,8 vs. 95,3, $P = 0,007$) [7].

В исследовании Dunlop SP и соавт. в 2006 г. было показано, что у больных с диарейной формой СРК проницаемость тонкокишечного эпителия была достоверно повышенной, по сравнению с больными с запорной формой СРК и здоровыми лицами. Интересным в этом исследовании было то, что у больных с СРК без предварительной кишечной инфекции проницаемость была более поражена, чем у пациентов с постинфекционной формой СРК [4].

Zhou Q с соавт. в 2009 г. исследовали кишечную проницаемость с помощью лактулозно-маннитольного метода у 54 больных с диарейной формой СРК и 22 здоровых лиц. У 39 % больных с диарейной формой СРК была отмечена повышенная проницаемость кишечного эпителия. Важным результатом этого исследования послужило доказательство взаимосвязи между повышенной кишечной проницаемостью и степенью выраженности кишечных симптомов. Так, индекс FBDSI у пациентов с СРК и повышенной проницаемостью составил $100,8 + 5,4$, у пациентов с СРК и нормальной проницаемостью – $51,6 + 12,7$, в контроле – $6,1 + 5,6$. Авторами исследования был сделан вывод, что повышенная кишечная проницаемость повышает висцеральную гиперчувствительность у пациентов с СРК [5].

Интересные результаты недавно были получены в исследовании Mujagic Z. с соавт. была проанализирована различными методами проницаемость тонкокишечного и гастродуоденального эпителия у больных с различными формами СРК по сравнению с контролем. В результате гастродуоденальная проницаемость была повышена при всех формах СРК, тогда как тонкокишечная проницаемость была повышена преимущественно у больных с диарейной формой СРК [8].

За последние годы появились результаты оценки компонентов плотного соединения у больных СРК.

В исследовании Cheng P. с соавт. (2015) были оценены молекулярные и клеточные механизмы плотных соединений у больных с помощью электронной микроскопии и детекции клаудина-1 в кишечном эпителии с помощью иммуногистохимического исследования, вестерн-блотинга и флуоресцентной количественной полимеразной цепной реакции. Установлено, что экспрессия клаудина-1 была снижена при диарейной форме СРК и повышена при СРК с запором [9]. В другом исследовании, проведенном в Китае, были показаны подобные результаты: экспрессия клаудина-1 и клаудина-4 уменьшалась у больных с СРК и диареей, экспрессия клаудина-1, клаудина-3, клаудина-4 повышалась при СРК с запором [10].

В испанском исследовании Martínez C. с соавт. была проанализирована экспрессия ZO-1 в биоптатах тощей кишки с учетом количества тучных клеток и клинических симптомов у пациентов с диарейной формой СРК. Установлено, что экспрессия ZO-1 была достоверно пониженной у больных СРК с диареей. Также установлена значительная корреляция между ZO протеином, активностью тучных клеток и клиническими симптомами у пациентов с СРК [11].

Как уже было сказано, в отношении компонентов плотных соединений отмечается разница при различных формах СРК. В недавнем исследовании не было выявлено существенных различий в экспрессии окклюдина, клаудина, ZO у женщин, страдающих запорной формой СРК, по сравнению с контролем [12].

В исследовании Vertiaux-Vandaële N. et al. были исследованы все основные компоненты плотных соединений у 55 больных различными формами СРК. В результате экспрессия ZO-1 и окклюдина была достоверно снижена у больных СРК, тогда как в отношении клаудина-1 зафиксирована тенденция к снижению. При исследовании этих показателей при различных формах СРК установлено, что экспрессия окклюдина и клаудина-1 была снижена при СРК с диареей и не снижена при СРК с запором и смешанной форме. Эк-

спрессия окклюдина и клаудина-1 коррелировала с длительностью симптомов СРК у пациентов. Интересными были данные, что экспрессия окклюдина была особенно снижена при оценке абдоминальной боли больше 6 по визуальной аналоговой шкале, что подтвердило взаимосвязь между состоянием плотных контактов (а следовательно, кишечной проницаемостью) и выраженностью клинической симптоматики СРК [13].

Хотелось бы поделиться результатами собственных исследований по рассматриваемому вопросу.

Целью исследования было оценить экспрессию окклюдина у больных СРК по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Было оценено 19 биоптатов: 12 больных СРК преимущественно диарейной формы, 7 – у здоровых лиц, составивших контроль.

Исследование было проведено с помощью иммуногистохимической реакции. Как первичные антитела применены поликлональные кроличьи антитела к окклюдину (Genetex, США-Тайвань) в разведении 1:50. В качестве вторичных антител была применена система Master Polymer Plus Detectable System (пероксидазы), включая DAB Chromogen (Master Diagnostics, Испания).

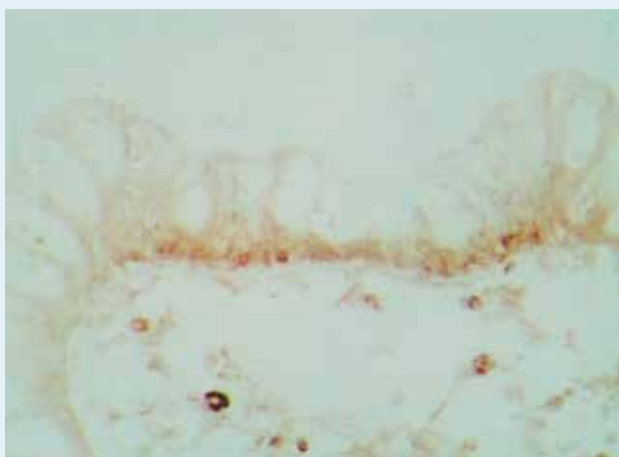


Рисунок 2. Биоптат слизистой оболочки кишечника пациента с СРК, иммуногистохимический анализ

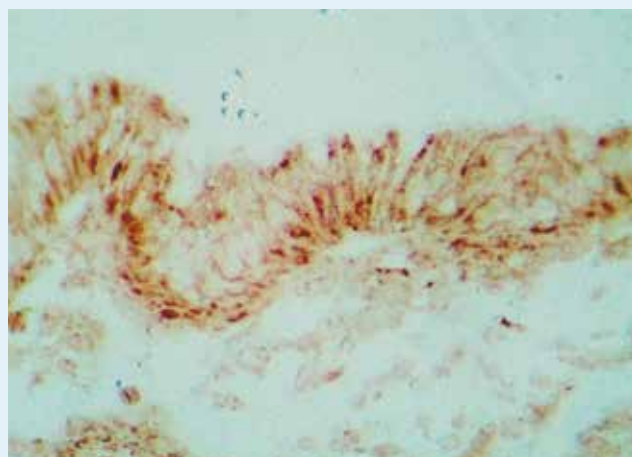


Рисунок 3. Биоптат слизистой оболочки здорового человека, иммуногистохимический анализ



Таблица 1. Экспрессия окклюдина в биоптатах больных с СРК

	Средняя яркость	Минимальная яркость	Максимальная яркость
1	172,71 ± 1,41	149,60 ± 2,03	191,10 ± 1,70
2	175,01 ± 1,03	142,30 ± 3,39	195,90 ± 1,45
3	164,55 ± 2,38	132,40 ± 4,13	188,90 ± 1,09
4	160,87 ± 1,19	124,00 ± 2,29	187,30 ± 2,09
5	175,24 ± 1,54	146,90 ± 5,71	189,40 ± 1,24
6	165,01 ± 1,81	119,40 ± 12,46	187,80 ± 0,76
7	176,98 ± 1,18	148,30 ± 3,12	197,90 ± 1,11
8	162,55 ± 1,30	131,00 ± 2,19	187,1 ± 2,09
9	165,77 ± 0,83	139,00 ± 0,88	187,20 ± 0,90
10	162,87 ± 1,35	127,60 ± 2,67	188,80 ± 1,50
11	170,36 ± 1,83	123,20 ± 11,19	191,90 ± 1,56
12	167,69 ± 1,03	139,00 ± 2,02	189,00 ± 0,89
Всего	168,30 ± 0,63	135,22 ± 0,95	190,19 ± 0,32

Таблица 2. Экспрессия окклюдина в биоптатах контрольной группы

	Средняя яркость	Минимальная яркость	Максимальная яркость
1	162,16 ± 4,52	88,40 ± 11,90	193,50 ± 1,48
2	163,22 ± 4,94	104,50 ± 9,60	194,40 ± 1,73
3	156,33 ± 4,22	84,60 ± 10,03	188,50 ± 1,52
4	162,59 ± 2,56	97,80 ± 8,74	192,30 ± 1,00
5	157,52 ± 3,94	101,50 ± 7,16	185,80 ± 2,12
6	156,05 ± 2,92	89,30 ± 6,53	190,10 ± 1,33
7	153,01 ± 3,34	96,20 ± 6,96	183,70 ± 1,53
Всего	158,70 ± 1,46	94,61 ± 0,87	189,75 ± 0,48

При иммуногистохимической реакции окклюдина красился в коричневый цвет. Для количественной оценки содержания окклюдина были применены морфометрические определения с помощью программы ImageJ, которые оценивали яркость изображений в пикселях. Чем темнее было изображение (чем больше была экспрессия окклюдина), тем ниже был показатель яркости при ImageJ.

