

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Гастроэзофагеальная
рефлюксная болезнь.
Рекомендации
международной
экспертной группы
по гастроэнтерологии.

Роль человеческого
альбумина в ведении
пациентов с циррозом
печени

Сочетание функциональных
заболеваний органов
пищеварения

Современные подходы
к курации больных
с ожирением

Патогенез алкогольной
болезни печени:
современные
представления



№ 8 (151), 2021

Гастроэнтерология
Гепатология



ИНГИБИТОР ПРОТОННОГО НАСОСА

ПАНТАП®40

Пантопразол

Показания к применению:

- рефлюкс-эзофагит
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- эрадикация с *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными препаратами
- синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической желудочной гиперсекрецией



PK-ЛС-5№014805, от 14.07.2016г. Без ограничения срока действия

Способ применения и дозы:

Кишечнорастворимые таблетки ПАНТАП®40 не следует жевать или раскусывать; они должны проглатываться целиком и запиваться достаточным количеством жидкости. Прием препарата необходимо осуществлять перед едой. Симптоматическое улучшение у больных может начинаться приблизительно через один день лечения ПАНТАП®40, но может потребоваться 7 дней для достижения полного исчезновения симптомов. **Рефлюкс-эзофагит:** взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таблетке в день, при необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток в день. Рекомендуемый курс лечения 4 недели, при необходимости лечение можно продлить еще до 4-х недель. **Взрослым:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Рекомендованная пероральная доза препарата 40 мг один раз в день, при неэффективности можно назначать по 80 мг в сутки. Курс лечения 2 недели при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в некоторых случаях в течение следующих 2 недель терапии; 4 недели при обострении язвенной болезни желудка, в некоторых случаях в течение следующих 4 недель терапии. Рекомендуемая доза при противорецидивном лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки – по 20 мг в сутки.

Эрадикация *Helicobacter pylori*: рекомендованы следующие комбинации:

1. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки.
2. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола) кларитромицин по 250 - 500 мг 2 раза в сутки.
3. ПАНТАП®40 по 40 мг 2 раза в сутки амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола).

В случае комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*, вторая таб-летка должна быть употреблена за 1 час до вечернего приема пищи. Комбинированная терапия проводится в течение 7 дней и может быть продолжена еще 7 дней (общая продолжительность лечения до 2 недель). Дальнейшее лечение возможно после рассмотрения рекомендаций по до-зированию препарата при язве двенадцатиперстной кишки и желудка. При монотерапии ПАНТАП®40 у пациентов с отрицательным результатом на *H. pylori* могут быть использованы следующие дозировки. Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической желудочной гиперсекрецией. Лечение начинают с 80 мг в сутки. При необходимости в дальнейшем дозу можно титровать, повышая или снижая, в зависимости от показателей желудочной секреции. Дозы, превышающие 80 мг в сутки, необходимо распределить на два приема. Возможно временное повышение дозы свыше 160 мг, но только на период адекватного контроля желудочной секреции. Курс лечения не ограничен, и зависит от клинической необходимости. **Особые группы пациентов:** у пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза препарата не должна превышать 20 мг. Не следует применять ПАН-ТАП®40 в комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени. Коррекции дозы не требуется пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек.

Побочные действия:

Не часто: головокружение, головная боль, вздутие живота, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запор, абдоминальная боль и дискомфорт, кожная сыпь, зуд, экзантема, астения, утомляемость и недомогание, повышение активности почечных ферментов (трансаминаз), нарушение сна.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к любому составляющему компоненту препарата, другим замещенным бензимидазолам, совместное применение пантопрозола с атазанавиром, беременность и период лактации.

Лекарственные взаимодействия:

Следует обратить внимание на одновременный прием с препаратами, вса-сывание которых является pH-зависимым, например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, эрлотиниб, в том числе с препаратами, назначавшимися незадолго до курса лечения ПАНТАП®40, ввиду изменения абсорбции данных препаратов. Одновременный прием ПАНТАП®40 и атазанавира значительно снижает эффективность последнего. При совместном применении фенпрокумона или варфарина, было отмечено несколько единичных случаев изменения Международного нормализационного отношения (МНО или INR). Поэтому для больных, проходящих лечение кумариновыми антикоагулянтами (например, фенпрокумоном или варфарином), рекомендуется следить за протромбиновым временем/МНО после начала, окончания или во время нерегулярного применения ПАНТАП®40. ПАНТАП®40 обладает низким потенциалом взаимодействия с системой цитохрома P450. Поэтому риск побочных реакций, вызванных взаимодействием ПАНТАП®40 с другими препаратами, метаболизирующимся системой цитохром P450, может считаться минимальным. Специальные исследования не выявили клинически значимого взаимодействия ПАНТАП®40 с кофеином, карба-мазепином, диазепамом, этанолом, диклофенаком, глибенкламидом, напроксеном, метопрололом, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, оральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел и этинилэстрадиол. При одновременном приеме с антибиотиками, такими как кларитромицин и амоксициллин; с метронидазолом, взаимодействия не выявлено. Взаимодействия с антацидами при одновременном приеме не выявлено.

Особые указания:

Применение в педиатрии: из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется применение препарата ПАНТАП®40 у детей младше 12 лет при рефлюкс-эзофагите. Данных о применении препарата ПАНТАП®40 у детей и подростков до 18 лет при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикации *Helicobacter pylori* и синдроме Золлингера-Эллисона не имеется. **Беременность и лактация:** адекватных данных об использовании пантопрозола при беременности нет. Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности препарата. Потенциальный риск для человека неизвестен. ПАНТАП®40 не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацией на период лечения препаратом прекращают. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.



ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

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

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

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
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. Тебеннова 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

№ 8 (151), 2021

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые читатели!

Этот выпуск посвящен гастроэнтерологии и гепатологии, где подробно рассмотрены вопросы лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цирроз печени и многие другие. В традиционной рубрике «Клинические рекомендации», которая открывает журнал, представлены Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей.

В рубрике «Обзоры» вашему вниманию представлена статья о роли высококонцентрированного человеческого альбумина в патогенезе цирроза печени и принципы его применения при декомпенсации заболевания.

Для практических врачей также несомненный интерес вызовут статьи: «Современные подходы к курации больных с ожирением», «Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди».

В Клубе гепатологов обсуждаются новые возможности лечения заболеваний печени. Заболевания печени в обозримом будущем останутся значимой клинической проблемой. Бремя заболеваний печени в современном мире является значительным и имеет тенденцию к увеличению. Патология печени занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. Это становится основанием для более внимательного отношения к данной проблеме. В связи с этим необходима активизация усилий по разработке методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

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

Продолжается годовая подписка на журнал, информацию вы найдете на сайте www.chil.kz

Желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. <i>В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.О. Шульпекова, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин</i>	6
Сравнительная эффективность альверина цитрата и мебеверина при использовании для терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у взрослых. <i>О. Данне, Д. Пospaи, М. Мигнон</i>	22
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации международной экспертной группы по гастроэнтерологии	33

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. <i>Т.В. Бидеева, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев</i>	36
Эффективность современных ингибиторов протонной помпы при поражении ЖКТ в условиях инфекции COVID-19. <i>В.В. Скворцов, д.м.н., У.А. Халилова</i>	42

ОБЗОРЫ

Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. <i>М.В. Маевская, М.С. Жаркова</i>	48
--	----

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Современная стратегия лечения кислотозависимых заболеваний: фокус на пантопрозол. <i>Г.Г. Бедельбаева, Б.Б. Камалова, Е.Б. Ужегова, Б. Ердаш</i>	56
Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения. <i>Ю.О. Шульпекова, В.Ю. Русяев, Д.А. Шептулин, Н.В. Шульпекова</i>	63
Жировая болезнь печени. Современный патогенетический подход к терапии. <i>В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панферов</i>	70

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные подходы к курации больных с ожирением. <i>В.А. Ахмедов, А.С. Гудим</i>	80
Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. <i>Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, А.В. Каграманова</i>	85

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ. НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. <i>В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, Е.В. Онучина, И.Л. Петрунько, О.С. Ржавичева, А.В. Гилюк, Е.В. Белобородова, О.Г. Беззаботнова, И.И. Барон, Е.А. Платонова</i>	90
Применение препарата «Фортификат Форте» в комплексной терапии хронических диффузных заболеваний печени. <i>Е.А. Славко, Г.А. Исмаилова</i>	95
Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления. <i>И.Г. Бакулин, Н.В. Шаликиани</i>	100
Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени. <i>Н.Н. Силивончик, Е.И. Адаменко, Л.С. Богуш</i>	109

НОВОСТИ	120
----------------------	-----

УРСОСАН® ФОРТЕ



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



Международное непатентованное название Урсодезоксихолливая кислота

Лекарственная форма Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Показания к применению

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

Детская популяция

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

Способ применения и дозы

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

Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза препарата составляет 10 мг/кг (до 12-15 мг/кг). Суточную дозу препарата принимают однократно на ночь. Курс лечения от 6 до 24 месяцев в зависимости от размера и состава желчных камней. Рекомендуется проводить последующую холцистограмму или УЗИ с интервалом в 6 месяцев до исчезновения желчных камней и следует проверять, не возникли ли калькулезные камни.

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

Для профилактики повторного холелитиаза после холцистограммы назначают по 250 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев.

Симптоматическое лечение первичного билиарного холангита (ПБХ)

Суточная доза зависит от массы тела и колеблется от 1 1/2 до 3 1/2 таблетки (14 и 2 мг УДХК на 1 кг массы тела).

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

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

В случае ухудшения клинических симптомов в начале лечения (усиление зуд) лечение следует продолжить, принимая по 1/2 таблетки УРСОСАН® ФОРТЕ ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (увеличивая суточную дозу ежедневно на 1/2 таблетки) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Детская популяция (6-18 лет)

Гепатобилиарное нарушение при кистозном фиброзе (муковисцидозе)

Дети с кистозным фиброзом в возрасте от 6 до 18 лет: 20 мг/кг/день в 2-3 разделенных дозах, с дальнейшим увеличением дозы до 30 мг/кг/день при необходимости.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к желчным кислотам или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков
- непроходимость желчных протоков (непроходимость общего желчного протока или пузырного желчного протока)
- частые приступы желчных колик
- рентгеноконтрастные обызвествленные желчные камни
- нарушения сократительной способности желчного пузыря
- детский возраст до 6 лет

Детская популяция

• портальная гипертензия, не приведшая к успешному результату, или если не был восстановлен достаточный проток желчи у детей с атрезией желчных протоков

Побочные действия

Со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне лечения таблетками УРСОСАН® ФОРТЕ часто наблюдались диарея или газоподобный стул.

Лекарственные взаимодействия

УРСОСАН® ФОРТЕ не следует назначать одновременно с холестерамином, холестиполом или витаминными, содержащими гидроксид алюминия или/и смектит (оксид алюминия), поскольку эти препараты могут снижать всасывание и эффективность. Принимать данные препараты следует не раньше, чем за 2 часа до, или же 2 часа после приема таблеток УРСОСАН® ФОРТЕ. Прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки может повлиять на всасывание циклоспорина из кишечника, что требует проведения мониторинга концентрации циклоспорина в плазме крови, а при необходимости – коррекции его режима дозирования.

В отдельных случаях прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблеток может снижать всасываемость ципрофлоксацина. Одновременное использование УРСОСАН® ФОРТЕ (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило в легкой степени к повышенному уровню присутствия розувастатина в плазме. Клиническая релевантность этого взаимодействия, в том числе и в отношении других статинов, неизвестна.

Есть данные о том, что УДХК снижает пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) антагониста кальция нитрендипина, что требует проведения мониторинга концентрации нитрендипина. Не исключается необходимость увеличения дозы нитрендипина. Имеются данные о том, что взаимодействие УДХК и дилсона приводит к снижению эффекта последнего.

Эти наблюдения, могут свидетельствовать о потенциале УДХК к ингибированию цитохромных ферментов P450 3A. Однако, индукция не наблюдалась в ходе тщательного исследования взаимодействия УДХК с будесонидом, известным как цитохромный субстрат P450 3A. Некоторые лекарственные препараты, такие как эстрогены, прогестины (пероральные контрацептивы), неомицин, клофибрат, мо-

гут увеличивать холелитиаз, оказывая тем самым противоположный эффект способности урсодезоксихоллиевой кислоты растворять холестериновые желчные конкременты.

Особые указания

Беременность и период лактации

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

Рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции, или с низким содержанием эстрогенов. У пациенток, принимающих УРСОСАН® ФОРТЕ в таблетках 500 мг в целях растворения желчных камней следует использовать негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные противозачаточные средства могут способствовать образованию камней. Возможность беременности, должна быть исключена до начала лечения. Согласно нескольким подтвержденным случаям, концентрация урсодезоксихоллиевой кислоты в молоке кормящих женщин невелика; возникновение нежелательных реакций у детей на фоне кормления грудью маловероятно.

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

Не влияет.

Условия отпуска из аптеки По рецепту

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

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

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»
050070 г. Алматы, улица А.Аскарова 21/1, кп 1А
тел.: 8 (727) 260-89-36
E-mail: sekretar@prommed.kz

PK-ЛС-5N023567

от 3 января 2019,

срок действия до 03.01.2024

PRO.MED.CS
Praha a.s.

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

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Ю.О. Шульпекова¹, Е.К. Баранская¹,
А.В. Охлобыстин¹, А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹, А.А. Шептулин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с рекомендациями по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей.

Основные положения. Выделяют дискинезию (функциональное расстройство, дисфункцию) желчного пузыря и дискинезию сфинктера Одди, которые с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики и висцеральной чувствительности. Патогенез этих расстройств недостаточно ясен. Развитие дисфункции сфинктера Одди связывают с перенесенной холецистэктомией. Большое значение в патогенезе нарушений сократимости придают повышенной литогенности с вторичной активацией циклооксигеназы-2 в тканях желчных путей и вторичным нарушением сократимости; возможно, также играет роль изменение качественного состава желчных кислот. Диагностика дискинезий желчевыводящих путей подразумевает, во-первых, тщательный анализ характера боли и проверку ее на соответствие критериям билиарной боли; во-вторых, проведение исследований, позволяющих с уверенностью исключить органическую патологию желчных путей. Диагноз дисфункции того или иного типа устанавливают по соответствию наблюдающихся симптомов предложенным критериям. **Заключение.** Патогенез дискинезий желчных путей изучен недостаточно. При возникновении у пациента приступов билиарной боли (в соответствии с приведенными критериями) и отсутствии данных, свидетельствующих о наличии органической патологии, следует заподозрить дискинезию желчевыводящих путей. Для того чтобы с уверенностью исключить органические заболевания, используют надежные современные принципы визуализации желчных путей. Принципы лечения включают коррекцию питания и образа жизни, применение спазмолитиков и методов воздействия, влияющих на состояние нервной системы, в отдельных случаях рассматривают вопрос о выполнении папиллосфинктеротомии.