Результаты. На рисунках 2 и 3 показаны образцы биоптатов больных с СРК и контроля.

Результаты оценки показателей групп сравнения отражены в таблицах 1 и 2.

Как видно из полученных данных, яркость при оценке ImageJ в группе СРК (168,30 ± 0,63) достоверно выше, чем в группе контроля (158,70 ± 1,46) (p < 0.001). Итак, экспрессия окклюдина у пациентов с СРК достоверно ниже, чем у здоровых лиц.

Выводы

1. Применение иммуногистохимической реакции с оценкой экспрессии окклюдина в слизи-

стой оболочке кишечника позволяет оценивать проницаемость кишечного эпителия.

2. У больных СРК экспрессия окклюдина достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, одним из важных факторов развития СРК является ухудшение функционирования кишечного эпителиального барьера. Проведенные исследования свидетельствуют о снижении концентрации окклюдина у больных СРК.

Список литературы находится в редакции

Редакция издания «Человек и Лекарство Казахстан» выражает благодарность за предоставленные материалы директору Института гастроэнтерологии НАМН Украины, главному гастроэнтерологу Днепрпетровской области, д.м.н., проф. Ю.М. Степанову

Галактоолигосахаридзависимый метеоризм и вздутие живота



И.Б. Хлынов – д.м.н., М.В. Чикунова – к.м.н., О.М. Хромцова – д.м.н.
ФГБОУ ВО УрГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Определены распространенность в популяции метеоризма и вздутия живота, ассоциированных с приемом галактоолигосахаридов. Установлено, что метеоризм и вздутие живота распространены симптомы в популяции. Выделение в отдельную группу метеоризма, ассоциированного с приемом продуктов, содержащих галактоолигосахариды, целесообразно в связи с доступным новым эффективным фармакологическим агентом – оральной альфагалактозидазой.

Ключевые слова: метеоризм, вздутие живота, непереносимость галактоолигосахаридов, альфагалактозидаза.

Abstract. The aim of the study is evaluation of flatulence and bloating prevalence, associated with oligosaccharides oral intake. It was found that flatulence and bloating are wide-spread symptoms in the population. It is reasonable to select a group of patients with oligosaccharide-dependent flatulence because there is a new effective pharmacological agent – oral alpha-galactosidase.

Keywords: flatulence, bloating, galactooligosaccharide intolerance, alpha-galactosidase.

Газассоциированные симптомы – вздутие живота, метеоризм и флатуленция встречаются у пациентов с различными патологическими состояниями. Метеоризм, вздутие живота и растяжение живота – это симптомы, трудные для описания и единого понимания. Поэтому важным является определение и общее понимание со стороны врача и пациента данных симптомов. Под метеоризмом подразумевается собственно избыточное скопление газов в кишечнике, которое проявляется вздутием живота. Вздутие живота характеризуется объективным увеличением его объема, а флатуленция трактуется как произвольное и непроизвольное обильное выделение большого количества кишечных газов [1].

Популяционные исследования демонстрируют широкий диапазон встречаемости вздутия живота: от 6 % до 31 % респондентов [2-4]. При этом одним из наиболее интересных результатов клинических наблюдений стало то, что, несмотря на очевидную связь метео-

ризма и вздутия живота, это два отдельно встречаемых по частоте симптома. Например, в исследовании L. Chang и соавт. 24 % респондентов сообщили только о метеоризме, а 76 % пациентов имели как метеоризм, так и вздутие живота. У больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) метеоризм и вздутие чаще встречаются у женщин и при клиническом варианте СРК с запором [5].

Патофизиологические процессы, лежащие в основе газассоциированных симптомов, до настоящего времени изучены недостаточно. Известно, что кишечный газ человека состоит из нескольких компонентов: азота (N₂); кислорода (O₂); двуокиси углерода (CO₂), водорода (H₂) и метана (CH₄). Азот и кислород входят в состав кишечного газа при заглатывании воздуха. CO₂, H₂, CH₄ образуются в результате бактериальной ферментации непоглощаемых диетических субстратов, в основном углеводов. Активно исследуются при газассоциированных симптомах механизмы,

включающие взаимодействие жидкостных сред и газов, расстройство сенсорной и моторной функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенности клиренса газов в проксимальных отделах ободочной кишки, психологические факторы, увеличение поясничного лордоза, слабость мускулатуры брюшной стенки, синдром избыточного бактериального роста, изменение микрофлоры кишечника, непереносимость ряда нутриентов [6-16].

Современные патофизиологические научные данные о метеоризме и вздутии живота выделяют первичные и вторичные формы газассоциированных симптомов. Вторичные формы метеоризма и вздутия живота являются вторичными симптомами заболевания, воздействие на которое и определяет эффективность терапии. Первичный метеоризм и вздутие живота относятся к самостоятельной форме функциональных расстройств ЖКТ и часто сопровождают другие функциональные расстройства ЖКТ – СРК, функ-

циональную диспепсию и другие. По данным исследования, проведенного А.К. Tuteja и соавт., вздутие живота установлено у 23-35 % пациентов в зависимости от формы СРК и у 42 % больных с необследованной диспепсией [17].

Функциональный метеоризм (ФМ) и функциональное вздутие живота (ФВЖ) – это первичные состояния, являющиеся разновидностями функциональной патологии кишечника. Субъективно они проявляются рецидивирующим распираем в животе, давлением или ощущением поглощенного газа и/или измеримым (объективно) увеличением живота в объеме. Пациенты с ФВЖ/ФМ не должны соответствовать критериям других функциональных болезней кишечника, несмотря на то, что умеренные боли в животе и/или небольшие нарушения стула могут присутствовать. Появление симптомов должно быть не менее 6 месяцев перед диагностикой и присутствовать в течение последних 3 месяцев [18].

Особым вариантом метеоризма и вздутия живота следует считать алиментарнозависимый. Безусловно, из данного варианта необходимо выделить в первую очередь лактазную недостаточность и целиакию. Отдельными подгруппами алиментарнозависимого метеоризма и вздутия живота возможно считать разновидность, ассоциированную с употреблением фруктозы, полиолов (в частности, сорбитола), глютена (без целиакии) и олигосахаридов. Основным доказательством алиментарнозависимых газассоциированных симптомов является установление их причинно-следственной связи с приемом пищевых продуктов, что на практике наиболее точно осуществляется с помощью дневника питания.

Алиментарнозависимая галактоолигосахаридная подгруппа метеоризма и вздутия живота развивается при употреблении олигосахаридов, содержащихся в фасоли (белой, красной, коричневой), чечевице, салате, капусте

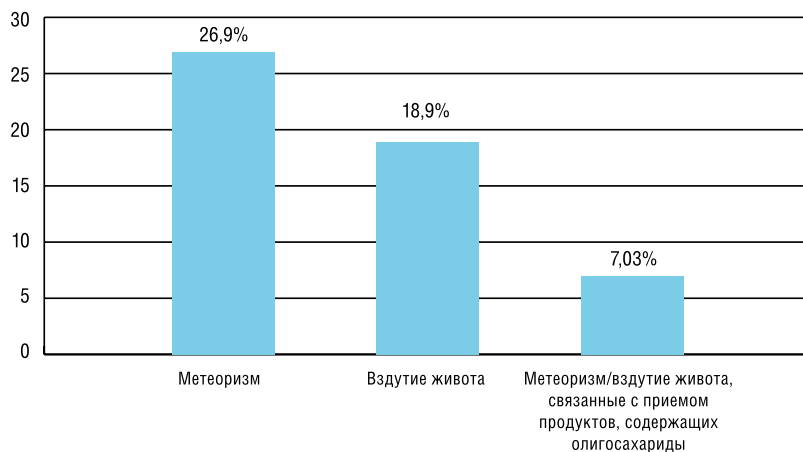


Рисунок. Доля респондентов (%) с метеоризмом и вздутием живота в популяции

(белой, красной, брюссельской, цветной, брокколи), кольраби, луке, чесноке, моркови, петрушке, муке и мучных изделиях (особенно цельных семян зерновых), фисташках, семенах кунжута, сое и соевых продуктах (соевом молоке, тофу), винограде и др. В патогенезе данной подгруппы метеоризма и вздутия живота лежит устойчивость олигосахаридов с 1- или 6-галактозной связью к гидролазам кишечника человека. Одними из наиболее изученных олигосахаридов подобного рода являются рафиноза и стахиоза.

Интерес к выделению галактоолигосахаридного метеоризма и вздутия живота носит важный практический смысл. В настоящее время появилась возможность вместо элиминационной диеты использовать в клинической практике оральную альфагалактозидазу. Альфа-галактозидаза – фермент, расщепляющий 1- или 6-галактозные связи в олигосахаридах и тем самым предотвращающий процессы, лежащие в основе избыточной продукции кишечных газов и газассоциированных симптомов [19]. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности и безопасности оральной альфа-галактозидазы демонстрируют положительный клинический ответ применения данного фермента при метеоризме и вздутии живота [20-24].

Проведено собственное исследование с целью изучения рас-

пространности галактоолигосахаридзависимого метеоризма и вздутия живота в популяции. Метод исследования состоял из анкетирования респондентов по следующим вопросам:

1. Испытываете ли Вы за последние 3 месяца чаще 1 раза в неделю беспокоящие Вас:

А. Метеоризм (избыточное скопление газов в животе);

Б. Вздутие живота (увеличение живота в объеме при метеоризме)?

2. Связываете ли Вы метеоризм/вздутие живота с употреблением: фасоли (белой, красной, коричневой и их комбинации), чечевицы, салатов, капусты (белой, красной), кольраби, брюссельской капусты, цветной капусты, брокколи, лука, чеснока, моркови, петрушки, муки и мучных изделий (особенно цельных семян зерновых), фисташек, семян кунжута, сои, соевых продуктов (соевого молока, тофу) и винограда?

Критерии включения в исследование: согласие на анонимное анкетирование, возраст 18 лет и старше. Критерии исключения: абдоминальная боль в течение 3 месяцев до опроса, операции на органах брюшной полости, онкологические заболевания, хронические заболевания, сопровождающиеся сердечной, дыхательной, почечной, печеночной недостаточностью, сахарный диабет. Согласие на участие в исследовании получено от 1152 человек (женщин – 633 (54,9 %), мужчин – 519

(45,1 %)), средний возраст которых составил $42,3 \pm 11,9$ года.

По результатам анализа данных анкет установлено, что метеоризм встречается у 311 (26,9 %) человек, а вздутие живота отметили 218 (18,9 %) респондентов. Сочетание метеоризма и вздутия живота наблюдалось в 70,1 % случаев. Связь газассоциированных симптомов с употреблением продуктов, являющихся вероятным маркером низкой

толерантности к галактоолигосахаридам, указали 81 (7,03 %) человек, что составило в нашем исследовании 26 % от общего числа респондентов с метеоризмом (рис.). Гендерных различий и зависимости от возраста по частоте симптомов не выявлено.

В заключение важно отметить высокую распространенность газассоциированных симптомов, которые по результатам собственного исследования наблюдаются

у 26,9 % людей в популяции. Выделение галактоолигосахаридзависимого метеоризма и вздутия живота целесообразно как из-за их высокой распространенности, так и новых фармакологических возможностей ее эффективного лечения – оральной альфа-галактозидазы, зарегистрированной в Российской Федерации под наименованием Орликс® (биологически активная добавка).

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Пропедевтика внутренних болезней. Гастроэнтерология: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.: ил.
2. Heaton K. W., O'Donnell L. J., Braddon F. E., Mountford R.A., Hughes A. O., Cripps P.J. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and nonconsulters // *Gastroenterology* 1992; 102: 1962-1967.
3. Sandler R.S., Stewart W.F., Liberman J.N., Ricci J.A., Zorich N.L. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact // *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 1166-1171.
4. Talley N.J., Boyce P., Jones M., Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population // *Gut.* 1998; 42: 690-695.
5. Chang L., Lee O. Y., Naliboff B., Schmulson M., Mayer E.A. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 3341-3347.
6. Accarino A., Perez F., Azpiroz F., Quiroga S., Malagelada J. R. Abdominal distention results from caudoventral redistribution of contents // *Gastroenterology.* 2009; 136: 1544-1551.
7. Azpiroz F., Malagelada J. R. Abdominal bloating // *Gastroenterology.* 2005; 129: 1060-1078.
8. Haderstorfer B., Psycholgin D., Whitehead W. E., Schuster M M. Intestinal gas production from bacterial fermentation of undigested carbohydrate in irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 375-378.
9. Hernando-Harder A.C., Serra J., Azpiroz F. et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating // *Am J Gastroenterol.* 2010; 10: 876-882.
10. Houghton L.A., Whorwell P. J. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders // *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17: 500-511.
11. Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // *JAMA.* 2004; 292: 852-858.
12. Maxton D.G., Martin D.F., Whorwell P.J., Godfrey M. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: exploration of possible mechanisms // *Gut.* 1991; 32: 662-664.
13. Serra J., Azpiroz F., Malagelada J. R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome // *Gut.* 2001; 48: 14-19.
14. Song J.Y., Merskey H., Sullivan S., Noh S. Anxiety and depression in patients with abdominal bloating // *Can J Psychiatry.* 1993; 38: 475-479.
15. Sullivan S.N., Functional abdominal bloating // *J Clin Gastroenterol.* 1994; 19: 23-27.
16. Zar S., Benson M J., Kumar D. Review article: bloating in functional bowel disorders // *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1867-1876.
17. Tuteja A.K., Talley N.J., Joos S.K., To/ran K.G., Hickam D.H. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders // *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1241-1248.
18. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology.* 2016; 150: 1393-1407.
19. Аннотация к БАД Орликс: свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015.
20. Di Stefano M, Miceli E., Gotti S., Missanelli A., Mazzocchi S., Corazza G.R. The Effect of Oral Galactosidase on Intestinal Gas Production and Gas Related Symptoms // *Dig Dis Sci.* 2007; 52 (1): 78-83.
21. Ganiats T.G., Norcross W.A., Halverson A. L. et al. Does Beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance // *J Fam Pract.* 1994; 39 (5): 441-445.
22. Di Nardo G., O'iva S., Ferrari F. et al. Efficacy and tolerability of alpha-galactosidase in treating gas-related symptoms in children. A randomized, double-blind, placebo controlled trial // *BMC Gastroenterology.* 2013; 13: 142.
23. Hillila M, Fakkila M.A., Sipponen T. et al. Does oral alpha-galactosidase relieve irritable bowel symptoms? // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2016; 51 (1): 16-21.
24. Hunt R., Quigley E., Abbas Z. et al. WGO Global Guidelines Common GI symptoms (long version). 2013: 42.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», сентябрь 2017, № 9, www.lvrach.ru

ПОМОГАЕТ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ВЗДУТИЯ ЖИВОТА



- Способствует усвоению газообразующих продуктов
- Помогает предотвратить вздутие живота
- При диарейном и смешанном варианте СРК рекомендовано соблюдение аглютиновой диеты, а также диеты с низким содержанием олиго-ди-моносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола). Улучшить переносимость продуктов, вызывающих избыточное газообразование, может природный фермент альфа-галактозидаза*
- ОРЛИКС единственный препарат (БАД) на российском рынке, содержащий фермент альфа-галактозидазу **

*полный текст Клинических рекомендаций РГА при СРК доступен по ссылке: http://www.gastro.ru/userfiles/SRK_2016.pdf
** в количестве 5мг/1 табл, согласно перечню в Реестре СГР на 27.11.17

Рекомендуется принимать
Орликс с первыми порциями
пищи:



Лёгкий перекус



Завтрак, обед или ужин



Застолье



VALENTA

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, дети до 14 лет.
Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015

Организация-импортер и организация, уполномоченная изготовителем принимать претензии от потребителей: АО «Валента Фарм»,
Российская Федерация, 141101, Московская обл., г.Щелково, ул.Фабричная, д.2, тел: +7 (495) 933-48-62

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Современные международные рекомендации по ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С

Ю.Л. Тонких – к.м.н., А.В. Васютин – к.м.н., В.В. Цуканов, – д.м.н., профессор, ОП «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» МНИВО РФ, ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук»

Резюме. Проанализированы новые рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней по ведению пациентов с гепатитом С. Для выполнения скрининга вирусного гепатита С рекомендуется проводить определение антител к вирусу и РНК вируса гепатита С у лиц с повышенным риском заражения. К группе пациентов с повышенным риском инфицирования относят лиц, употребляющих инъекционные наркотики; больных на длительном гемодиализе; работников здравоохранения после контакта с кровью или слизистыми оболочками больного вирусным гепатитом С; лиц, которым переливали кровь или компоненты крови до 1987 г.