Ключевые слова: дискинезия желчного пузыря, дискинезия сфинктера Одди, спазмолитики, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос. журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):63-80

Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², Yu.O. Shulpekova¹, Ye.K. Baranskaya¹, A.V. Okhlobystin¹, A.S. Trukhmanov¹, T.L. Lapina¹, A.A. Sheptulin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim of publication. To present the guidelines on diagnostics and treatment of biliary dyskinesia to practical doctors.

Summary. The gallbladder dyskinesia and sphincter of Oddi dyskinesia are defined as the diseases of functional origin caused by motility and visceral sensitivity disorders. The pathogenesis of these disorders is not completely understood. Development of sphincter of Oddi dysfunction is related to previous cholecystectomy. Contractility disorders along with increased lithogenicity followed by cyclooxygenase-2 overactivation in biliary tract tissue play significant pathogenic role; putative change in bile acid composition may be involved as well. Diagnosis of biliary dyskinesia requires first the careful analysis of pattern of pain and compliance of symptoms to biliary pain criteria; second, instrumental tests that exclude organic origin of biliary disease. Estimation of the type of biliary dysfunction is established on compliance of the detected symptoms to proposed criteria.

Conclusion. Biliary dyskinesia pathogenesis is not studied well. Development of attacks of biliary pain (according to established criteria) and lack of organic disorders evidence, may help to suspect the presence of biliary dyskinesia. To exclude organic biliary diseases with confidence, informative modern diagnostic tests of biliary tract visualization should be applied.

Therapeutic approach should include correction of diet and lifestyle modification, administration of antispasmodic medications and agents modulating the state of nervous system, in selected cases the option of papillosphincterotomy should be considered.

Key words: *gallbladder dyskinesia, sphincter of Oddi dyskinesia, antispasmodics, ursodeoxycholic acid.*

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2018; 28(3):63-80

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

1. Термины и определения

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, развивающиеся вследствие нарушений моторики и висцеральной чувствительности.

СО расположен в терминальном отделе общего желчного протока (билиарная порция) и терминальной части главного панкреатического протока (панкреатическая порция), участвует в формировании большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) и регулирует поступление желчи и панкреатического секрета в ее просвет.

2. Краткая информация

2.1. Определение

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) – заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики (развитие преходящей функциональной обструкции) и повышением висцеральной чувствительности.

Выделяют дискинезию ЖП и дискинезию СО. Следует подчеркнуть, что понятия «гипертоническая дискинезия ЖП» и «гипотоническая дискинезия ЖП» в настоящее время не выделяют.

Основным проявлением дискинезии ЖП и СО служат приступы билиарной боли в отсутствие явного органического поражения желчных путей. Диагноз дискинезии СО считается правомочным устанавливать пациентам, перенесшим холецистэктомию (ХЭ). Возможность развития дисфункции СО при сохраненном ЖП остается предметом дискуссий.

2.2. Этиология и патогенез

Понятие «дискинезии желчных путей» стало оформляться в первой половине XX века, и в мировой литературе не были представлены единые критерии диагностики и универсальной классификации этой патологии. С появлением современных методов визуализации и функциональной диагностики, а также проведением научных исследований на молекулярном уровне знания о патогенезе и типах дискинезий (дисфункций) желчных путей заметно расширились. Согласно современным представлениям, их развитие связано с нарушением координированной перистальтики билиарных путей на различных уровнях и появлением преходящей функциональной обструкции (по сути – спазма), а также с повышением висцеральной чувствительности.

Получены косвенные данные о развитии преходящей функциональной обструкции в области шейки ЖП при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения ЖП оказывается недостаточным, изменяется также динамика сокращения; уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникать болевые ощущения.

Развитие дискинезии СО у пациентов, перенесших ХЭ, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и СО. При ХЭ возможно повреждение невральных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на СО подавлено. В образцах ткани папиллярной зоны СО более чем у половины больных обнаружены микроскопические признаки воспаления, холестероза, мышечной гипертрофии, фиброза и аденомиоза. В экспериментах на животных после ХЭ выявлены изменения продольных и циркулярных сокращений конечной части общего желчного протока, что предрасполагает к развитию функциональной обструкции. Патологический спазм СО вызывает преходящую обструкцию желчного или панкреатического протока, появление боли и повышение активности печеночных или панкреатических ферментов в крови.

Многие детали патогенеза дискинезии СО неясны, что обусловлено в том числе недостаточной изученностью физиологии сфинктеров. Циркулярные мышечные волокна СО тесно связаны с мышечным слоем ДПК, вероятно, поэтому функциональные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут встречаться в сочетании.

Немаловажную роль в развитии дискинезий ЖП и СО отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от холецистокининового рецептора (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического воспаления. Высокую распространенность дискинезий желчных путей в современном мире отчасти можно объяснить «эпидемией» ожирения и ассоциированной с ним склонностью к образованию литогенной желчи и развитию воспалительной реакции.

Субклиническое воспаление в мышечном и эпителиальном слоях желчных путей сопровождается повышенной экспрессией циклооксигеназы, NO-синтазы и

активацией перекисного окисления. В этих условиях нарушается реакция миоцитов на холецистокинин и, возможно, на другие регуляторы – секретин, мотилин, вазоинтестинальный пептид, тахикинины, гамма-аминомасляную кислоту, оксид азота, эстрогены. У многих пациентов с дисфункцией желчных путей отмечается нарушение моторики антрального отдела желудка по типу функциональной обструкции и даже гастропареза, расстройства мигрирующего моторного комплекса. Дискинезии желчных путей могут сопутствовать функциональная диспепсия и гиперчувствительность ДПК к растяжению. Растяжение ДПК баллончиком воспроизводит симптомы функциональных билиарных расстройств, и нельзя исключить, что в основе возникновения симптомов лежит гиперчувствительность не только желчных путей, но и ДПК.

В роли возможного пускового фактора в развитии дискинезий предположительно могут выступать перенесенные инфекции и паразитозы.

Определенное значение в повышении литогенного потенциала желчи и развитии дискинезий желчных путей придает недостаточной конъюгации желчных кислот с таурином и глицином, что в норме происходит в просвете ЖП.

Поскольку в происхождении дискинезии важную роль играет образование литогенной желчи, есть мнение, что это состояние может предрасполагать к развитию желчнокаменной болезни (ЖКБ) и билиарного панкреатита.

Как и при развитии других функциональных заболеваний органов пищеварения, в формировании дисфункции желчных путей определенную роль играют генетические и психогенные факторы. При психологическом тестировании пациентов выявляют повышенный уровень соматизации, депрессии, тревоги, склонность к обсессивно-компульсивному поведению.

2.3. Эпидемиология

Дискинезии желчных путей диагностируют у 10–20 % пациентов, чаще у женщин. Более высокую заболеваемость женщин можно объяснить влиянием эстрогенов на литогенный потенциал желчи и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью. Статистика заболеваемости весьма вариабельна, что во многом связано с применяемыми диагностическими критериями. Во многих случаях четкие критерии не применяют и диагноз основывается на субъективном мнении врача. При этом есть вероятность ошибочной интерпретации симптоматики заболеваний желудка и кишечника как проявлений дискинезии желчных путей.

В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище

и недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования литогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а отчасти также появлением высокоточных методов обследования. По материалам Минздрава РФ, в период 2010–2011 г. общая распространенность болезней желчевыводящих путей среди взрослого населения России составила 1800 на 100 000 населения, а частота выявления новых случаев – 260 на 100 000. С учетом того, что ЖКБ и дискинезия – наиболее распространенные заболевания желчных путей, а частота диагностики дискинезий примерно в 2 раза превышает таковую ЖКБ, то их распространенность среди взрослого населения России можно приблизительно оценить, как 1000 на 100 000 населения. Однако, согласно данным, приведенным в отдельных публикациях, распространенность билиарных дискинезий может достигать 10–15 %.

Нарушения функции СО, свойственные пациентам, у которых удален ЖП, выявляют после ХЭ по поводу ЖКБ на основании результатов манометрии у трети обследуемых, однако клинически они проявляются у 1–5 %. Исходя из средней частоты проведения ХЭ 1 на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции СО ориентировочно может составлять 7–10 на 100 000 населения в год. Таким образом, дисфункцию СО можно рассматривать как одну из основных причин возникновения билиарной боли у пациентов, у которых удален ЖП.

Дисфункция СО развивается преимущественно у женщин (более 75 %), что, возможно, обусловлено влиянием эстрогенов на функцию сфинктера. Пик заболеваемости приходится на средний возраст. Нередко таким больным устанавливают обобщенный диагноз «постхолецистэктомический синдром». При формулировке диагноза необходимо расшифровать это понятие и уточнить, что в основе лежит нарушение функции (дискинезия) СО. Еще один возможный диагноз, за которым может «скрываться» дисфункция СО, – «идиопатический рецидивирующий панкреатит». Возможность развития дисфункции СО у лиц с сохраненным ЖП пока не доказана.

Половые различия в частоте развития дисфункции ЖП менее отчетливые. В течение продолжительного времени строгих диагностических критериев дисфункции ЖП не существовало, поэтому статистика может быть недостаточно полной. Иногда таким пациентам устанавливают не совсем корректный диагноз «хронический бескаменный холецистит».

2.4. Кодирование по МКБ-10

- K82.8.0 – Дискинезия желчного пузыря и желчных путей
- K83.4 – Спазм сфинктера Одди
- K91.5 – Постхолецистэктомический синдром
- K82.8 – Другие уточненные болезни желчного пузыря
- K83.8 – Другие уточненные болезни желчевыводящих путей
- K87.0 – Поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках
- R10.1 – Боли, локализованные в верхней части живота.

2.5. Классификация

В вопросах классификации и диагностики дискинезии ЖП и желчных путей до сих пор существуют расхождения. В последнее время это понятие становится все более оформленным и унифицированным, чему способствует накопление мирового научного опыта и работа международных экспертных советов, в частности совершенствование Римских критериев диагностики функциональных расстройств.

Согласно традициям медицины прошлых десятилетий, было принято выделять гипокинетический и гиперкинетический варианты дискинезии ЖП и дискинезию желчных путей, а также указывать их первичное или вторичное происхождение. Первичную дисфункцию относили к функциональной патологии. Вторичную дисфункцию связывали с органическими заболеваниями соседних органов – печени, поджелудочной железы, ДПК, а также системной патологией, мио- и нейропатией и объясняли нарушением местных рефлексов и выработки энтерогормонов. В современном понимании именно первичная дискинезия отвечает Римским критериям диагностики функциональных заболеваний.

Проявление дискинезии желчных путей у пациентов, перенесших ХЭ (независимо от показаний к операции), традиционно связывали с нарушением функции СО. Для обозначения типа дисфункции СО в течение последних трех десятилетий применяли Милуокскую классификацию, в основу создания которой были положены работы W.J. Hogan и J.E. Geenen. Согласно этой классификации, выделяли билиарный и панкреатический типы дисфункции СО. По тяжести

поражения сфинктера различали дисфункцию I типа (которая фактически соответствовала стенозу, а не дискинезии и сопровождалась значительными, хотя и преходящими, нарушениями оттока желчи/панкреатического секрета с признаками повреждения печени/поджелудочной железы), II типа (дискинезия с элементами стенозирования, при которой наблюдались преходящее расширение протоковой системы и/или лабораторные признаки повреждения органов) и III типа («чистая» дискинезия, проявляющаяся приступами боли в отсутствие изменений согласно результатам лабораторных исследований и визуализации) (табл. 1 и 2).

Таким образом, в Милуокской классификации стенозические изменения и дискинезия СО были объединены общим термином «дисфункция СО». С современных позиций это представляется не совсем практичным, поскольку в настоящее время понятие «дисфункция» применяют для обозначения расстройств, при которых явные органические изменения отсутствуют.

В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования EPISOD (Evaluating Predictors and Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction), в котором показано, что у пациентов, у которых выявлены диагностические критерии дисфункции СО III типа, папиллосфинктеротомия не приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов по сравнению с ложным вмешательством. Из этого можно сделать вывод об отсутствии нарушения проходимости (спазма) СО и соответственно его дискинезии у таких больных.

Таблица 1. Милуокская классификация дисфункции билиарной порции СО (2012 г.)

Тип дисфункции	Отклонения показателей печеночных тестов: активность АлАТ, АсАТ $\geq 1,1$ нормы по крайней мере в двух эпизодах	Диаметр общего желчного протока >10 мм согласно результатам УЗИ или холангиографии	Увеличение времени эвакуации контрастного вещества при ЭРХПГ >45 мм в положении супинации
I	+	+	+
II	Один или два признака из перечисленных		
III			

Условные обозначения. АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Таблица 2. Милуокская классификация дисфункции панкреатической порции СО (2012 г.)

Тип дисфункции	Панкреатический тип боли	Уровни амилазы и/или липазы ≥ 2 норм по крайней мере в двух эпизодах	Диаметр протока поджелудочной железы >6 мм в ее головке, >5 мм в теле согласно результатам УЗИ
I	+	+	+
II	Один признак из перечисленных		
III			

Таблица 3. Соотношение различных классификаций функциональных билиарных расстройств

«Традиционная» классификация с менее отчетливыми критериями	Римские критерии III (2005 г.)	Римские критерии IV (2016 г.)	Милуокская классификация дисфункции СО (2012 г.)
–	–	Е1. Билиарная боль	Дисфункция СО II
Дискинезия ЖП по гипо- или гипермоторному типу	Е1. Функциональное расстройство ЖП	Е1а. Функциональное расстройство ЖП	Не применима
Дискинезия желчевыводящих путей	Е2. Функциональное расстройство СО билиарного типа	Е1б. Функциональное расстройство СО билиарного типа	Дисфункция билиарной порции СО II типа
	Е3. Функциональное расстройство СО панкреатического типа	Е2. Функциональное расстройство СО панкреатического типа	Дисфункция панкреатической порции СО II типа

На основании результатов EPISOD и других исследований в 2016 г. предложены новая классификация и новые Римские критерии IV функциональных билиарных расстройств:

Е1. Билиарная боль

Е1а. Функциональное расстройство желчного пузыря

Е1б. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа

Е2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

В табл. 3 представлено соотношение определений Римских критериев IV и более ранних классификаций.