У большинства пациентов для диагностики фиброза печени можно использовать неинвазивные тесты, к которым относят результаты физикального осмотра, определение сывороточных маркеров фиброза, включая индекс FIB-4, ультразвуковое исследование или компьютерную томографию печени и эластографию печени.

Внедрение схем препаратов прямого противовирусного действия существенно облегчило терапию хронического гепатита С и позволило значительно повысить частоту ответа на противовирусное лечение. Разработка комбинированных патогенетических схем с относительно короткой продолжительностью лечения стала важным этапом ведения пациентов с хроническим гепатитом С. Новые американские рекомендации предлагают применять у больных с хроническим гепатитом С без фиброза или с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы: глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг) 3 табл/сут в течение 8 нед. или комбинацию софосбувира (400 мг)/велпатасвира (100 мг) 1 табл/сут в течение 12 нед. с ожидаемым ответом на терапию у 95–100 % пациентов.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, фиброз печени, препараты прямого противовирусного действия, диагностика, лечение.

Current international guidelines for the management of patients with chronic viral hepatitis C

Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov

Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Separate Subdivision “Scientific Research Institute of medical problems of the North” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

The new American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America recommendations for the management of hepatitis C patients are analyzed.

To screen for viral hepatitis C, it is recommended that antibodies to the hepatitis C virus and RNA be detected in individuals with increased risk of infection. Patients with an increased risk of infection include people who inject narcotic drugs; patients with prolonged hemodialysis; health workers after contact with the blood or mucous membranes of a patient with viral hepatitis C; persons who received blood transfusions or blood components before 1987.

In most patients, non-invasive tests can be used to diagnose liver fibrosis, which include physical examination, determination of serum fibrosis markers, including the FIB-4 index, ultrasound or computed tomography of the liver and liver elastography. The introduction of direct antiviral drug regimens significantly facilitated the treatment of viral hepatitis C and significantly increased the frequency of response to antiviral treatment. The development of combined pathogenetic regimens with a relatively short duration of treatment has become an important step in the management of patients with viral hepatitis C. New American recommendations suggest the use of pangenotypic regimens in patients with viral hepatitis C without fibrosis or with compensated liver cirrhosis: glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) 3 pills per day within 8 weeks or the combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) 1 pill per day for 12 weeks with the expected response to therapy in 95–100 % of patients. Review authors note a number of rational aspects of the new American recommendations, but consider that experienced and qualified specialists should treat patients with chronic viral hepatitis C in Russia.

Keywords: viral hepatitis C, liver fibrosis, direct antiviral drugs, diagnosis, treatment

Ю.Л. Тонких, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru
А.В. Васютин, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
В.В. Цуканов, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@impn.ru

Введение

Проблема хронического вирусного гепатита С (ХГС) продолжает оставаться весьма актуальной для современной медицины [1]. Эта инфекция, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), определяется у 1 % населения планеты, что составляет около 71 млн человек. Болезнь поражает большое число лиц молодого и трудоспособного возраста [2], сопровождается длительным стертым течением с возможным развитием фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3, 4]. Все это неизбежно ведет к росту инвалидизации, смертности населения [5] и к увеличению государственных экономических потерь [6]. В этой связи научные медицинские сообщества уделяют огромное внимание исследованиям в этой области. ВОЗ предложила глобальную стратегию сектора здравоохранения по ликвидации гепатита С к 2030 г. [7].

В последние годы был достигнут уникальный, поистине революционный скачок в эффективности лечения ХГС. Внедрение схем препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) позволило получить ответ на лечение у 95-100 % пациентов даже с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С [8]. В этой связи у некоторых гепатологов возникла идея о том, что лечением пациентов с ХГС без фиброза могут заниматься врачи первичного звена и даже фармацевты. Реализацией такого подхода стали новые рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA), опубликованные в 2020 г. в журнале *Hepatology* [9]. Несмотря на то что внедрение этого подхода в РФ кажется нам преждевременным, многие аспекты американских рекомендаций являются рациональными и заслуживают изучения. С учетом того, что рекомендации AASLD и IDSA не содержат упоминания о лечении декомпенсированного цирроза печени, мы сочли возможным дополнить описание методов лечения рекомендациями Европейской

ассоциации по изучению печени (EASL) 2018 г. [10].

Диагностика

В связи с увеличением заболеваемости ХГС в США в 4 раза с 2010 по 2014 г. рекомендации AASLD и IDSA по скринингу вируса гепатита С (ВГС) были обновлены [9].

Рекомендация 2. Для лиц моложе 18 лет с вероятностью повышенного риска заражения ВГС должно проводиться одноразовое тестирование на ВГС.

К повышенному риску инфицирования ВГС относят следующих пациентов:

1. Лица, употребляющие инъекционные наркотики.
2. Пациенты, находящиеся на длительном гемодиализе; работники здравоохранения, скорой медицинской помощи и службы общественной безопасности после контакта с кровью или слизистыми оболочками, иглами, инфицированными ВГС; дети, рожденные от женщин, инфицированных ВГС; лица, которые когда-либо были в заключении; лица, которым ранее переливали кровь или компоненты крови, произведенные до 1987 г., или проводили трансплантацию органов до июля 1992 г.

Рекомендация 5. Тестирование на наличие антител к ВГС с определением РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции рекомендуется для первоначального скрининга ХГС.

Положительный тест на антитела к ВГС может указывать как на текущую инфекцию ВГС (острую или хроническую), так и разрешившуюся инфекцию [11]. Тест для выявления виремии ВГС необходим для подтверждения активной инфекции ВГС. Используют одобренный FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) количественный или качественный анализ ВГС-РНК с уровнем обнаружения ≤ 25 МЕ/мл.

Рекомендация 9. Количественное тестирование РНК ВГС рекомендуется до начала противовирусной терапии для документирования исходного уровня виремии.

Рекомендация 10. Тестирование на генотип ВГС может быть рассмотрено для тех, у кого оно может изменить рекомендации по лечению.

С появлением пангенотипных схем ПППД обязательное генотипирование ВГС больше не требуется до начала лечения. Оно рекомендуется перед лечением для людей с предшествующим неудачным лечением ХГС, потому что выбор режима ПППД и продолжительность терапии могут отличаться при разных генотипах. Генотипирование перед лечением не требуется для пациентов, не получавших лечение, у больных без цирроза, если для лечения используется пангенотипная схема.

Клиническое наблюдение за лицами с активной инфекцией ВГС

Рекомендация 12. Воздержание от алкоголя следует рекомендовать всем лицам с ХГС.

Рекомендация 13. Всем пациентам с ХГС следует предоставить информацию о том, как предотвратить передачу вируса гепатита С другим людям.

Информирование больных с инфекцией ВГС о том, как избежать передачи вируса другим людям, служит важной первичной профилактической мерой в борьбе с эпидемией гепатита С. Основными способами передачи ВГС называют контакт с инфицированной кровью и гомосексуальные половые контакты у мужчин с ВИЧ-инфекцией [12].

Рекомендация 14. Оценка фиброза с использованием неинвазивных маркеров (или биопсии печени) рекомендуется для всех лиц с инфекцией ВГС, чтобы облегчить принятие соответствующего решения относительно стратегии лечения ХГС.

Оценку наличия или отсутствия цирроза обычно проводят с помощью неинвазивных тестов.

Методы неинвазивной диагностики:

- Физикальный осмотр.
- Анализы крови (АЛТ, АСТ,

альбумин, билирубин, коагулограмма и развернутый анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов).

- Сывороточные маркеры фиброза.
- Транзиентная эластография.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерная томография печени.
- Тест FIB-4, который предназначен для определения фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ или ВГС; учитывает возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АСТ, АЛТ). Формула расчета:

$FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ/тромбоциты (109/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}}$.

В Интернете можно найти автоматический калькулятор для вычисления FIB-4.

Интерпретация результата вычисления FIB-4: если рассчитанное значение меньше 1,45, то с достоверностью порядка 90 % можно утверждать об отсутствии значимого фиброза печени. Если значение больше 3,25, то с большой вероятностью можно утверждать о наличии фиброза стадии 4-6 по шкале Ishak [13].

Свидетельством наличия цирроза является показатель FIB-4 > 3,25 или любой из следующих результатов ранее выполненного теста: эластография, указывающая на цирроз (например, FibroScan [Echosens, Франция] при показателях эластичности > 12,5 кПа); неинвазивные серологические тесты, которые превышают запатентованные пороговые значения (например, FibroSure [BioPredictive, Франция]; расширенный тест на фиброз печени [Siemens Healthcare, Германия] и т.д.); клинические признаки цирроза печени (например, нодулярность печени и/или спленомегалия при УЗИ или магнитно-резонансной томографии, количество тромбоцитов < 150 000/мм³ в крови) и/или результаты биопсии печени, по результатам гистологического исследования которой диагностируется цирроз печени.

Лечение взрослых лиц с хроническим гепатитом С

Хроническая инфекция ВГС является важной причиной смерти в Соединенных Штатах и основной причиной заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов во всем мире. Наличие безопасной, эффективной, хорошо переносимой терапии существенно облегчает задачу повышения возможностей лечения ХГС. В целом схемы ПППД успешно излечивают инфекцию ВГС у более чем 95 % получавших их лиц [14]. Разработка комбинированных пангенотипных схем, требующих относительно короткой продолжительности лечения, значительно упростила применение противовирусной терапии ХГС.

Несмотря на эти замечательные терапевтические успехи, в 2015 г. только 7,4 % людей с диагнозом «ХГС» начали противовирусное лечение [15]. Таким образом, лишь незначительная часть нуждающихся пациентов с инфекцией ВГС получает адекватную терапию.

Рекомендация 18. Противовирусное лечение рекомендуется для всех взрослых с острой или хронической инфекцией ВГС.

Упрощенный алгоритм лечения гепатита С для лечения наивных взрослых пациентов без цирроза (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для взрослых без цирроза применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения ХГС и не имеют признаков цирроза, определяемых неинвазивными параметрами.

Несколько хорошо спланированных и надежных клинических испытаний продемонстрировали безопасность [16] и высокую лечебную эффективность схемы глекапревир/пибрентасвир и комбинации софосбувир/велпатасвир среди наивных лиц без цирроза, независимо от генотипа ВГС [17–21]. Эти данные были подтверждены в реальных когортных исследованиях как для схемы глекапревир/пи-

брентасвир, так и для комбинации софосбувир/велпатасвир [22–24]. На основании этих данных 8 нед. назначения схемы глекапревир/пибрентасвир (3 табл/сут) или 12 нед. комбинации софосбувир/велпатасвир (1 табл/сут) рекомендуются для лечения взрослых лиц с ХГС по упрощенному алгоритму.

Для оценки ответа на лечение рекомендуется тестирование на РНК ВГС и определение печеночных аминотрансфераз через 12 или более недель после завершения лечения ПППД. Неопределяемая РНК ВГС представляет собой устойчивый вирусологический ответ (УВО) и указывает на вирусологическое излечение.

Упрощенный алгоритм лечения ВГС для лечения наивных взрослых с компенсированным циррозом печени (AASLD и IDSA)

Упрощенный алгоритм лечения ХГС для взрослых с компенсированным циррозом применяется к лицам в возрасте ≥ 18 лет, которые ранее не получали лечения и имеют признаки компенсированного цирроза (т.е. класс по Чайлд – Пью А), но не декомпенсированный цирроз печени (класс В или С по Чайлд – Пью).

Рекомендуемая оценка до лечения также включает клиническое определение асцита и печеночной энцефалопатии, проведение УЗИ печени в течение предшествующих 6 мес. для выявления ГЦК и субклинического асцита; любые из этих клинических или визуальных результатов являются противопоказаниями для использования упрощенного алгоритма лечения.

Примечательно, что согласно рекомендациям AASLD и IDSA, предварительное тестирование генотипа рекомендуется, если планируется терапия схемой софосбувир/велпатасвир. Однако европейские рекомендации по упрощенному подходу к терапии ХГС в качестве необходимых тестов до начала терапии указывают только на подтверждение репликации ВГС

и оценку наличия/тяжести цирроза [10] без необходимости генотипирования при выборе того или иного режима.

Рекомендуемые режимы лечения при генотипах 1–6: глекапревир (300 мг)/пибрентасвир (120 мг) 3 табл/сут в течение 8 нед. При генотипах 1, 2, 4, 5 или 6: возможно назначение комбинации софосбувир (400 мг)/велпатасвир (100 мг) 1 табл/сут на срок 12 нед. Пациентам с генотипом 3 требуется базовый тест на заместительную резистентность к NS5A (RAS). Тех, у кого нет Y93H, можно лечить с помощью назначения в течение 12 нед. комбинации софосбувир/велпатасвир. Несколько отличаются в этом случае европейские рекомендации EASL 2018 г. Согласно EASL при упрощенном подходе к терапии ХГС ранее получавшие и не получавшие терапию пациенты (без определения генотипа) без цирроза и с компенсированным циррозом печени могут получать фиксированную комбинацию софосбувир/велпатасвир в течение 12 нед. и фиксированную комбинацию глекапревир/пибрентасвир в течение 8 нед. при отсутствии цирроза либо 12 нед. при наличии цирроза. Особое внимание рекомендации EASL уделяют необходимости учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия и при необходимости корректировать терапию [10]. При использовании схем противовирусной терапии, содержащих ингибиторы протеазы (ИП), значительно чаще встречаются потенциально серьезные ЛВ, чем при применении схем, содержащих софосбувир [25].

В международном исследовании POLARIS-3, в которое включались пациенты с генотипом 3 и компенсированным циррозом, было показано, что при наличии исходных мутаций резистентности в регионе NS5A и NS3 эффективность режима софосбувир/велпатасвир в течение 12 нед. составила 100 %, УВО был достигнут в т.ч. и у всех четверых пациентов с ис-

ходной мутацией Y93H в регионе NS5A [26]. Накоплены данные по применению софосбувир/велпатасвир в реальной клинической практике. В публикации A. Mangia et al. по анализу эффективности режима софосбувир/велпатасвир среди 5 552 пациентов эффективность с генотипом 3 у пациентов с компенсированным циррозом составила 96,9 % [27].

Во время лечения рекомендуется проводить анализы крови для мониторинга повреждений печени. Нужно информировать пациентов, принимающих диабетические препараты, о возможном развитии симптоматической гипогликемии. Таким пациентам целесообразно проводить мониторинг гипогликемии. Необходимо также информировать пациентов, принимающих варфарин, о возможности изменения их антикоагулянтного статуса. Данным лицам необходимо осуществлять мониторинг коагулограммы для субтерапевтической антикоагуляции при необходимости.

Оценка количественной РНК ВГС и печеночных проб рекомендуется через 12 нед. или позже после завершения терапии, чтобы подтвердить, что РНК ВГС не обнаруживается, произошла нормализация трансаминаз и достигнут УВО.

Последующее наблюдение после достижения УВО включает в себя УЗИ для исключения ГЦК каждые 6 мес.; эндоскопическое наблюдение за верхними отделами желудочно-кишечного тракта (для диагностики варикозно-расширенных вен пищевода). Пациентам следует воздерживаться от алкоголя, чтобы избежать прогрессирования заболевания печени.

Пациенты, которые не достигли УВО, должны быть обследованы опытным специалистом для определения тактики лечения. Данным лицам проводится УЗИ наблюдение в отношении ГЦК каждые 6 мес. и оценка прогрессирования заболевания каждые 6–12 мес. с

определением печеночных функций, развернутого анализа крови, коагулограммы. Пациенты должны воздерживаться от алкоголя, чтобы избежать прогрессирования заболевания печени.