Согласно Римским критериям IV, при отсутствии четких критериев дисфункции ЖП или СО допустимо установить диагноз функционального расстройства в виде билиарной боли (Е1).

В качестве синонима понятия «дисфункция ЖП» допустимо использовать термин «акалькулезная холецистопатия».

Функциональное расстройство СО панкреатического типа в настоящее время не относят к патологии желчных путей, а рассматривают как одну из причин развития острого панкреатита.

В Римских критериях IV на основании результатов анализа обширного клинического материала сформулированы достаточно четкое определение и диагностические критерии функциональных билиарных расстройств (см. раздел 3.5). В современной практике целесообразнее опираться именно на эти критерии.

3. Диагностика

3.1. Клиническое обследование

Основным и обязательным проявлением дискинезии ЖП и желчных путей служат приступы билиарной боли, которую необходимо дифференцировать от проявлений заболеваний расположенных рядом органов.

Характерные признаки билиарной боли (должны определяться все признаки):

- локализация в эпигастральной области/ правом подреберье; возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область,

- длительность 30 мин и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато),
- рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна),
- тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью,
- не имеет явной связи с приемом антацидов/антисекреторных средств,
- не имеет явной связи с дефекацией и отхождением газов,
- не имеет явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения.

Эти признаки установлены в ходе анализа объемного клинического материала и приведены как в Римских критериях IV, так и в публикациях различных экспертов.

Озноб, лихорадка, желтуха не характерны для функциональной патологии и свидетельствуют об органических поражениях.

Приступы боли при функциональном расстройстве СО билиарного типа можно сравнить с приступами билиарной колики при ЖКБ, так как они связаны с преходящей обструкцией билиарной порции сфинктера.

При функциональном расстройстве СО панкреатического типа повышается давление в протоке поджелудочной железы и боль распространяется на участки, где часто локализуется боль при панкреатите.

При дискинезии желчных путей приступы боли далеко не всегда бывают спровоцированы погрешностями в диете, как это характерно, например, для ЖКБ. Приступы могут возникать без видимых причин, иногда на фоне стрессов, в предменструальном периоде, после приема лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на моторику желчных путей (эстрогены, опиоиды, соматостатин).

При исследовании живота он мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается болезненность в правом подреберье, точке желчного пузыря, зоне

Шоффера, эпигастральной области (при развитии панкреатической гипертензии); симптомы Ортнера, Мерфи, Щеткина–Блюмберга не выявляются.

3.2. Лабораторная диагностика

Клинический и биохимический анализы крови, а также копрологическое исследование составляют необходимый минимум лабораторной диагностики.

При клиническом анализе крови существенных изменений не выявляют.

В биохимическом анализе крови с определением активности трансаминаз, панкреатической амилазы и липазы, уровня билирубина при функциональном расстройстве ЖП изменения отсутствуют, при функциональном расстройстве СО билиарного типа после приступа боли может быть выявлено преходящее повышение уровня билирубина и активности сывороточных трансаминаз (АсАТ, АлАТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа – активности панкреатической амилазы и липазы (см. раздел 3.5).

Важную роль в дифференциальной диагностике билиарных дискинезий играют лабораторные исследования, позволяющие исключить паразитозы, в частности копрологическое исследование (см. раздел 3.6).

3.3. Инструментальная диагностика

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию ЖП относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию СО относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) (или эндоскопическое УЗИ панкреато-билирной зоны, или билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc). Учитывая неинвазивный характер исследования, на первом этапе целесообразнее провести МРХПГ. При наличии риска развития колоректальных опухолей показана скрининговая колоноскопия.

УЗИ органов брюшной полости проводят для исключения органической патологии – ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы. Преходящее расширение общего желчного протока (более 7–8 мм) или протока поджелудочной железы (более 3,5 мм в головке) после приступа билиарной или панкреатической боли не исключает диагноз функционального расстройства СО, если другие признаки соответствуют этому диагнозу. Постоянно определяющееся расширение общего желчного протока (8 мм и менее) у пациентов, перенесших ХЭ, в отсутствие признаков механической обструкции и какой-либо симптоматики можно расценивать как адаптивные изменения после удаления ЖП.

При УЗИ также можно оценить фракцию выброса ЖП с помощью УЗ-холестинографии, однако она относится к уточняющим исследованиям.

Стандартная ЭГДС с осмотром ДПК, в частности области большого сосочка ДПК, необходима для исключения язвенной болезни как возможной причины боли в животе, органических поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периапулярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК как органических причин возникновения билиарной или панкреатической боли.

Скрининговая колоноскопия показана в зависимости от степени риска для исключения органических поражений толстой кишки; при отсутствииотягощенной наследственности она показана лицам в возрасте 50 лет и более.

К специальным, уточняющим, исследованиям при дискинезиях желчных путей относят УЗ-холестинографию. В качестве дополнительных исследований можно также рассматривать МРХПГ, эндоскопическое УЗИ (эндо-УЗИ) панкреатобилиарной зоны, билиосцинтиграфию с ^{99m}Tc , если на этапе обязательных исследований не удалось получить необходимую информацию. Эти методы не являются строго обязательными при дискинезии ЖП, поскольку при наличии веских оснований (например, указаний на появление симптомов на фоне приема эстрогенов) диагноз допустимо устанавливать на основании клинических данных и результатов обязательных исследований. Однако специальные исследования позволяют более надежно обосновать диагноз, особенно в спорных случаях, что приобретает особую важность у пациентов, у которых удален ЖП, поскольку при этом велика вероятность того, что причина появления симптомов – органическая патология, в частности холедохолитиаз. В связи с этим при обнаружении расширения протоковой системы и/или повышения активности печеночных/панкреатических ферментов в отсутствие изменений по данным МРХПГ на следующем этапе целесообразно провести эндоУЗИ.

Порядок применения инструментальных исследований определяется алгоритмами диагностики (рис. 1 и 2).

УЗ-холестинография позволяет оценить сократимость (фракцию опорожнения) ЖП. Объем ЖП определяют натощак и после приема внутрь стимулятора сокращения. В настоящее время вместо жиросодержащих пищевых стимуляторов и сульфата все чаще применяют сорбитол, «идеальный» стимулятор – препарат холецистокинина. В разных медицинских учреждениях используют неодинаковые методики проведения УЗ-холестинографии: применяют различные стимуляторы сокращения ЖП, временные параметры, методики оценки степени сокращения ЖП (линейные размеры, площадь, объем, фракция опорожнения). В норме максимальное сокращение ЖП происходит через 30–40 мин после приема стимулятора, фракция опорожнения, как правило, составляет 50–80 %. Учитывая отсутствие унифицированного подхода, точность УЗ-холестинографии недостаточно хорошо изучена, однако этот метод доступен и безопасен, поэтому на него можно опираться в диагностике дискинезии ЖП.

МРХПГ приобретает особую важность в том случае, если необходимо исключить механическую обструкцию общего желчного протока и зоны СО, когда билиарная боль сочетается с расширением протоковой системы, выявленным при рутинном УЗИ, и/или повышением уровня билирубина, активности АлАТ, АсАТ или панкреатических ферментов в крови. В связи с этим при возникновении приступов билиарной боли после ХЭ желательно провести МРХПГ, которая позволяет исключить холедохолитиаз (что особенно важно после ХЭ, выполненной по поводу ЖКБ), папиллостеноз, опухоли, стойкие изменения протоковой системы поджелудочной железы и другую органическую патологию. При дисфункции ЖП изменения при МРХПГ отсутствуют. При дисфункции СО может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы после приступа боли. Точность метода составляет 90–95 %; ограничены возможности выявления камней размером 3 мм и менее.

ЭндоУЗИ. Это исследование проводят с теми же целями, что и МРХПГ. ЭндоУЗИ обладает самой высокой чувствительностью в диагностике опухолевого и фиброзного стеноза большого сосочка ДПК, микрохолелитиаза и сладжа в желчных путях, фиброза поджелудочной железы, небольших изменений панкреатических протоков (ранних стадий хронического панкреатита). Выявление органических причин обструкции помогает выбрать правильную тактику лечения и препятствует гипердиагностике дискинезии. В случае дисфункции СО при эндоУЗИ может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы. Разработана методика эластометрии большого сосочка ДПК, которая дает информацию о степени фиброзных изменений.

Билиосцинтиграфия с препаратами имидодиациетил-овой кислоты, меченной ^{99m}Tc. При проведении исследования оценивают параметры накопления и выведения желчи. Для оценки сократимости ЖП его можно выпол-

нить в режиме холецистографии с различными стимуляторами, в частности синтетическим холецистокинином или сорбитолом, которые вызывают сокращение ЖП. К сожалению, применение холецистокинина в настоящее время недоступно, а холецистография с другими стимуляторами – недостаточно стандартизированный метод. Для диагностики дисфункции СО можно применить эмпирическую сцинтиграфическую шкалу, с помощью которой можно провести количественную оценку пассажа желчи. Количественная билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc по информативности сопоставима с манометрией СО, в то же время при этом исследовании отсутствует риск развития осложнений, сопряженных с эндоскопическим канюлированием протоков в ходе манометрии.

ЭРХПГ. Из-за высокого риска возникновения осложнений и технических сложностей с целью диагностики ЭРХПГ следует использовать только в отдельных случаях, например, при неясных изменениях протоков. В подавляющем большинстве случаев ЭРХПГ следует проводить только в рамках планируемого эндоскопического лечебного вмешательства – билиарной/панкреатической сфинктеротомии, установки временного панкреатического стента. В 3–10 % случаях при проведении ЭРХПГ возникают осложнения (в частности, острый панкреатит), а при поражении СО их частота достигает 30 %.

Манометрию для диагностики дисфункции СО выполняют исключительно редко, как правило, в том случае, если с помощью других методов не удастся получить убедительную информацию. В ходе манометрии производят эндоскопическое канюлирование и контрастирование протоков, что сопряжено с высоким риском развития осложнений (см. выше). Кроме того, как показало многоцентровое исследование EPISOD, результаты манометрии не имеют решающего значения при установлении диагноза, они могут варьировать в зависимости от опыта эксперта, интерпретации расположения зоны максимального базального давления, типа анестезии и других факторов.



Рисунок 1. Алгоритм диагностики дисфункции желчного пузыря



Рисунок 2. Алгоритм диагностики дисфункции сфинктера Одди билиарного типа

Примечание. МРХПГ и эндоУЗИ являются практически взаимозаменяемыми методами; вопрос о выборе метода решают индивидуально

3.4. Диагностические критерии

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) ЖП:

- характерная билиарная боль,
- отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ,
- дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40 %) по данным УЗ-холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальная активность печеночных ферментов, амилазы/липазы и уровень прямого билирубина в крови.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) билиарной порции СО:

- характерная билиарная боль,
- повышение активности печеночных ферментов или расширение желчного протока,
- отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений,
- дополнительные подтверждающие признаки: нормальная активность амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии и манометрии СО.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) панкреатической порции СО:

- атаки панкреатита в анамнезе (характерная панкреатическая боль, активность амилазы/липазы в крови выше 3 норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации),
- исключение других причин развития панкреатита,
- отсутствие изменений по данным эндоУЗИ,
- дополнительный подтверждающий признак: характерные изменения по данным манометрии СО.

3.5. Дифференциальный диагноз

Ключевую роль в диагностике играют внимательный анализ характера боли (ее соответствие критериям билиарной боли) и исключение органической патологии желчных путей.

По клиническим признакам дискинезию желчных путей дифференцируют от других заболеваний, при которых может наблюдаться боль в верхнем отделе живота:

- синдрома раздраженного кишечника,
- функциональной диспепсии,
- гастропареза,
- острого гастрита,
- диспепсии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, желчного гастрита,
- язвенной болезни, симптоматических язв желудка и ДПК,
- билиарного сладжа,
- проявлений ЖКБ (желчная колика, калькулезный холецистит, холедохолитиаз),
- паразитоза, прежде всего жиардиаза (лямблиоз), инвазии печеночного и кошачьего сосальщика,
- панкреатита,
- заболеваний тонкой и толстой кишки,
- спаечной болезни,
- ишемической болезни сердца,
- плеврита,
- мочекаменной болезни,
- костохондрита, радикуло- и миопатии.

Анализ связи боли с определенными факторами помогает уже на раннем этапе. В том случае, если боль имеет четкую связь с приемом пищи («ранняя» или «поздняя») и выраженность ее уменьшается после приема антацидов/антисекреторных средств, обоснован диагноз кислотозависимых заболеваний (язвенная болезнь,

функциональное расстройство по типу синдрома эпигастриальной боли, острый и хронический гастрит). При наличии дискинетического симптомокомплекса (чувство переполнения, тяжести в эпигастриальной области после еды, тошнота, отрыжка) необходимо исключить заболевания желудка и ДПК с синдромом нарушенной эвакуации (включая функциональное расстройство по типу постпрандиального дистресс-синдрома). Если появление или уменьшение выраженности боли связано с дефекацией и прохождением газов, следует заподозрить заболевание кишечника. При наличии связи боли с положением тела и болезненности при пальпации мест проекции нервных корешков и мышц в ее основе могут лежать мышечно-скелетные расстройства. Связь боли с приемом пищи и ее опоясывающий характер, предсказуемость появления/нарастания боли характерны для поражения поджелудочной железы.

Очень важно с уверенностью исключить наличие холедохолитиаза. Кроме того, причиной приступов боли могут быть идиопатический рецидивирующий панкреатит и панкреатит другой этиологии. В этих случаях решающую роль играют методы лучевой диагностики (МРХПГ, эндоУЗИ, компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием). Распознать ранние стадии панкреатита по данным лучевой диагностики сложно, поэтому необходимо продолжительное наблюдение за течением болезни. Иногда диагноз устанавливают на основании результатов эмпирической терапии, пробного панкреатического стентирования или эндоскопической папиллосфинктеротомии.

Неинвазивный метод билиосцинтиграфия может помочь в распознавании нарушений пассажа желчи.

Учитывая возможное сходство локализации боли, следует также исключить заболевания почек и рак толстой кишки.

У пациентов, у которых выявлены факторы риска, особенно при ретростернальном распространении боли, остро встает вопрос дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца.

Наблюдая за пациентами с функциональными расстройствами ЖП и СО, следует периодически проводить пересмотр диагноза во избежание ошибочной трактовки симптомов.