Лечение пациентов с декомпенсированным циррозом печени (EASL–2018) [10]

Общие противопоказания к лечению при декомпенсированном циррозе печени:

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В или С по Чайлд – Пью или у пациентов с предыдущими эпизодами декомпенсации цирроза противопоказано использование схем лечения, включающих ингибиторы протеазы NS3-4A, такие как ритонавир, паритапревир, гразопревир, глекапревир или воксилапревир. Это сопряжено с более высокой концентрацией ингибиторов протеазы у таких больных и связанного с этим риском токсичного действия и усугублением декомпенсации [28]. В августе 2019 г. FDA сообщило о 63 случаях ухудшения функции печени, включая печеночную недостаточность, и 8 смертельных исходах у пациентов с ХГС, получавших режимы на основе ингибиторов протеаз. Важно отметить, что в более чем половине случаев неправильно была классифицирована стадия поражения печени, и пациенты были расценены как не имеющие цирроз или имеющие компенсированный цирроз, хотя фиксировались признаки продвинутого заболевания печени и факторы риска декомпенсации (низкие тромбоциты, портальная гипертензия, алкогольная зависимость, другие заболевания печени)¹.

Общие принципы лечения при декомпенсированном циррозе печени: безинтерфероновые схемы на основе ПППД являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с декомпенсированным (класс В или С по Чайлд – Пью) циррозом печени с показаниями

¹FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavymet, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavymet-zepatier-and>.

или без показаний к трансплантации печени и у пациентов после трансплантации печени из-за их вирусологической эффективности, простоты использования, безопасности и переносимости.

Порядок и сроки терапии в этой группе больных зависят от наличия или отсутствия показаний к трансплантации печени. Для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных старше 12 лет используется шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени).

Пациентов следует лечить комбинацией софосбувир/ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6) или софосбувир/велпатасвир (все генотипы) в сочетании с ежедневным приемом рибавирина (1000 или 1200 мг при массе тела <75 или ≥ 75 кг соответственно) в течение 12 нед. При этом рибавирин можно начинать в дозе 600 мг в день, а затем корректировать его дозу в зависимости от переносимости. При наличии противопоказаний или плохой переносимости рибавирина вышеуказанные схемы софосбувир/ледипасвир и софосбувир/велпа-

тасвир (в зависимости от генотипов) в фиксированной дозировке назначаются без рибавирина в течение 24 нед.

Заключение

С нашей точки зрения, подход Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американского общества инфекционных болезней, согласно которому пациентам с хроническим вирусным гепатитом С могут лечить врачи первичного звена, является преждевременным. Есть несколько причин, по которым такой взгляд трудно реализуем в России. Во-первых, заболевания печени занимают ведущие позиции в структуре причин гастроэнтерологической смертности в нашей стране. В этой связи снижать уровень требований к ведению больных с патологией печени сейчас в России нет объективных оснований. Во-вторых, в реальной клинической практике у значительной части пациентов с заболеваниями печени в нашей стране встречаются несколько этиологических факторов. В-третьих, определение стадии фиброза печени и диагностика цирроза печени нередко связаны с

существенными ошибками даже у врачей с клиническим опытом. В этом отношении очень важно правильно оценить тяжесть состояния пациента, наличие цирроза и возможных признаков декомпенсации для правильного выбора режима терапии. Мы полагаем, что это обуславливает рациональность того, что заниматься лечением больных с хроническим вирусным гепатитом С должны опытные и квалифицированные специалисты.

Следует еще раз подчеркнуть, что в последние годы достигнут рывок в лечении хронического вирусного гепатита С, который действительно стал поистине революционным. Принципиально важным достижением консенсуса AASLD/IDSA и EASL являются рекомендации применять для лечения больных хроническим вирусным гепатитом С без фиброза печени и с компенсированным циррозом печени пангенотипные схемы, которые позволяют добиться ответа на терапию у 95–100 % пациентов. Несмотря на некоторые критические замечания, это обуславливает важность и ценность современных международных рекомендаций по ведению этой патологии.

Список литературы:

1. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):179–189. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001.
2. Schmelzer J., Dugan E., Blach S., Coleman S., Cai Z., DePaola M. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):374–392. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1.
3. Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1358. doi: 10.3390/ijms20061358.
4. Lee K.K., Stelzle D., Bing R., Anwar M., Strachan F., Bashir S. et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(10):794–804. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30227-4.
5. Butt A.A., Yan P., Shaikh O.S., Lo Re V. 3rd, Abou-Samra A.B., Sherman K.E. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study. *J Hepatol.* 2020;73(2):277–284. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.022.
6. Roberts K., Macleod J., Metcalfe C., Hollingworth W., Williams J., Muir P. et al. Cost effectiveness of an intervention to increase uptake of hepatitis C virus testing and treatment (HepCATT): cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2020;368:m322. doi: 10.1136/bmj.m322.
7. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis. Geneva: WHO Document and Production Services; 2016. 53 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.
8. Asselah T., Marcellin P., Schinazi R.F. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):7–13. doi: 10.1111/liv.13673.
9. Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686–721. doi: 10.1002/hep.31060.
10. Pawlowsky J.-M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M., Dalgard O., Dusheiko G. et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

11. Pawlowsky J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl. 1):65–73. doi: 10.1053/jhep.2002.36815.
12. Jin F, Matthews G.V., Grulich A.E. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. *Sex Health*. 2017;14(1):28–41. doi: 10.1071/SH16141.
13. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–1325. doi: 10.1002/hep.21178.
14. Falade-Nwulia O., Suarez-Cuervo C., Nelson D.R., Fried M.W., Segal J.B., Sulkowski M.S. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–648. doi: 10.7326/M16-2575.
15. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>.
16. McGlynn E.A., Adams J.L., Kramer J., Sahota A.K., Silverberg M.J., Shenkman E., Nelson D.R. Assessing the Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e194765. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4765.
17. Asselah T., Lee S.S., Yao B.B., Nguyen T., Wong F., Mahomed A. et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multi-centre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(1):45–51. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30341-8.
18. Flamm S., Mutimer D., Asatryan A., Wang S., Rockstroh J., Horsmans Y. et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. *J Viral Hepat*. 2019;26(3):337–349. doi: 10.1111/jvh.13038.
19. Foster G.R., Dore G.J., Wang S., Grebely J., Sherman K.E., Baumgarten A. et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend*. 2019;194:487–494. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
20. Isakov V., Chulanov V., Abdurakhmanov D., Burnevich E., Nurmukhametova E., Kozhevnikova G. et al. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of HCV: excellent results from a phase-3, open-label study in Russia and Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(2):131–139. doi: 10.1080/23744235.2018.1535186.
21. Wei L., Lim S.G., Xie Q., Vän K.N., Piratvisuth T., Huang Y. et al. Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):127–134. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30343-1.
22. Berg T., Naumann U., Stoehr A., Sick C., John C., Teuber G. et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(8):1052–1059. doi: 10.1111/apt.15222.
23. D'Ambrosio R., Pasulo L., Puoti M., Vinci M., Schiavini M., Lazzaroni S. et al. NAVIGATORE-Lombardia Study Group. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2019;70(3):379–387. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.011.
24. Wu D.B., Jiang W., Wang Y.H., Chen B., Wang M.L., Tao Y.C. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotype 6 in Southwest China: Real-world experience of a retrospective study. *J Viral Hepat*. 2019;26(3):316–322. doi: 10.1111/jvh.13033.
25. Louie K.S., St Laurent S., Forssen U.M., Mundy L.M., Pimenta J.M. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population
26. Jacobson I.M., Lawitz E., Gane E.J., Willems B.E., Ruane P.J., Nahass R.G. et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients with Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113–122. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.047.
27. Mangia A., Milligan S., Khalili M., Fagioli S., Shafran S.D., Carrat F. et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver Int*. 2020. doi: 10.1111/liv.14537.
28. Wedemeyer H., Craxí A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., Roberts S.K. et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2017;24(11):936–943. doi: 10.1111/jvh.12722.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2020;(15):72–77
 Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Гастроэнтерологи рассказали о «слабом» месте самой топовой суперкаши

Так повелось, что гречневая каша признана многими из нас царицей каш. Для одних, гречневая каша – залог здоровья, для других – просто вкусный продукт. Ценность гречневой каши возрастает в разы, если вспомнить, что в данном продукте содержится большое количество микроэлементов и витаминов группы В. Но так ли всё хорошо с данным суперфудом? Ответ на данный вопрос дали гастроэнтерологи, сообщает портал LIVE24.

«Понимание того, как из продукта добываются питательные вещества, раскрывает его особенную пользу для организма. Так же как из многих других каш, из гречневой каши извлечь питательные соединения достаточно проблематично. Кроме того, что организм человека должен получить белок из гречневой крупы, ему нужно его ещё переработать. Известно, что протеин растительного происхождения сложнее усваивается человеческим организмом. Также подсчитано, что количество аминокислот в данном продукте не является оптимальным, что снижает их актуальность использования», – поделились гастроэнтерологи.

С точки зрения диетологов, пищевая ценность гречневой каши будет значительно снижена, если употреблять её в сладком варианте. К тому же, все другие каши, по их мнению, и вовсе – бесполезны. Хотя, из данной ситуации выход всё же есть: просто в кашу нужно добавить кокосовые сливки, семена, орехи. Улучшат свойства каши добавление к ней рыбы, мяса или яичного белка. Все эти компоненты могут в разы увеличить пользу любой каши.



Экстракт из крапивы бархатистой подавляет диарею и вызванные аспирином язвы желудка

В недавнем исследовании исследователи из Университета ГИТАМА в Индии изучили терапевтические эффекты крапивы бархатистой. В частности, они изучили его антидиарейную и противоязвенную активность.

Исследования показывают, что в восточных Гатах Индии крапива бархатистая традиционно используется как средство от различных недугов, включая язвы и диарею. *Stachytarpheta urticifolia*, также известная как крапива бархатистая или гремячая – это полудеревянистое многолетнее травянистое растение, принадлежащее к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Оно распространено главным образом в некоторых регионах Азии и Африки.

Известная своими привлекательными голубыми цветами, крапива бархатистая выращивается в садах уже более 200 лет. Согласно исследованиям, крапива бархатистая обладает аллелопатическими свойствами, то есть производит химические вещества, влияющие на рост, выживание и размножение других организмов. Именно эти свойства позволяют растению конкурировать с другими видами растений и даже быть заклеиваемым как инвазивный сорняк. Но некоторые из аллелопатических химических веществ, которые он производит, также обладают биологической активностью, которая способствует лекарственному применению крапивы бархатистой. Исследователи сообщили о своих выводах в статье, опубликованной в Международном журнале зеленой фармации.

Каждый год миллионы людей умирают в странах третьего мира и неиндустриальных странах из-за диареи и язвенной болезни. Диарея является распространенным симптомом серьезных расстройств пищеварения и характеризуется жидким стулом, который возникает три или более раз в течение одного дня. Язвенная болезнь, с другой стороны, относится к открытой язве, которая развивается вдоль слизистой оболочки желудка. Она может быть вызвана инфекцией бактерией *Helicobacter pylori* или длительным приемом лекарственных препаратов, таких как аспирин или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Для своего эксперимента исследователи получили экстракты крапивы бархатистой и использовали их для лечения двух групп крыс, одна из которых страдала от вызванной касторовым маслом диареи, а другая – от вызванной аспирином



3-4 марта
2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ 2021»

Приглашаем вас принять участие в международном конгрессе «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ 2021», который состоится 3-4 марта 2021 г. в онлайн-режиме (прямая трансляция)

Студия для трансляции модераторов и докладов по адресу:
г. Алматы, Атакент Парк отель, ул. Тимирязева, 42.

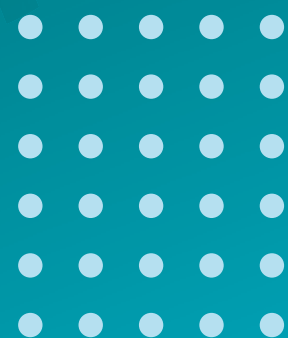
Организаторы конгресса:

Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»

Ожидаемое количество врачей: более 1 000 человек.

Специальности врачей: терапевты, гастроэнтерологи, ВОПы, семейные врачи, гепатологи др.

Все участники конгресса получат сертификат



РЕГИСТРАЦИЯ
на сайте
gastrocongress.online
с 1 февраля 2021 г.



язвы желудка. Основываясь на результатах испытаний на острую токсичность, исследователи сообщили, что лечение экстрактом крапивы бархатистой до 2000 мг/кг не вызывает токсичности. Они также сообщили, что метаноловый экстракт листьев крапивы бархатистой проявляет значительную антидиарейную активность, снижая частоту дефекации крыс, а также массу их фекалий.

Между тем, у крыс с аспирином-индуцированной язвой желудка они обнаружили, что лечение крапивой бархатистой уменьшало повреждения желудочно-кишечного тракта. По сравнению с контролем, обширные поражения у крыс с язвами были ограничены железистыми участками их желудка. Пероральное введение 100 и 200 мг/кг экстракта крапивы бархатистой снижало язвенный индекс животных. Основываясь на этих данных, исследователи пришли к выводу, что крапива бархатистая содержит активные компоненты, которые могут эффективно облегчить диарею и уменьшить язву желудка у экспериментальных крыс.

Диарея и язвенная болезнь могут повлиять на вашу способность выполнять повседневную деятельность. Обычные лекарства, с другой стороны, могут вызвать серьезные побочные эффекты, которые могут усугубить ваши симптомы. Чтобы справиться с диареей и язвами без нежелательных побочных эффектов, попробуйте использовать природные средства. Проконсультируйтесь с практикующим врачом, прежде чем принимать какие-либо добавки, и получите соответствующие инструкции по дозировке.

Ученые: депрессивные состояния могут быть связаны с заболеваниями кишечника

Проведённое исследование экспертами из Великобритании показало, что прежде чем некоторым пациентам был выставлен диагноз болезнь Крона или язвенный колит, многие из них почти на протяжении 9 лет испытывали неприятные и болезненные ощущения в кишечнике, сопровождавшиеся депрессивными расстройствами. Материалы на данную тему опубликовало издание MedicalXpress.

Полученные британскими исследователями результаты показывают, что боль в животе, расстройство стула и даже ректальное кровотечение на протяжении длительного времени могут быть симптомами язвенного колита или болезни Крона, которые относятся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Эксперты полагают, что именно состояние ВЗК может повышать риск развития депрессивных состояний. К таким выводам эксперты из Лондонского университета Святого Георгия (St George's University of London), Имперского колледжа Лондона (Imperial College London), Университетского колледжа Лондона (University College London) и Королевского колледжа Лондона (King's College London) пришли, проанализировав данные около 15 000 пациентов с воспалениями кишечника.

Результаты исследования показали, что наличие вышеперечисленных симптомов повышало риск развития депрессии почти на 40%. «Пока нам не удалось окончательно определить связь между ВЗК и депрессией, однако, по нашему мнению, именно наличие кишечных симптомов, сопровождающихся депрессивным состоянием на протяжении длительного периода может стать причиной развития язвенного колита и болезни Крона», – поделился автор проекта Джонатан Блэквелл.

Соавтор исследования Ричард Поллок так прокомментировал полученные данные: «Не исключено, что к развитию депрессивного состояния приводят постоянные неприятные ощущения в области кишечника. Человек длительное время живёт с этими болями, даже не подозревая, что у него могут развиваться опасные заболевания. Такой фактор не может не отразиться на работе психики. Поэтому врачам крайне важно, обнаружив сочетание симптомов ВЗК и угнетенного состояния пациентов, своевременно их дообследовать, чтобы не пропустить эти серьезные заболевания».

Доброе – каждое утро!

Дульколакс[®] Пико

Мягкое слабительное
средство



ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

при приеме перед сном
оказывает слабительный эффект,
что способствует нормализации
ритма дефекации по утрам.



ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- уменьшает всасывание электролитов и воды;
- усиливает перистальтику кишечника.

0+

Лекарственная форма: капли для приема внутрь 7,5 мг/мл; 15 мл, 30 мл. **Активное вещество:** натрия пикосульфата моногидрат, 7,5 мг.
Показания к применению: запор и состояния, требующие содействия в опорожнении кишечника (атонический запор, регулирование стула (геморрой, проктит, трещины ануса), подготовка к хирургическим операциям, инструментальным и рентгенологическим исследованиям).

Взрослым	10–20 капель (5–10 мг) в сутки
Детям старше 10 лет	10–20 капель (5–10 мг) в сутки
Детям от 4 до 10 лет	5–10 капель (2,5–5 мг) в сутки
Детям младше 4 лет	Рекомендуемая доза составляет 0,25 мг на кг массы тела в сутки

Рекомендуется начинать прием лекарственного средства с минимальной достаточной дозы. Для получения желаемого эффекта доза может быть увеличена до максимально рекомендуемой дозы. Не следует превышать максимально рекомендуемую дозу.