3.6. Течение и осложнения

Дискинезия ЖП имеет доброкачественное течение, хотя, предположительно, может служить фоном для развития ЖКБ.

Прогноз при дискинезии СО изучен недостаточно хорошо. Это расстройство, вызывая мучительные симптомы, может способствовать снижению трудоспособности, быть причиной частого обращения за медицинской помощью и пропусков работы. Заслуживает внимания изучение связи функционального расстройства СО с изменениями психоэмоционального состояния и другими функциональными заболеваниями органов пищеварения. Описаны отдельные случаи проведения холангиоэноностомии в связи с упорными симптомами дискине-

зии СО, сохраняющимися даже после эндоскопической папиллосфинктеротомии, однако принятие решения о выполнении такой операции – исключительно ответственный момент.

Наиболее важной проблемой при функциональном расстройстве СО представляется возможность развития атак острого панкреатита. Патогенетическая роль его в развитии хронического панкреатита не доказана. Примерно в трети случаев при так называемом идиопатическом рецидивирующем панкреатите выявляют гипертензию СО.

4. Лечение

Лечение дискинезий ЖП и желчных путей должно быть комплексным и включать не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, оказывающих негативное влияние на регуляцию перистальтики и состояние расположенных рядом органов, отказ от приема препаратов, в значительной степени изменяющих перистальтическую активность и желчеотделение (в частности, эстрогенов), нормализация режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Большинству пациентов с дискинезией показано консервативное лечение, которое чаще проводят амбулаторно. При недостаточно ясном происхождении приступов боли, частых и выраженных приступах, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний целесообразна госпитализация пациентов. При явной неэффективности медикаментозной терапии дисфункции СО следует рассмотреть вопрос о выполнении эндоскопического вмешательства – папиллосфинктеротомии.

4.1. Диета

В период обострения дискинезии целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, выработанные много лет назад и сохраняющие свою актуальность в настоящее время. Необходимо защитить слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ от механического, термического и химического воздействия. Характер питания может быть приближен к диете № 5 по М.И. Певзнеру. В идеале пищу нужно принимать каждые 3 ч, отказаться от длительных перерывов в приеме пищи, желательно ограничить потребление животных жиров, пищи в жареном виде, экстрактивных веществ (крепкие мясные и рыбные бульоны, копчености и консервы), пряностей, приправ и специй (лук, чеснок, перец, горчица), маринадов, газированной фруктовой воды, пива, белого сухого вина, шампанского, кофе, цитрусовых. Пищу целесообразно готовить преимущественно путем варки, тушения, запекания, на пару. В течение 1,5–2 ч после приема пищи следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения. Полезны кисломолочные продукты (творог, кефир, йогурт невысокой жирности), каши (овсяная, гречневая) на воде или молоке низкой жирности,

бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы, отварное мясо (нежирная говядина, куриная грудка). Полезен прием негазированной минеральной воды в подогретом виде по ½ стакана 4 раза в день за полчаса до еды. Вне периода обострения диету расширяют и при хорошей переносимости питание организуют по обычным рациональным принципам. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша.

Учитывая возможное влияние психоэмоционального состояния на регуляцию моторики и висцеральной чувствительности, следует обратить внимание на нормализацию ритма сна, режима дня, обеспечение достаточного отдыха. При наличии тревожно-депрессивных расстройств показано соответствующее обследование.

4.2. Фармакотерапия

Ниже дана оценка их эффективности с позиций медицины, основанной на доказательствах: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровень В (средний) – умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, используют цифровую шкалу уровня исследований: уровень 1 – вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 – вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай–контроль», уровень 3 – мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

4.2.1. Спазмолитики

Учитывая тот факт, что в основе клинических проявлений при обеих формах дискинезии лежит появление «функциональной обструкции» оттока желчи/панкреатического секрета, в качестве медикаментозной терапии первого ряда обоснованно применение препаратов спазмолитического действия. При дискинезии ЖП основной мишенью действия спазмолитиков служит сфинктер пузырного протока, при дискинезии СО – сам сфинктер. Целесообразность назначения медикаментозной терапии по крайней мере части таких больных обосновано в ходе крупного исследования EPISOD. Во избежание нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам с максимальной селективностью действия на ЖКТ и желчные пути.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, уровень убедительности рекомендаций (УУР) назначать спазмолитики при дискинезиях желчных путей можно оценить как В, уровень достоверности доказательств (УДД) – 1–2. Несоответствие уровню А объясняется недостаточной однородностью критериев отбора пациентов в разных исследованиях.

Блокатор кальциевых каналов нифедипин и нитраты (нитроглицерин, нитросорбид под язык) понижают

базальное давление в сфинктере и дают эффект с частотой до 75 %. Недостаток этих препаратов – системное действие на систему кровообращения. По мнению некоторых экспертов, быстродействующие нитраты целесообразно назначать при возникновении приступов билиарной боли в рамках функционального расстройства СО. Если приступы часто рецидивируют, можно использовать трансдермальные формы доставки нитратов (5 мг/сут).

Гиосцина бутилбромид – высокоселективный блокатор М3- и N-холинорецепторов, характеризующийся быстрым наступлением эффекта (уже на 15-й минуте после приема внутрь) и хорошим спазмолитическим потенциалом. Препарат характеризуется высокой безопасностью. Гиосцин можно применять как для купирования приступа (благодаря скорости действия) в дозе 10–20 мг внутрь или в суппозиториях, так и для курсового лечения по 10–20 мг 3 раза в день до еды в течение 10–30 дней.

Учитывая связь моторики кишечника и желчных путей, при лечении части пациентов эффективны препараты, нормализующие кишечную моторику и одновременно уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности мебеверин и тримебутин.

Мебеверин – селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Прямая блокада Na⁺ каналов мебеверином расслабляет гладкомышечные клетки независимо от причины спазма. При этом, благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин не вызывает гипотонию кишечника. Доклинические исследования мебеверина продемонстрировали местный обезболивающий эффект, сравнимый с локальными анестетиками, такими как прокаин (новокаин), который обусловлен блокадой Na⁺ каналов на окончаниях чувствительных нейронов, что препятствует проведению импульсов по нервным волокнам. Мебеверин в ряде клинических исследований показал эффективность в уменьшении боли и диспепсии при дисфункции сфинктера Одди у пациентов с дискинезией ЖВП и после удаления желчного пузыря. При применении мебеверина наблюдается нормализация нарушений желчевыделения и улучшение физико-химических свойств и состава желчи, что связано со снятием спазма сфинктера Одди и нормализацией оттока желчи. При острой спастической боли действие мебеверина проявляется уже через 15 мин после приема. Режим назначения мебеверина у данных пациентов – по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды курсовым лечением в течение 30 дней.

Тримебутин обладает комбинированным действием за счет влияния на опиоидные рецепторы ЖКТ (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим) и широко применяется в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. Тримебутин был эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией СО III типа и значительной части пациентов с дисфункцией СО II типа (по Милуокской классификации). Особенно выраженное действие наблюдалось при отсутствии пролонгированного транзита желчи в ДПК

по данным билиосцинтиграфии. Тримебутин применяют по 200 мг 3 раза в день в течение месяца.

Гимекромон представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля. Гимекромон выводится в желчь, и его спазмолитическое действие реализуется только на уровне желчных путей и начальных отделов тонкой кишки, что объясняет высокую селективность действия препарата на сфинктер желчного протока и СО. Предположительный механизм действия – увеличение содержания циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечном слое. Препарат оказывает также противовоспалительное и умеренно выраженное холеретическое действие. Абсорбция в системный кровоток не превышает 3 %. Гимекромон улучшает отток желчи в ДПК и может способствовать снижению литогенности желчи. Гимекромон можно применять в режиме «по требованию» по 200–400 мг внутрь при появлении симптомов и в виде курсового лечения по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14–21 дней (имеется опыт более длительного безопасного применения).

Кроме того, в лечении дискинезии ЖП и желчных путей можно применять ингибиторы фосфодиэстеразы (в частности, дротаверин), хотя они не обладают высокой селективностью действия на желчные пути, а также пинаверия бромид, блокирующий кальциевые каналы гладкомышечных клеток.

4.2.2. Препараты комбинированного действия

Есть опыт эффективного применения альверина в сочетании с симетиконом (спазмолитик и пеногаситель), экстракта из листьев артишока полевого (содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи).

Препараты на основе сырья растительного происхождения (кукурузные рыльца, шиповник, куркума, чистотел и др.) и полусинтетические холеретики (оксафенамид, никодин, циквалон), как правило, не только оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры желчных путей, но и обладают противовоспалительными и холеретическими свойствами (увеличивают секрецию электролитов и объем желчи). Растительные препараты также проявляют свойства прокинетики, что может способствовать купированию проявлений заболеваний желудка и кишечника. В то же время они могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, поэтому следует внимательно контролировать их переносимость.

Препараты комбинированного действия, содержащие компоненты желчи, также следует применять с осторожностью, поскольку они могут вызвать раздражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и нежелательное повышение панкреатической секреции.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности препаратов комбинированного действия можно оценить как 2В–3С.

4.2.3. Урсодезоксихолевая кислота

Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижать активность циклооксигеназы-2 и перекисного окисления), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Есть теоретические предпосылки для утверждения, что УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности УДХК при дискинезии желчных путей можно оценить как 2В.

УДХК можно применять в сочетании с селективным спазмолитиком СО гимекромомом или другими спазмолитиками. УДХК назначают в виде курсового лечения в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в 2 приема после еды в течение 2 нед – 2 мес. Курсы можно повторять, что определяется решением врача.

Опираясь на современные данные, УДХК нецелесообразно назначать при идиопатическом рецидивирующем панкреатите, который у трети больных ассоциирован с дискинезией СО. Под влиянием препарата возможно повышение панкреатической секреции, что в условиях нарушенного оттока может провоцировать обострения панкреатита.

4.2.4. Прокинетики

Для купирования симптомов дискинетического типа (дискомфортные ощущения, тошнота, вздутие в эпигастриальной области, выраженность которых увеличивается при употреблении жирной пищи) возможно применение прокинетики, хотя их эффективность в купировании этих симптомов обусловлена скорее влиянием на моторику желудка и начальных отделов тонкой кишки. Рекомендовать курсовое лечение прокинетики в качестве патогенетической терапии дискинезии в настоящее время оснований недостаточно (УДД 3С), особенно с учетом данных о нежелательных явлениях при применении метоклопромида и домперидона. Прокинетический эффект итоприда гидрохлорида, демонстрирующего высокую эффективность при лечении симптомов функциональной диспепсии, обусловлен двойным механизмом действия – антагонизмом к дофаминовым рецепторам и блокаде ацетилхолинэстеразы.

4.2.5. Нестероидные противовоспалительные средства

Для купирования приступов боли при дискинезии (если диагноз четко обоснован) допустимо применять ненаркотические анальгетики в стандартных дозах (УДД 3С).

Рекомендовать курсовое лечение нестероидными противовоспалительными средствами в качестве патогенетической терапии дискинезии оснований недостаточно (УДД ниже 3С).

4.2.6. Антидепрессанты

При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов с целью лечения функциональной боли. Амитриптилин сначала назначают в малой дозе – по 10 мг перед сном. Эффективность лечения оценивают через 2 нед. При необходимости дозу увеличивают до 20 мг/сут. Длительность лечения определяют индивидуально, обычно она составляет как минимум 2 мес.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности амитриптилина при дискинезии желчных путей можно оценить как 3С.

Рекомендовать лечение ингибиторами обратного захвата серотонина или мелатонинергическими антидепрессантами в качестве патогенетической терапии дискинезии оснований недостаточно (УДД ниже 3С), однако их можно применять при сопутствующих психопатологических расстройствах.

Предложен следующий подход к оценке эффективности медикаментозной терапии: пациент посещает врача ежемесячно в течение года. Если за это время симптоматика полностью купирована, эффект оценивают как полный, при уменьшении частоты и интенсивности приступов более чем на 50 % регистрируют частичный ответ, если же эффект недостаточный, при функциональном расстройстве СО решают вопрос о проведении сфинктеротомии (см. ниже).

4.3. Другие аспекты консервативного лечения

Некоторые исследователи указывают, что нормализация индекса массы тела оказывает положительное влияние на нейрогуморальную регуляцию ЖП и СО, однако этот вопрос недостаточно изучен.

Предполагают, что коррекция психоэмоционального состояния может способствовать уменьшению проявлений дискинезии желчных путей. В этом отношении выраженный эффект могут дать меры психологической поддержки. Целесообразно проводить тестирование пациентов по шкале тревоги, депрессии и соматизации и при выявлении отклонений предпринимать соответствующие меры по коррекции этих нарушений, в частности проводить консультации психолога.

4.4. Эндоскопическое лечение

При обоснованном диагнозе дисфункции СО и отсутствии эффекта от консервативной терапии стандартным подходом является проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) в рамках ЭРХПГ. Предварительно можно выполнить манометрию СО.

При расстройстве функции билиарной порции СО показана ЭПСТ этой порции сфинктера, которая технически менее сложна. При нарушении функции панкреатической порции СО также стали более широко применять ЭПСТ данной порции, дополняя ее установкой временного панкреатического стента для улучшения

оттока панкреатического секрета и профилактики реактивного панкреатита.

Частота развития осложнений ЭПСТ составляет 5–13 %; осложнения, напрямую связанные с процедурой, – реактивный панкреатит, кровотечение (может возникнуть непосредственно по окончании вмешательства и в период до 2 нед после него) и перфорация.

При недостаточной обоснованности диагноза функционального расстройства СО достоинства ЭПСТ и риск, связанный с ее проведением, следует тщательно взвешивать, так как частота ассоциированных с ЭРХПГ осложнений (в частности, развития тяжелого панкреатита в ближайшие 7 дней) значительно выше, чем, например, при холедохолитиазе.

Клиническая эффективность ЭПСТ – полное купирование симптомов – составляет 70–80 % (для дисфункции СО II типа по Милуокской классификации, которая в наибольшей степени соответствует функциональному расстройству СО по Римским критериям IV). При билиарной боли в отсутствие признаков дисфункции ЖП и СО (такая ситуация соответствует дисфункции СО III типа по Милуокской классификации) эффективность ЭПСТ не превышает 8–25 %.