Способ применения: Препарат рекомендуется принимать на ночь, перед сном, для обеспечения опорожнения кишечника на следующее утро.

Побочные действия: Расстройства желудочно-кишечного тракта: Очень часто: диарея. Часто: боль в животе, спазмы в животе, дискомфорт в животе.

Противопоказания: Илеус или кишечная непроходимость; тяжелые лихорадочные состояния с сильными абдоминальными болями (например, аппендицит), связанные с возможной тошнотой и рвотой; острые воспалительные заболевания кишечника; тяжелое обезвоживание; гиперчувствительность к натрия пикосульфату или другим компонентам препарата; наследственная непереносимость фруктозы и галактозы.

Особые указания: Не рекомендуется применение у детей без предварительной консультации врача. Во время беременности следует назначать с осторожностью и под медицинским наблюдением. Может применяться во время грудного вскармливания.

Условия отпуска из аптек: Без рецепта.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан», Республика Казахстан, 050013, Алматы, пр-т Н. Назарбаева, 187Б, телефон: +7 (727) 244 50 96, факс: +7 (727) 258 25 96, e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com; quality.info@sanofi.com.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
PK-ЛС-5N:011189 от 30.11.2016 г., без ограничения срока действия.

Названы продукты и лекарства, помогающие снизить риск развития рака кишечника

Рак кишечника, или колоректальный рак, назван одной из самых распространенных и смертельных злокачественных опухолей во многих странах мира. Однако его медленное развитие предоставляет много возможностей для вмешательства и предотвращения смерти. Чтобы узнать больше об этой проблеме, группа ученых, расположенных во Франции, Нидерландах и Канаде, проанализировала имеющиеся в настоящее время данные. Они обнаружили, что некоторые продукты питания и лекарства могут помочь предотвратить колоректальный рак.

Скрининг, который приводит к раннему выявлению, является одним из важных способов спасения жизней. Здоровый образ жизни также может помочь предотвратить развитие аномальных клеток в первую очередь. Кроме того, некоторые лекарства и добавки могут играть важную профилактическую роль.



Что может снизить ваш риск?

По словам Эмбер Ингрэм, зарегистрированного диетолога в Медицинском центре Wexner Университета штата Огайо, обзор показал, что такие лекарства, как аспирин в низких дозах и НПВП (класс лекарств, к которым относится аспирин), были связаны со снижением риска. Пищевые факторы, которые были связаны с уменьшением риска, включали магний, фолиевую кислоту, молочные продукты, клетчатку, сою, фрукты и овощи. Таким образом, для людей со средним риском эти лекарства, питательные вещества или продукты могут потенциально защитить от колоректального рака.

Продукты питания и лекарства, которые могут увеличить риск рака кишечника.

Ингрэм объяснила, что мясо и алкоголь являются факторами, которые действительно увеличивают риск развития колоректального рака. В частности, высокое

потребление красного мяса и обработанного мяса было связано с дополнительным риском. На самом деле, каждые дополнительные 100 граммов потребляемого мяса в день увеличивали риск на 10-30 процентов. Что касается алкоголя, то, по словам Ингрэм исследователи наблюдали увеличение риска даже при одном-двух напитках в день. Перлман отметила, что уровень риска как от мяса, так и от алкоголя увеличивается по мере увеличения уровня потребления. Кроме того, мужчины, по видимому, подвергаются более высокому риску, чем женщины, когда дело доходит до алкоголя.

“Выбор образа жизни может сыграть важную роль в профилактике рака, – сказала Ингрэм, – На самом деле, около трети распространенного рака в Соединенных Штатах... можно было бы предотвратить с помощью изменений образа жизни, таких как здоровый вес тела, более здоровое питание и большая физическая активность”.

Американский институт исследований рака рекомендует следующие меры для снижения риска его развития: поддерживать умеренный вес тела, больше двигаться и меньше сидеть, повышать физическую активность (не менее 30 минут в день). Употреблять продукты, богатые цельными злаками, овощами, фруктами и бобами, ограничить употребление фастфуд и переработанных продуктов, ограничить потребление красного и обработанного мяса, съесть не более 18 унций красного мяса в неделю. Ограничить потребление подслащенных напитков, заменив их на чистую воду. Практически исключить потребление алкоголя, ограничив употребление одним или двумя случайными напитками в день. Отдать предпочтение здоровой, сбалансированной диете вместо приема пищевых добавок.

Если у вас есть опасения, что вам не хватает питательных веществ, поговорите со своим врачом или диетологом о том, какие добавки они рекомендуют. Перлман сказала, что признаки и симптомы колоректального рака могут включать непреднамеренную потерю веса, изменение привычек кишечника или калибра стула (например, тягучий, тонкий стул), ректальное кровотечение или боль в животе. Однако она объяснила, что цель состоит в том, чтобы быть проактивным и находить потенциальные проблемы до того, как они вызовут симптомы.

“Часто появление симптомов свидетельствует о далеко зашедшем процессе, когда помощь пациенту не может быть оказана в полной мере. В данном случае болезнь может распространиться далеко за пределы кишечника”, – сказала Перлман.

“Сроки проведения скрининга и эпиднадзора – будь то анализ крови, анализ кала, визуализация или колоноскопия – зависят от этих базовых характеристик и будут варьироваться от человека к человеку. Не стоит забывать, что своевременно выявленные признаки колоректального рака могут быть полностью устранены, сохранив здоровье и жизнь пациента”, – добавила эксперт.

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

С ЗАБОТОЙ О ВАШЕЙ ПЕЧЕНИ!

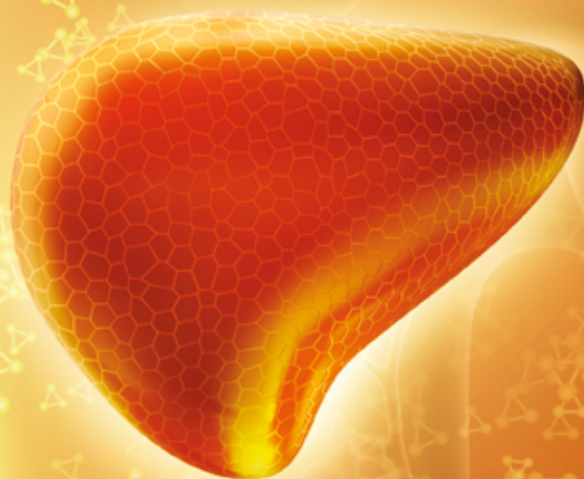
ПОМОГАЕТ:



ВОССТАНАВЛИВАТЬ



ЗАЩИЩАТЬ



Состав: Одна капсула содержит активное вещество: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил)-холина, 300,0 мг.

Показания к применению: Эссенциале® форте Н, являясь лекарственным препаратом растительного происхождения, предназначен для лечения заболеваний печени и применяется для улучшения симптомов, таких как отсутствие аппетита или ощущение тяжести в правом подреберье у пациентов с поражением печени при гепатитах или вследствие употребления продуктов питания вредных для здоровья.

Способ применения и дозы: Эссенциале® форте Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг). Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов). Максимальная суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов). Эссенциале® форте Н нужно принимать, не разжевывая, вместе с пищей, запивая достаточным количеством воды (например, стаканом воды). Продолжительность приема препарата не менее 3 месяцев. При необходимости срок лечения продлевается.

Побочные действия: иногда – боли в желудке, легкое послабление стула, редко – диарея, очень редко – аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы, частота неизвестна – зуд.

Противопоказания: пациенты с известной гиперчувствительностью к соясодержащим препаратам и/или другим компонентам препарата

Особые указания: Применение в педиатрии: Так как специальные исследования Эссенциале® форте Н не проводились, данный препарат нельзя применять у детей младше 12 лет. Беременность и период лактации: Эссенциале® форте Н не рекомендуется принимать во время беременности и кормления грудью.



Условия отпуска из аптек: Без рецепта

Производитель

А. Наттерманн и Сие. ГмбХ, Германия
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, г. Алматы,
пр. Н. Назарбаева, 187 Б
телефон: +7(727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com;
quality.info@sanofi.com

**Перед применением ознакомьтесь с инструкцией
Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

РК-ЛС-5№016211 от 18.12.2019 г. без ограничения срока действия