Причины возможной клинической неэффективности ЭПСТ:

- неадекватная сфинктеротомия, рестеноз, в подобных случаях можно рассмотреть вопрос о проведении баллонной дилатации;
- повышение давления в панкреатической порции СО, тогда как проведена только билиарная ЭПСТ. Стабильное повышение базального давления в панкреатической порции СО отмечается у 90 % пациентов, у которых после билиарной ЭПСТ сохраняется боль или наблюдаются явления панкреатита. Проведение панкреатической ЭПСТ дает эффект у 60–90 % таких пациентов. В качестве альтернативы можно установить малокалиберный панкреатический стент (диаметр 5–7 F) на срок до 3 мес;
- сохранение боли и отсутствие ожидаемого эффекта от ЭПСТ могут объясняться наличием хронического панкреатита.

5. Реабилитация

Важное место в реабилитации после периода обострений и в профилактике занимают лечебная физкультура, дозированная ходьба, плавание, санаторно-курортное лечение в санаториях Ессентуки, Железноводска, Пятигорска, Трускавца, Боржом, Белокурихи, Моршина и др., употребление минеральных вод малой и средней минерализации (сульфатные, сульфатно-хлоридные с различным катионным составом – боржом, ессентуки № 4, Арзни, Смирновская, Славяновская). Эффективны водолечение (термальные и высокотермальные воды), физиотерапевтические процедуры, оказывающие спазмолитическое и противовоспалительное действие.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика образования литогенной желчи (фактора, предрасполагающего к проявлению дискинезии желчных путей) предполагает устранение факторов, усиливающих секрецию холестерина в желчь и угнетение сократительной активности ЖП: рациональное питание (исключение избыточного потребления углеводов и холестерина, больших перерывов в приеме пищи), поддержание нормального индекса массы тела, достаточная двигательная активность, борьба с вред-

ными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), а также лечение фоновых заболеваний. Для профилактики приступов билиарной боли, развития острого «дисфункционального» панкреатита необходимо избегать употребления жирной и жареной пищи, чрезмерного количества пищи после продолжительного голодания, психоэмоциональных нагрузок, приема препаратов эстрогенов без веских оснований, нормализовать режим труда и отдыха. Профилактика обострения также подразумевает санаторно-курортное лечение (см. выше).

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии	УДД	УУР
ЭГДС	A (высокий)	1 (высокой силы)
УЗИ органов брюшной полости	A (высокий)	1 (высокой силы)
УЗ-холецистография	A (высокий)	1 (высокой силы)
Билиосцинтиграфия с препаратами имидодиациетилевой кислоты, меченной 99mTc	A (высокий)	1 (высокой силы)
МРХПГ MRCP	A (высокий)	1 (высокой силы)
ЭндоУЗИ панкреатобилиарной зоны	A (высокий)	1 (высокой силы)
Проведение терапии спазмолитиками (АТХ А03А)	B (промежуточный)	1–2 (высокой–умеренной силы)
Проведение терапии препаратами УДХК (АТХ А05А)	B (промежуточный)	2 (умеренной силы)

Приложение 1

Методология разработки клинических рекомендаций

Цель предлагаемых рекомендаций – довести до сведения практикующих врачей современные представления об этиологии и патогенезе дискинезии, познакомить их с применяемыми в настоящее время алгоритмами ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гастроэнтерологи,
- врачи-терапевты
- врачи общей практики (семейная медицина).

Уровни достоверности доказательств: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровень В (средний) – умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, использована цифровая шкала уровня исследований: уровень 1 – вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 – вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай–контроль», уровень 3 – мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

Обновление клинических рекомендаций – 1 раз в 3 года.

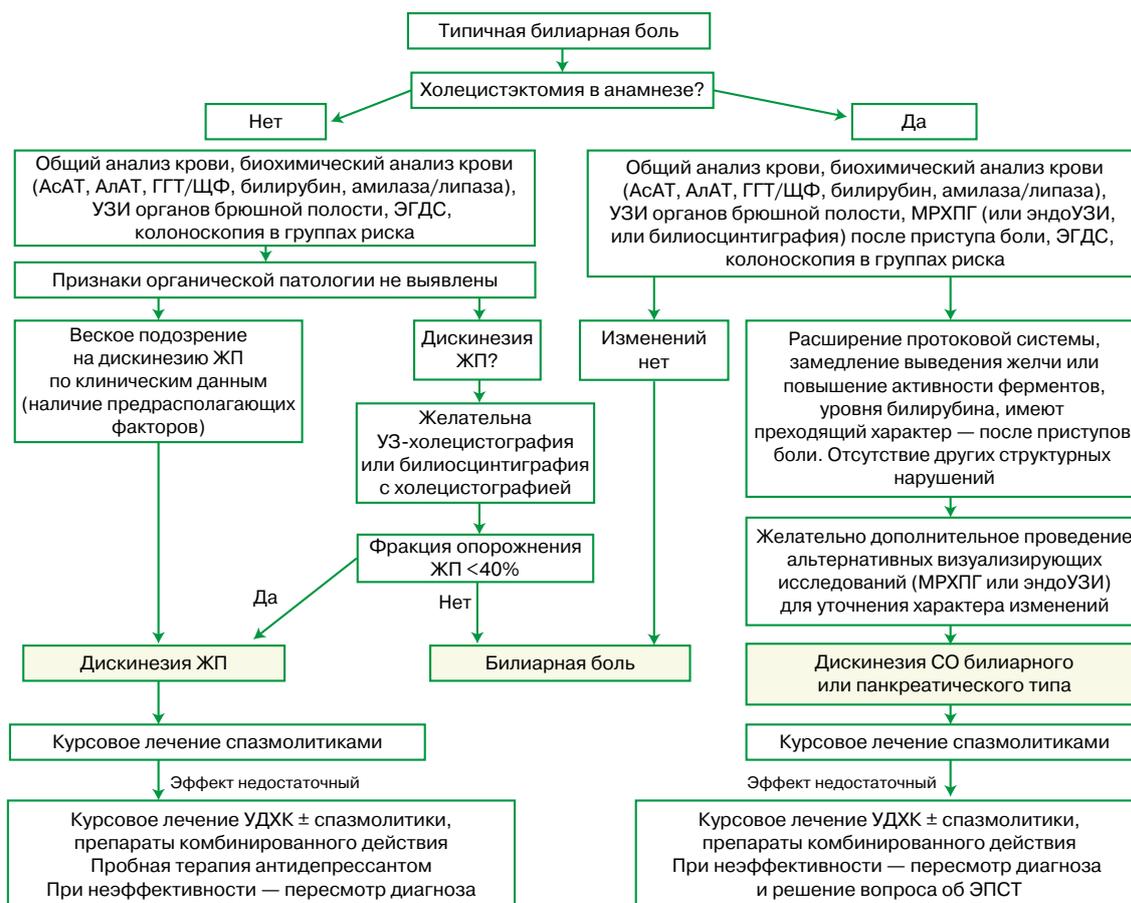
Приложение 2

Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»

Алгоритм ведения пациентов с дискинезией желчного пузыря и желчных путей



Информация для пациента

Дискинезии ЖП и желчных путей – заболевания, при которых нарушается способность к своевременному выведению желчи в кишечник в связи с возникновением спазма мышечной оболочки. Причины их развития не всегда ясны, во многих случаях оно объясняется влиянием психоэмоциональных и гормональных факторов, перенесенной операции по удалению ЖП. Вероятно, также играют роль нарушение текучести желчи и слабовыраженное воспаление в стенке желчных путей. Дискинезия относится к так называемым функциональным расстройствам, и для установления диагноза дискинезии желчных путей необходимо исключить органические заболевания, при которых определяются явные структурные изменения. В связи с этим каждому пациенту обязательно проводят УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС, а при отсутствии убедительных данных – и более сложные исследования. Необходимо также наблюдение, чтобы своевременно обнаружить другие симптомы и диагностировать органическую патологию. Общий прогноз течения дискинезий, как правило, благоприятный. Однако в связи с наличием негативных симптомов (приступы тягостной боли) необходимо проводить лечение, которое обычно начинают с назначения спазмолитиков, часть из которых дает также противовоспалительный эффект, а при их неэффективности добавляют антидепрессанты также в малых дозах и УДХК. В случае неэффективности лекарственной терапии при дискинезии СО проводят эндоскопическое вмешательство, позволяющее восстановить отток желчи, – папилло-сфинктеротомию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 700 с. 616.3 Г22 6 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., eds. Gastroenterology: national manual. M.: GEOTAR-Media; 2008. 700 p. 616.3 G22 6].
2. Калинин А.В., Хазанов А.И., ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.: Миклош; 2007. 600 с. 616.3 Г22 [Kalinin A.V., Khazanov A.I., eds. Gastroenterology and hepatology: diagnostics and treatment: Manual for physicians. M.: Miklosh; 2007. 600 p. 616.3 G22].
3. Ивашкин В.Т., ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с. 616.3 Кф9 12 [Ивашкин В.Т., ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с. 616.3 Кф9 12].
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2008. 170 с. 616.3 Н20 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O. The most common gastrointestinal and liver diseases: manual for general practitioners. M.: Litterra; 2008. 170 p. 616.3 Н20].
5. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Черныкевич С.А. и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011;21(3):28 [Pantsyrev Yu.M., Shapovalyants S.G., Chernyakevich S.A. et al. Functional postcholecystectomy sphincter of Oddi disorders. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproktol 2011; 21(3):28].
6. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М.: Литтерра; 2009. 624 с. 615.2 Р27 [Rational pharmacotherapy in hepatology: manual for general practitioners/editors: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. M.: Litterra; 2009. 624 p. 615.2 Р27].
7. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., Del Piano M., Alimonti P. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27(5-6):223-31.
8. Arguedas M.R., Linder J.D., Wilcox C.M. Suspected sphincter of Oddi dysfunction type II: empirical biliary sphincterotomy or manometry-guided therapy? *Endoscopy* 2006;36:174-8.
9. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130(5):1f98-509.
10. Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309(5):G377-G386.
11. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D., Pandol S.J. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Front Nutr* 2017;fi:1. doi:10.3389/fnut.2017.00001.
12. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Mönnikes H., Naliboff B.D. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1f92-7.
13. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: The EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 311:2101.
14. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1f20-9.
15. Guarino M.P.L., Carotti S., Morini S., Perrone G., Behar J., Altomare A. et al. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut* 2008; 57(12):17f0-1.
16. Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56:815-20.
17. Guelrud M., Mendoza S., Rossiter G., Villegas M.I. Sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1990;35:38-f6.
18. Heetun Z.S., Zeb F., Cullen G., Courtney G., Aftab A.R. Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:327-33.
19. Hogan W.J., Geenen J.E., Dodds W.J. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Sem Liv Dis* 1987;7:302-10.
20. Jagannath S., Kalloo A.N. Efficacy of biliary scintigraphy in suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep* 2001 Apr; 3(2):160-5.
21. Jensen S.W. Postcholecystectomy Syndrome. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/192761-overview> (дата обращения: 01.0f.2017 г.).
22. Kalaitzakis E., Ambrose T., Phillips-Hughes J., Collier J., Chapman R.W. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry. *BMC Gastroenterol* 2010;10:12f.
23. Khashab M.A., Watkins J.L., McHenry L., Lazzell-Pannell L., Schmidt S., Sherman S., Lehman G.A., Fogel E.L. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies. *Endoscopy* 2010;fi2:369-7f.
24. Lacy B.E., Weiser K., Kennedy A. Botulinum toxin and gastrointestinal tract disorders: panacea, placebo, or pathway to the future? *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)* 2008 Apr;fi(fi):283-95.

25. Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U. et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol* 2010 Sep 1;588(Pt 17):3295-305.
26. Petersen B.T. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. *Gastrointest Endosc* 2005;59:670-87.
27. Pfau P.R., Banerjee S., Barth B.A., Desilets D.J., Kaul V., Kethu S.R., Pedrosa M.C., Pleskow D.K., Tokar J., Varadarajulu S. et al. Sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc* 2011;75:1175-80.
28. Rolny P., Geenen J.E., Hogan W.J. Post-cholecystectomy patients with «objective signs» of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 1993;39:778-81.
29. Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment. *JOP* 2001;2:382-390.
30. Silverman W.B., Slivka A., Rabinovitz M., Wilson J. Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. *Dig Dis Sci* 2001;46:278-81.
31. Sgouros S.N., Pereira S.P. Systematic review: sphincter of Oddi dysfunction – non-invasive diagnostic methods and long-term outcome after endoscopic sphincterotomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;20:237-46.
32. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 (Suppl 1):171-6.
33. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2011 Dec 7; 20(45):16891-901.
34. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000 Jul; 95(7):1702-7.
35. Tse F., Liu L., Barkun A.N., Armstrong D., Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:235-41.
36. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.M., Gasmi M., Grimaud J.C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012;18:1610-5.
37. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallory S., Catalano M.F., Wiersema M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L. et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:291-6.
38. Wehrmann T. Long-term results (10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:202-7.
39. Wilcox C.M. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015 May 21;21(19): 5755-61.
40. Yaghoobi M., Pauls Q., Durkalski V., Romagnuolo J., Fogel E.L., Tarnasky P.R. et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015;47(10):881-90.
41. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульяновская Е.В. и соавт. Оценка эффективности Дюспаталина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Эксперимент клин гастроэнт* 2007; 2:20-125 [Mayev I.V., Samsonov A.A., Ulyankina Ye.V. et al. Efficacy of Duspatalin in comprehensive treatment of chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction. *Eksperiment klin gastroenterol* 2007; 2:20-125].
42. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Эксперимент клин гастроэнт* 2002;4:1-3 [Ilchenko A.A., Bystrovskaya Ye.V. Experience of Duspatalin application at functional sphincter of Oddi disorders in postcholecystectomy patients. *Eksperiment klin gastroenterol* 2002; 4:1-3].

Информация об авторах:

Баранская Елена Константиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Baranskaya Yelena K. – MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Шульпекова Юлия Олеговна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Shulpekova Yuliya O. – MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Впервые опубликовано в журнале «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.», 2018; 28(3):63-80

Сравнительная эффективность альверина цитрата и мебеверина при использовании для терапии функциональных расстройств желудочно–кишечного тракта у взрослых

О. Данне, Д. Поспаи, М. Мигнон

В исследовании выполнено сравнение эффективности и безопасности альверина цитрата (Метеоспазмил) и мебеверина (Дюспаталина), другого спазмолитического средства, широко применяющегося для лечения функциональных расстройств желудочно–кишечного тракта.

Протокол

Участники исследования

В настоящее исследование были включены 113 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет с функциональными расстройствами желудочно–кишечного тракта, то есть, с болью в животе и тремя или более критериями, описанными А.Р. Manning (6), нарушениями кишечной перистальтики и/или вздутием живота, наблюдавшимися в течение по крайней мере последних 6 месяцев, которым было выполнено морфологическое исследование кишечника (колоноскопия или ирригоскопия с бариевым контрастированием) в предшествующие три года для исключения возможной органической причины, за исключением неосложненного дивертикулита. Демографические данные включенных в исследование пациентов показаны в *таблице 1*; в *таблице 2* описаны основные клинические симптомы и признаки функциональных расстройств желудочно–кишечного тракта, отмеченные у пациентов, включенных в исследование.

Из исследования исключались пациенты с изолированным запором, с органическим заболеванием органов брюшной полости, не обязательно с вовлечением пищеварительной системы, с неконтролируемыми хроническими или се-

рьезными заболеваниями, а также пациенты с симптомами и признаками со стороны желудочно–кишечного тракта, которые можно было расценить как вторичные по отношению к другому заболеванию (например, эндокринному) или обусловленные приемом лекарственных средств (обезболивающих, нейролептиков или антидепрессантов). Также в исследование не проходили отбор пациенты, получавшие терапию тем или иным исследуемым препаратом в пределах тридцати дней до отбора в исследование. После того, как пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании, частнопрактикующий гастроэнтеролог осуществлял наблюдение пациентов амбулаторно в течение 6 недель.

Методы

Во время этого рандомизированного двойного слепого исследования использовался дизайн с двойным плацебо, что было связано с различиями в лекарственных формах исследуемых препаратов: альверина цитрат выпускается в форме капсул (содержащих 60 мг альверина цитрата и 300 мг симетикона), а мебеверин – в форме таблеток, содержащих 100 мг лекарственного вещества. Каждый пациент получал 1 капсулу и 2 таблетки утром и вечером и 1 капсулу в обеденное время: в группе тера-

пии альверина цитратом это были 3 капсулы с активным препаратом и 4 таблетки с плацебо мебеверина, а в группе терапии мебеверином – 4 таблетки с активным препаратом и 3 капсулы с плацебо альверина цитрата. Все остальные лекарственные средства, которые пациенты получали ранее для терапии функциональных расстройств желудочно–кишечного тракта, на момент включения в исследование были отменены. В ходе исследования пациенты продолжали придерживаться своего обычного образа жизни и рациона питания (с употреблением пищевых волокон и определенными ограничениями).

Период терапии продолжался 42 дня. Этот относительно короткий период позволил проводить лечение пациентов с применением только одного лекарственного средства, однако пациентам разрешалось в исключительных случаях использовать не обладающее раздражающими свойствами слабительное средство или другой спазмолитический препарат. Пациенты также не должны были менять схемы терапии и дозировки любых других лекарственных средств, которые они принимали и которые были разрешены согласно протоколу. Посещения врача были запланированы в Д0, затем через 3 недели (Д21) и шесть недель

(Д42) после начала исследования для оценки эффективности терапии. Информация была получена в процессе опросов пациентов, изучения дневников для самооценки (в которых регистрировали частоту и консистенцию стула) и анализа результатов оценки по визуальной аналоговой шкале, с помощью которой пациенты отмечали степень влияния имеющихся у них симптомов. Оценка влияния на качество жизни выполнялась во время каждого посещения врача по пятибалльной шкале. Данный протокол был одобрен центральным этическим комитетом больницы Биша-Клода Бернара. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской и Токийской декларациями.

Параметры оценки

Первичным параметром оценки (конечной точкой) была боль; вторичными параметрами оценки (конечными точками) были другие симптомы, переносимость, влияние на качество жизни и оценка эффективности терапии врачом и пациентом.

■ Симптомы

Оценка изменений основного параметра оценки («боли») осуществлялась с помощью системы оценки (шкалы), разработанной I.J. Cook [2]. Это общая шкала, включающая сумму значений, полученных при оценке трех аспектов, характеризующих боль (интенсивность, длительность и частота) по 7-балльной шкале (каждый аспект от 0 до 6 баллов). Соответственно индивидуальные результаты оценки могли составлять от 0 до 18 баллов. Было рассчитано среднее значение и общий результат оценки в Д0, Д21 и Д42.

Нарушения опорожнения кишечника оценивали по критериям, разработанным I.J. Cook, но по трехбалльной, а не семибалльной шкале (три балла для оценки частоты и три – для оценки консистенции). Анализ других симптомов, вздутия живота и сопутствующих критериев (тошноты, урчания, отрыжки, метеоризма, императивных

позывов на дефекацию, ощущения неполного опорожнения прямой кишки) был выполнен с использованием шкалы, разработанной J. Svedlund [7]. С использованием этой шкалы каждому из симптомов присваивалось от 0 до 3 баллов (по четырехбалльной шкале), но для анализа были оставлены только два уровня.

Протокол предусматривал, что пациентов, у которых не наблюдалось улучшения, и пациентов, симптомы которых полностью исчезли к Д21, можно было исключить из исследования до его окончания, но эти случаи необходимо было учесть при выполнении итогового анализа.

■ Переносимость

Во время каждого посещения пациентам давали возможность самостоятельно сообщить о любых нежелательных явлениях, которые могли у них возникнуть, и опрашивали на предмет появления у них других явлений, таких как головные боли, головокружение, возбудимость, нервозность, сонливость, сыпь, или любых других симптомов. Цель использования этих двух методов сбора данных заключалась в оценке интенсивности, времени возникновения и длительности явлений и их возможной связи с применением исследуемых препаратов. Тяжелым явлением – в плане интенсивности или длительности – считалось явление, требующее дополнительного посещения пациентом врача или даже исключения из исследования по совету исследователя.

■ Качество жизни

Оценка влияния функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и терапии на качество жизни выполнялась с помощью опросника, который пациенты заполняли во время первого и последнего посещения врача в рамках исследования.

■ Благоприятные эффекты терапии

Благоприятные эффекты терапии оценивались пациентами по визуальной аналоговой шкале и врачами в Д21 и в Д42.

Обоснованность результатов

Обработка данных и статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения SPSS. Число участников было достаточным для выявления разницы между группами при уровне риска $\alpha = 5\%$ и мощности $\rho = 90\%$. Группы сравнивали путем анализа данных всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (intention to treat анализ) с использованием критерия хи-квадрат для качественных переменных и t-критерия Стьюдента для парных и независимых выборок для количественных переменных. Изменения во времени по сравнению с Д0 и межгрупповые различия определялись с использованием повторных измерений в дисперсионном анализе.

Результаты

Исследование продолжалось 6 недель и на начальном этапе включало популяцию из 113 пациентов; с 4 пациентами, то есть 3,6% популяции, был утрачен контакт для последующего наблюдения в период с Д0 до Д21. Эти пациенты не были включены в анализ результатов, то есть в итоговый анализ были включены данные 109 пациентов, из которых 58 пациентов получали альверина цитрат и 51 – мебеверин.

Соблюдение условий протокола

12 пациентов были исключены из исследования до его окончания по разным причинам, включая возможные нежелательные явления (6 пациентов), отсутствие терапевтического эффекта к Д21 (1 пациент), личные причины (1 пациент) и полное разрешение симптомов к Д21 (4 пациента) (табл. 3). Следует отметить, что с 4 пациентами был утрачен контакт для последующего наблюдения (3 пациента из группы терапии мебеверином и 1 – из группы терапии альверина цитратом); 4 пациента, у которых были выявлены отклонения от протокола, были включены в анализ (2 пациента в возрасте старше 70 лет, 1 пациенту не было

выполнено морфологическое исследование кишечника, и 1 пациент получал мебеверин вместо альверина цитрата). Число пациентов, учтенных в анализе и получавших альверина цитрат, которые посещали врача в Д0, Д21 и Д42, составило 58, 56 и 52 пациента, соответственно; в

группе терапии мебеверином 51, 49 и 45 пациентов посетили врача в Д0, Д21 и Д42, соответственно, и были включены в анализ.

Эпидемиологические данные

В таблице 1 показано, что две группы не различаются по эпиде-

миологическим данным (пол, возраст, масса тела, рост, расовая принадлежность, работа, употребление алкоголя и курение, специальная диета, психологический профиль и время манифестации нарушения). Данные подтверждают преобладание женщин (70% популяции) и

Таблица 1. Сравнительные демографические характеристики 109 пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, включенных в клиническое исследование со сравнением эффективности содержащего альверина цитрат препарата и препарата сравнения (мебеверин)

Параметры	Альверина цитрат	Мебеверин
Число пациентов	58	51
Пол М/Ж	16/42	16/35
Средний возраст	47,4	48,4
Средняя масса тела	65,8	62,3
Средний рост (см)	163,8	165
Курение (да/нет)	10/48	9/42
Употребление алкоголя (да/нет)	11/47	7/44
Соблюдение диеты (да/нет)	12/46	13/38
Манифестация нарушения (месяцев назад)	114	115,1
Наличие психических симптомов (да/нет)	37/21	26/25

Таблица 2. Основные характеристики клинических симптомов и признаков, наблюдавшихся на момент включения в исследование, в группе альверина цитрата по сравнению с группой мебеверина

Симптомы	Альверина цитрат	Мебеверин
Боль в животе	11,7 ± 0,3	10,9 ± 0,4
Средний результат оценки (в баллах) в Д0 (± SEM)		
Частота стула	58 пациентов	51 пациент
- 1-2 эпизода в сутки	38%	58,8%
- ≥ 3 эпизодов в сутки	10,3%	19,6%
- ≤ 3 эпизодов в неделю	51,7%	21,6%
Консистенция стула		
- нормальная	15,5%	32%
- неоформленный, водянистый	20,7%	40%
- твердый, фрагментированный	63,8%	28%
Вздутие живота		
- эпизодическое/кратковременное	31%	29,4%
- частое/постоянное	69%	70,6%

Таблица 3. Основные причины досрочного исключения пациентов из исследования, в группе альверина цитрата по сравнению с группой мебеверина

Причины	Альверина цитрат	Мебеверин
	N = 59	N = 54
Возможное нежелательное явление	2*	4**
Отсутствие улучшения к Д21	1	-
Личные причины	-	1
Полное разрешение симптомов к Д21	3	1

* бессонница, запор, головные боли; ** диарея, тошнота, сонливость

продемонстрировали, что многие пациенты были недостаточно активны (22 пациента были на пенсии, 29 вели сидячий образ жизни и 4 не были на пенсии, но были недостаточно физически активны). Небольшое число пациентов в данном исследовании курили (82% никогда не курили) и/или употребляли алкоголь (83% никогда не употребляли алкоголь); 23% соблюдали специальную диету (12 соблюдали диету, богатую неочищенными веществами, и 7 дополнительно употребляли пищевые волокна).

Эта таблица также подтверждает важность психологических факторов, поскольку у 63 пациентов (57,8%) имелись невротические проявления: 46 пациентов оценили свое состояние как встревоженное, 5 – как подавленное, у 9 пациентов было отмечено тревожно-депрессивное расстройство, и у 3 пациентов – обсессивно-компульсивное расстройство.

Значимых различий между двумя группами по результатам оценки боли в Д0 выявлено не было. В отношении других характеристик (основных симптомов) группы были более разнородны: нормальный транзит по желудочно-кишечному тракту чаще наблюдался в группе терапии мебеверином. Пациенты в группе терапии альверина цитратом чаще отмечали наличие твердого, фрагментированного стула, в то время как неоформленный стул чаще отмечали пациенты в группе мебеверина. Частота дискомфорта, связанного с вздутием живота, была сопоставимой в обеих группах (табл. 2).

Сравнительная эффективность двух препаратов

■ Боль

Оценка боли с использованием шкалы, разработанной I.J. Cook, выполнялась путем сложения вместе результатов оценки (от 0 до 18 баллов) трех аспектов, характеризующих боль, а именно интенсивности, длительности и частоты приступов. Средний результат оценки (в баллах) значи-

Таблица 4. Уменьшение боли в животе (шкала Кука, результат оценки от 0 до 18 баллов), как функция длительности терапии, по сравнению с исходным результатом оценки. Это снижение является статистически значимым для каждого препарата ($p < 0,05$); парный t- критерий Стьюдента для внутригруппового анализа. Разница между двумя препаратами отсутствует

День	Альверина цитрат	Мебеверин
Д0	11,7 (0,3)*	10,9 (0,4)*
	5-18**	4-16**
Д21	8 (0,4)*	7,3 (0,5)*
	0-16**	0-16**
Д42	7,3 (0,5)*	7,3 (0,6)*
	0-16**	0-16**

* Среднее значение (SEM); ** диапазон

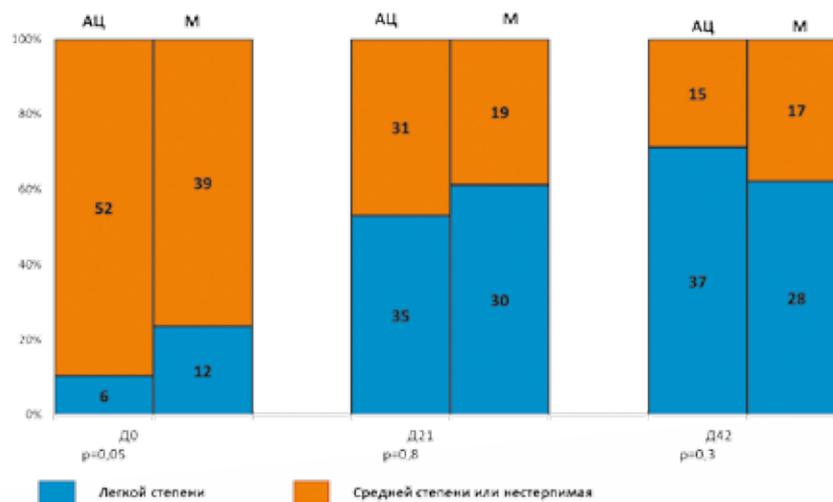


Рисунок 1. Интенсивность боли. Значимых различий между группами терапии альверина цитратом (АЦ) и мебеверином (М) с учетом критерия хи-квадрат не выявлено ($p < 0,05$ при сравнении с Д0 в обеих группах в дисперсионном анализе)

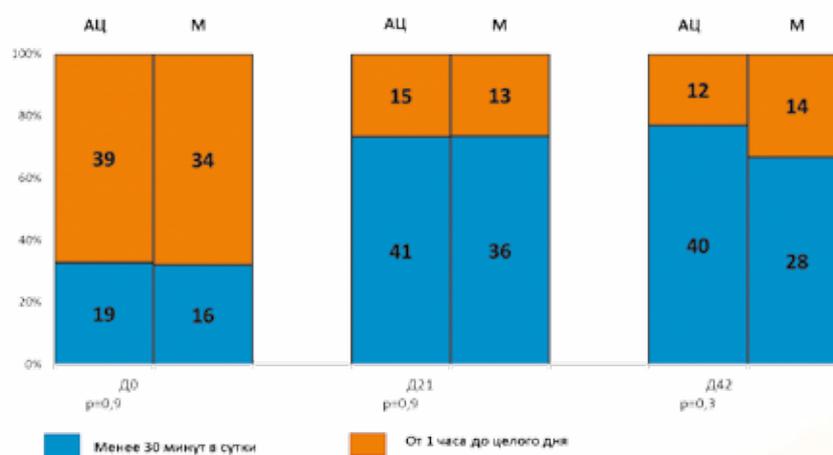


Рисунок 2. Длительность боли. Значимых различий между группами терапии альверина цитратом (АЦ) и мебеверином (М) не выявлено ($p < 0,05$ при сравнении с Д0 в обеих группах)

мо улучшился в обеих группах (табл. 4). Дисперсионный анализ средних результатов оценки, полученных в Д0, Д21 и Д42, продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между двумя группами терапии; напротив, внутрigrupповой анализ с использованием парного t-критерия Стьюдента выявил статистически значимое уменьшение ($p < 0,05$) боли со временем. Это общее улучшение наблюдалось при подробном анализе каждого из трех аспектов, то есть интенсивности, длительности и частоты приступов боли (рисунки 1, 2 и 3). Межгрупповая вариабельность не была статистически значимой после того, как были перегруппированы классы оценки ($p = 0,9$ в анализе с использованием критерия хи-квадрат, за исключением интенсивности боли, $p = 0,06$, с систематической ошибкой в пользу альверина).

■ *Нарушения опорожнения кишечника*

- Частота стула: пациентов можно было разделить на три группы (табл. 5): группа 1: нормальный транзит, один или два эпизода дефекации в сутки, 52 пациента (альверина цитрат – 22, мебеверин – 30); группа 2: преобладает диарея, более трех эпизодов дефекации в сутки, 16 пациентов (альверина цитрат – 6, мебеверин – 10); группа 3: преобладает запор, менее одного эпизода

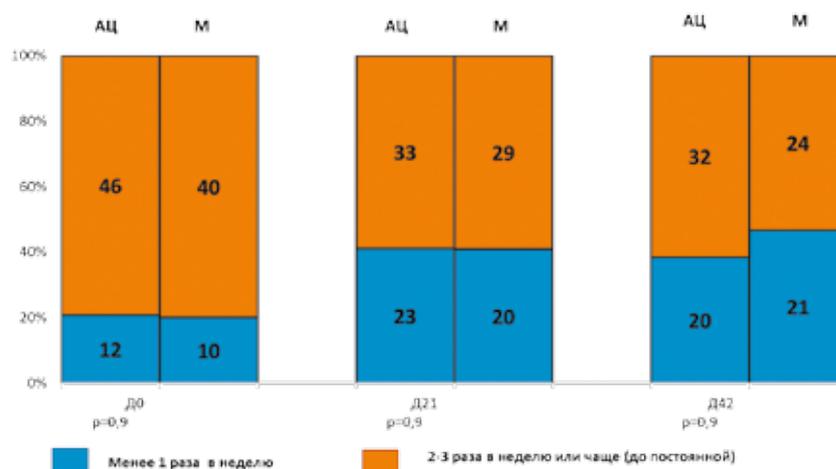


График 3: Частота эпизодов боли.

дефекации каждые три дня, 41 пациент (альверина цитрат – 30, мебеверин – 11). В таблице 5 показано, что в обеих группах удалось добиться улучшения, но **значимые изменения по сравнению с исходными данными были выявлены только в группе альверина цитрата в Д21 по сравнению с Д0 ($p = 0,001$) и в Д42 по сравнению с Д0 ($p = 0,002$)**. Эти различия не наблюдались в группе мебеверина ($p = 0,12$ и $p = 0,077$, соответственно).

- Консистенция стула: пациентов можно было разделить на три группы (табл. 6): группа 1: нормальная консистенция стула, 25 пациентов (альверина цитрат – 9, мебеверин – 16); группа 2: неоформленный или водянистый стул, 32 пациента (альверина цитрат – 12, мебеверин –

20); группа 3: твердый или фрагментированный стул, 51 пациент (альверина цитрат – 37, мебеверин – 14). В таблице 6 показано, что в обеих группах удалось добиться улучшения, но статистически значимые изменения по сравнению с исходным состоянием в Д0 были выявлены только в группе альверина цитрата в Д21 ($p = 0,008$) и в Д42 ($p = 0,006$), в то время как в группе мебеверина значимых изменений ни разу отмечено не было ($p = 0,055$ и $0,07$, соответственно). Следует отметить, что улучшение было более выраженным у пациентов, исходно отметивших наличие твердого стула (51 в Д0 и 26 в Д42); у пациентов, отметивших в начале терапии неоформленный стул, улучшение было намного менее выраженным (32 в Д0 и 28 в Д42).

Таблица 5. Сравнительные эффекты альверина цитрата и мебеверина в отношении транзита по желудочно-кишечному тракту у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (частота эпизодов дефекации). Анализ числа нормальных эпизодов стула (частота в Д21 и в Д42 по сравнению с Д0) свидетельствует о статистически значимой разнице в группе альверина цитрата (Д21: $p = 0,001$; Д42: $p = 0,002$) и об отсутствии разницы в группе мебеверина (Д21: $p = 0,12$; Д42: $p = 0,077$)

		Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		1-2 эпизода стула/сутки		>3 эпизодов стула/сутки		<3 эпизодов стула/сутки	
		п	%	п	%	п	%
Д0	Альверина цитрат	22	38	6	10,3	30	51,7
	Мебеверин	30	58,8	10	19,6	11	21,6
Д21	Альверина цитрат	39	69,6	2	3,6	15	26,8
	Мебеверин	36	73,5	5	10,2	8	16,3
Д42	Альверина цитрат	36	69,2	4	7,7	12	23,1
	Мебеверин	35	77,8	3	6,7	7	15,5

Таблица 6. Сравнительные эффекты альверина цитрата и мебеверина в отношении транзита по желудочно-кишечному тракту у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (консистенция стула). Анализ консистенции стула (нормальной консистенции) свидетельствует о статистически значимой разнице в группе альверина цитрата в Д21 по сравнению с Д0 ($p = 0,008$) и в Д42 по сравнению с Д0 ($p = 0,006$) и о незначимой разнице в группе мебеверина (Д0 по сравнению с Д21: $p = 0,055$; Д0 по сравнению с Д42: $p = 0,07$)

		Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		нормальной консистенции		неоформленный или водянистый		твердый и фрагментированный	
		п	%	п	%	п	%
Д0	Альверина цитрат	9	15,5	12	20,7	37	63,8
	Мебеверин	16	32	20	40	14	28
Д21	Альверина цитрат	20	35,7	14	25	22	39,3
	Мебеверин	26	53,1	15	30,6	8	16,3
Д42	Альверина цитрат	21	40,4	14	26,9	17	32,7
	Мебеверин	22	48,9	14	31,1	9	20

Таблица 7. Сравнительные эффекты альверина цитрата и мебеверина в отношении транзита по желудочно-кишечному тракту у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (вздутие живота) Значимых различий между группами в Д0, Д21 и Д42 выявлено не было

	Группа 1		Группа 2	
	эпизодическое кратковременное вздутие живота		частое или постоянное вздутие живота	
	Альверина цитрат	Мебеверин	Альверина цитрат	Мебеверин
Д0	18	15	40	36
	(31%)	(29,4%)	(69%)	(70,6%)
Д21	44	40	12	9
	(78,6%)	(81,6%)	(21,4%)	(18,4%)
Д42	40	35	12	10
	(76,9%)	(77,8%)	(23,1%)	(22,2%)

■ Вздутие живота

Пациентов можно было разделить на две подгруппы (табл. 7): группа 1: пациенты с кратковременным и эпизодическим вздутием живота, 33 пациента (альверина цитрат – 18, мебеверин – 15); группа 2: частое или постоянное вздутие живота, 76 пациентов (альверина цитрат – 40, мебеверин – 36). В Д0 70% пациентов в каждой группе отмечали частое или постоянное вздутие живота. Улучшение по данному параметру было сравнимым в обеих группах и не различалось в значимой степени в Д21 ($p = 0,6$) и в Д42 ($p = 0,9$). В общей сложности только 22 пациента отмечали вздутие живота в Д42: 12 в группе альверина цитрата (23,1%) и 10 в группе мебеверина (22,2%) (табл. 7).

■ Сопутствующие симптомы

Наиболее часто отмечавшимися сопутствующими симптомами

были метеоризм, урчание и ощущение неполного опорожнения прямой кишки. В Д21 и в Д42 было отмечено отчетливое уменьшение этих симптомов, хотя разницы между двумя группами терапии не наблюдалось (табл. 8). Другие симптомы, такие как тошнота и отрыжка, либо отмечались очень редко, либо имели легкую степень и не требовали отдельного анализа.

■ Переносимость

О нежелательных явлениях самостоятельно сообщили 3 пациента в группе терапии альверина цитратом и 10 пациентов в группе терапии мебеверином (табл. 9). Связь между явлениями и применением исследуемого препарата была расценена как возможная или вероятная в трех случаях в группе альверина цитрата (в двух и в одном случае, соответственно) и в четырех случаях в группе мебеверина (в 3 и в одном случае, соответствен-

но). В первой группе эти нежелательные явления привели к досрочному выбыванию из исследования двух пациентов (в 1 случае связь с применением препарата была расценена как возможная и в 1 – как вероятная). В группе мебеверина ни один из пациентов не выбыл из исследования до его окончания вследствие возникновения нежелательных явлений (три случая выбывания, зафиксированные в этой группе, были связаны с другими факторами). Явления, о которых самостоятельно сообщили пациенты, не были очень специфичными, имели разнообразную природу и по типу могли быть связаны с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (бессонница, недомогание, головная боль, боль в животе и тошнота); что касается времени возникновения, эффектом, который наиболее вероятно был связан с применением ис-

Таблица 8. Сравнительные изменения сопутствующих симптомов в результате терапии альверина цитратом и мебеверин у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта

Сопутствующие симптомы		Д0 (n)	Д21 (n)	Д42 (n)
Тошнота	Альверина цитрат	10	5	1
	Мебеверин	2	2	1
Урчание	Альверина цитрат	17	5	6
	Мебеверин	19	2	4
Отрыжка	Альверина цитрат	7	2	3
	Мебеверин	6	2	2
Метеоризм	Альверина цитрат	37	14	14
	Мебеверин	30	13	11
Императивные позывы на дефекацию	Альверина цитрат	1	1	1
	Мебеверин	5	3	0
Ощущение неполного опорожнения прямой кишки	Альверина цитрат	25	6	6
	Мебеверин	15	4	4

Таблица 9. Нежелательные явления, о которых пациенты сообщили самостоятельно во время сравнительного исследования альверина цитрата и мебеверина у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта

Группа	Симптом	Дата возникновения	Прекращение применения препарата	Исход	Связь
Альверина цитрат	Бессонница	Д4	Полное	Улучшение	Возможна
	Недомогание	Д8	Временное	Улучшение	Возможна
	Запор				
	Головная боль	Д3	Полное	Улучшение	Вероятна
Мебеверин	Сыпь	Д30	Нет	Положительный	Маловероятна
	Диарея	Д10	Полное	Ухудшение	Невозможна
	Сонливость	Д3	Временное	Ухудшение	Возможна
	Боль в животе	Д35	Временное	Стабилизация	Возможна
	Рвота, боль, лихорадка	Д40	Нет	Состояние разрешилось	Возможна
	Неприятный привкус во рту	Д21	Нет	Стабилизация	Вероятна
	Головокружение	Д14	Нет	Стабилизация	Маловероятна
	Тошнота, боль в желудке	Д2	Полное	Стабилизация	Маловероятна
	Рак молочной железы	Д13	Полное		Невозможна
	Головокружение, недомогание	Д38	Нет	Состояние разрешилось	Маловероятна

следуемого препарата, был неприятный привкус во рту, отмеченный пациентом из группы мебеверина, который, однако, не выбыл из исследования ввиду возникновения этого явления.

При активном расспросе 10 пациентов в группе альверина цитрата и 11 пациентов в группе мебеверина отметили другие не-

значительные симптомы, которые во всех случаях разрешились самостоятельно; эти явления не оказали какого-либо влияния на исследование, и их связь с применением исследуемого препарата была маловероятной (головная боль, головокружение, нервозность, сонливость и сыпь).

■ *Качество жизни*

Оценка пациентами влияния имеющихся у них расстройств и лечения этих расстройств на качество жизни по опроснику, который выдавался в конце посещения врача, показала, что качество жизни улучшилось у 61,3% пациентов, включенных в группу альверина цитрата, к Д21 и у 60,7% к Д42; в группе мебеверина эти значения

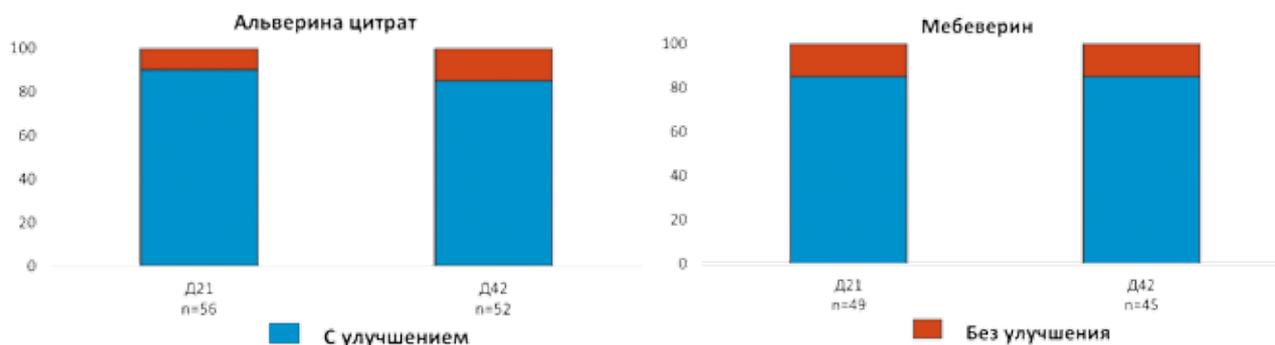


Рисунок 4. Общая оценка улучшения врачом по сравнению с Д0 (n = число пациентов, проанализированных при каждом посещении врача)

составили 53,2% и 65,9% к Д21 и к Д42, соответственно. Поэтому в двух группах наблюдалось сравнимое улучшение качества жизни пациентов.

Сами пациенты оценивали эффективность терапии по визуальной аналоговой шкале. В Д21 83,4% пациентов в группе альверина цитрата и 72,4% в группе мебеверина чувствовали себя значительно лучше ($p = 0,14$). Эти значения оставались стабильными в Д42, при этом в группе мебеверина значения продемонстрировали дальнейшее улучшение. Общая оценка врача позволила разделить этих пациентов на две группы: группу «с улучшением» (от небольшого улучшения до выраженного улучшения) и группу «без улучшения» (отсутствие изменений или даже ухудшение состояния). По оценке врачей, состояние 94,8% пациентов в группе альверина цитрата улучшилось к Д21, с некоторым уменьшением этого процента до 88,5% к Д42. В группе мебеверина эти цифры составили 81,6% и 82,2% в Д21 и Д42, соответственно. Различия между значениями, отмеченными в Д21 и Д42, оказались статистически незначимыми.

Обсуждение

Причины возникновения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта до конца не ясны. Хотя недавно было обнаружено, что нарушения моторики и чувствительности желудочно-кишечного тракта играют роль в этиологии этих расстройств, специфические методы терапии пока не

разработаны, и лечение носит преимущественно симптоматический характер [4]. Из лекарственных средств, доступных на сегодняшний день для этих пациентов, широко распространены спазмолитические средства, применяющиеся как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (слабительными, газопоглотителями, средствами, защищающими слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и анксиолитиками). Поэтому доступные для пациентов спазмолитические средства должны быть как можно более безопасными и эффективными. Это рандомизированное контролируемое исследование было проведено с целью валидации нового содержащего альверина цитрат препарата путем сравнения его эффективности с эффективностью мебеверина, одного из наиболее часто применяющихся спазмолитических средств.

Благодаря выбранным для данного исследования параметрам оценки и небольшого числа пациентов, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения, оказалось возможным сформировать группы пациентов приемлемого размера для последовательного и статистически обоснованного мониторинга типичных симптомов функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, а также трех из шести дополнительных критериев, первоначально определенных протоколом. Поскольку группы плохо совпадали в плане нарушений опорожнения кишечника, наряду с болью, полученные результаты следует

анализировать с осторожностью. Не удалось проанализировать некоторые сопутствующие критерии, первоначально описанные в протоколе, поскольку число соответствующих пациентов оказалось слишком ограниченным на момент включения (что касается тошноты, отрыжки и императивных позывов на дефекацию), процесс мониторинга позволил собрать данные для очень ограниченных групп пациентов с незначительными симптомами и признаками, или полученную информацию было сложно интерпретировать (периодическое использование других спазмолитических средств или слабительных, связь с типом рациона). Тем не менее, эти сопутствующие симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта так часто возникают у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, что их необходимо учитывать как дополнительные критерии, как недавно было показано во французском эпидемиологическом исследовании [3].

Целью данного исследования было сравнение двух спазмолитических средств: каждому из пациентов был назначен только один препарат для предотвращения взаимодействия с другими лекарственными средствами при анализе результатов. Ограничение числа лекарственных средств, применение которых допускалось в исследовании, пациенты в составе большей изучаемой популяции перенесли хорошо, что, вероятно, связано с кратковременным периодом исследования (шесть недель).

Теперь, по прошествии времени, хотя некоторые авторы считают подобный период исследования слишком кратковременным [5], тем не менее, он представляется достаточным по двум причинам: во время периода мониторинга оценивавшиеся в исследовании критерии значимо изменились при применении двух исследуемых препаратов, и улучшение было существенно, хотя и не значимо, более выраженным в период с Д0 по Д21, чем в период с Д21 по Д42. Оба лекарственных средства способствовали эффективному уменьшению боли в животе, которая была описана как константа в начале исследования и являлась первичным параметром оценки (конечной точкой). Боль оценивалась с помощью шкалы оценки, являющейся адаптацией шкалы, разработанной I.J. Cook [2], и состоящей из комбинации результатов оценки трех разных аспектов боли, а именно интенсивности, частоты и длительности. Значимых различий между двумя спазмолитическими средствами по средним общим результатам оценки боли или по результатам оценки каждого из аспектов в отдельности выявлено не было. Эти результаты соответствуют данным, полученным в ранее проведенном исследовании по сравнительной оценке тех же двух препаратов, но с использованием других методов и в течение восьминедельного периода мониторинга [8].

Улучшение транзита по желудочно-кишечному тракту со временем было статистически значимым **только в группе терапии альверина цитратом**. Кроме того, в данном исследовании **альверина цитрат продемонстрировал статистически значимое превосходство по отношению к мебеверину** в период с Д21 по Д42 по результатам **оценки нарушений опорожнения кишечника** (то есть по числу пациентов, у которых транзит по желудочно-кишечному тракту стал нормальным).

Положительная разница в пользу альверина цитрата также

была обнаружена в плане улучшения консистенции стула, что подтверждает результаты исследования С.Т. Tudor [8], в котором наблюдалась тенденция к **более высокой эффективности альверина цитрата по сравнению с мебеверинном у пациентов с запором**. Напротив, у пациентов, отмечавших неоформленный или водянистый стул (подгруппа, составлявшая одинаковую пропорцию в обеих группах терапии в начале исследования), такого улучшения не наблюдалось. Статистически значимой разницы между двумя группами в плане уменьшения вздутия живота отмечено не было.

Наблюдалась превосходная переносимость альверина цитрата при применении 3 капсул в сутки; два пациента выбыли из исследования до запланированного срока: один на третий день (в связи с возникновением головной боли) и еще один на четвертый день (в связи с бессонницей). При этом было уделено внимание оценке возможной связи с применением исследуемого препарата, поскольку симптомы и признаки, возникшие у этих пациентов, регрессировали после отмены препарата. Однако авторы предполагают высокую вероятность наличия причинно-следственной связи. Также данное исследование позволило подтвердить определенные эпидемиологические данные, описанные в других источниках, касающиеся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, а именно высокую предрасположенность женщин к этому заболеванию и высокую частоту невротических проявлений у пациентов с синдромом раздражения кишечника. Авторы также обнаружили, что результаты терапии становились очевидными с третьей недели лечения с применением обоих лекарственных средств, изученных в этом исследовании, и продемонстрировали, что состояние пациентов с запором улучшалось более выражено, чем у пациентов с преобладанием диареи, вне зависимости от назначенного препарата.

Заключение

Данное исследование с участием 113 пациентов продемонстрировало, что препарат, содержащий альверина цитрат, при применении в дозе 3 капсулы в сутки, представляет собой хорошую терапевтическую альтернативу для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, поскольку полученные результаты, по меньшей мере, оказались эквивалентны результатам применения мебеверина (200 мг два раза в сутки) и даже **превысили их в плане улучшения транзита по желудочно-кишечному тракту у пациентов с запором**. Альверина цитрат способствует эффективному уменьшению всех типичных симптомов функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и также положительно влияет на качество жизни, что отмечается не только самими пациентами, но и их лечащими врачами. **Различия, отмеченные между двумя лекарственными средствами**, применявшимися в ходе этого исследования, **были минимальными**, но когда эти различия были значимыми, **они были в пользу альверина цитрата**.

Ключевые моменты

- 109 пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта длительностью более 6 месяцев были включены в рандомизированное двойное слепое исследование по сравнительной оценке эффективности и безопасности содержащего альверина цитрат препарата (60 мг альверина, 300 мг симетикона на капсулу, 3 капсулы в сутки) и мебеверина (100 мг на таблетку, 4 таблетки в сутки). Исследование продолжалось в течение шести недель.
- Эффективность двух исследуемых препаратов оказалась эквивалентной и значимой с учетом уменьшения боли в животе (первичный параметр оценки) и вздутия живота. Улучшение состояния при нарушениях транзита по желудочно-кишечному

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 А03АХ58

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 неизмененном 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 неустановленная частота (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Очень редко: цитолитический гепатит, реакции анафилактического типа и анафилактический шок.

Неустановленная 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 альверино /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 альверино /си-

метиконом 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

тракту (с учетом консистенции и частоты стула) было статистически значимым только в группе терапии альверина цитратом, но в этой группе было большее число пациентов с запором, чем в группе терапии мебеверинном. Следует отметить, что в обеих группах уменьшение симптомов у пациентов с неоформленным

стулом или с преобладанием диареи было существенно менее выраженным, чем у пациентов с твердым стулом или преобладанием запора. Переносимость препаратов, уменьшение сопутствующих симптомов (метеоризма, урчания и ощущения неполного опорожнения прямой кишки), а также улучшение

качества жизни (по оценке пациентами и врачами) были сопоставимыми в обеих группах.

- Препарат, содержащий спазмолитическое средство альверина цитрат, является хорошей терапевтической альтернативой для пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Bueno L, Fioramonti J. Troubles fonctionnels intestinaux: perspectives therapeutiques. In: Progres en hepato-gastroenterologie. Paris, Doin ed., 1995, 11, 159-174.
2. Cook IJ, Irvine ET, Campbell D, Shannon S, Reddy SN, Collins SM. Effects of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid mobility in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1990 ; 98 : 66-72.
3. Danquechin-Dorval E, Delvaux M; Allemand H, Allouche S, Van Egrool D, Lepen C. Profil et evolution du syndrome de l'intestin irritable. Etude epidemiologique nationale prospective chez 13) consultants en gastro-enterologie suivis neuf mois. Gastroenterol Clin Biol 1994 ; 18 : 145-150.
4. Frexinos J, Louvel D, Delvaux M. Physiopathologie des troubles fonctionnels intestinaux. In: Progres en hepato-gastroenterologie. Paris, Doin ed., 1995 ; 11 : 123-134.
5. Klein KB, Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. Gastroenterology 1988; 95: 232-241
6. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Larris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. BMJ 1978 ; 2 : 653-654
7. Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G, Gsr A. A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1988; 33:129-134.
8. Tudor CJ. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome. Br J Practice 1986 ; 40 ; 276-278.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации международной экспертной группы по гастроэнтерологии

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – наиболее распространенное заболевание пищеварительной системы во всем мире. Ключевыми этиологическими факторами развития патологии являются функциональное нарушение в области гастроэзофагеального сфинктера и снижение перистальтики пищевода. Эффективность терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) – отправная точка при установлении диагноза ГЭРБ или его исключении по данным эзофагогастроскопии, а также служит для дифференциальной диагностики. В случае отсутствия эффекта от применения препаратов ИПП и сохраняющейся клинической симптоматики прибегают к дополнительным исследованиям: определяют подвижность пищевода, выполняют манометрию пищевода и проводят амбулаторный рефлюкс-мониторинг. Важное значение в установлении диагноза ГЭРБ имеет также определение состояния слизистой оболочки, ее повреждения с признаками эрозивного эзофагита (Лос-Анджелесская классификация, степень C и D), наличия признаков пищевода Барретта и изменения длительности эзофагеальной кислотности. Однако существует физиологический рефлюкс, и приведенный комплекс исследований создает картину ложноположительного диагноза у пациентов без ГЭРБ.

Это создает определенные трудности в установлении диагноза. Кроме того, некоторые положения рекомендаций функционального обследования пациентов с ГЭРБ не обновлялись более 10 лет.

В связи с этим международной экспертной группой по проблеме ГЭРБ принято решение определить основные наиболее важные и общепризнанные параметры функциональных тестов состояния пищевода и их интерпретации при верификации клинического диагноза. В приводимом ниже документе отражены коллективные выводы международной рабочей группы по ГЭРБ, включающие мнение экспертного совета по интерпретации результатов обследования пациентов при установлении диагноза ГЭРБ.

Рабочий документ подготовлен международным согласительным комитетом ГЭРБ под руководством Эдуардо Саварино

(Edoardo Savarino) и опубликован 2017 г. в журнале «Nature Reviews Gastroenterology. Hepatology» – официальном издании Американской коллегии гастроэнтерологов.

Основные положения

ГЭРБ сопровождается специфической клинической картиной в виде изжоги и неприятной боли в эпигастриальной области, вызванных ретроградным забросом кислого желудочного содержимого через некомпетентный эзофагогастральный сфинктер. Рефлюксная болезнь пищевода является наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта в мире. Около 40 % населения США отмечают клинические проявления хронического заболевания с периодами ремиссии и не менее 10–20 % – с еженедельной клинической картиной обострений.

Типичная симптоматика ГЭРБ включает изжогу и отрыжку, дисфагию, уменьшение массы тела и раз-

витие анемии, а также боль в груди и горле. Клинический диагноз подтверждается после эмпирической терапии ИПП, дополненной данными эзофагогастродуоденоскопии. Если симптомы, несмотря на эмпирическое лечение, сохраняются, а данные эзофагогастроскопии не подтверждают ГЭРБ, показано проведение функциональных проб: манометрии пищевода и определения рефлюкс-мониторинга и определения морфологических изменений состояния слизистой оболочки. Однако эти критерии также не всегда разъясняют ситуацию. Поэтому экспертная группа, изучающая ГЭРБ, определила оценочные критерии для установления диагноза.

Механизмы формирования желудочно-пищеводного рефлюкса

Состояние барьерной функции эзофагогастрального сфинктера

Нарушение запирающей функции эзофагогастрального сфинктера – основной компонент развития ГЭРБ. Наиболее часто это сочетается с морфологическими аномалиями (грыжа пищевода и т.д.). Кроме того, проходящая релаксация эзофагогастрального сфинктера в норме является физиологическим ответом на перерастяжение желудка. Но! Основным этиологическим фактором ГЭРБ является чрезмерный патологический рефлюкс!!!

По современным критериям оценки путем транссфинктерной манометрии высокого разрешения на фоне глубокой релаксации пищевода и выключенной диафрагмы при отсутствии глотания тоническое время замыкания эзофагога-

стрального сфинктера составляет >10 с. Его функция, с учетом анатомических особенностей, определяется состоянием тонуса диафрагмы и расстоянием между ножками диафрагмы. Исходя из этого, выделяют следующие типы расстройства функции сфинктера: 1) нормальный тип; 2) субнормальный – сепарация ножек диафрагмы <3 см и 3) аномальный – сепарация ножек диафрагмы ≥3 см. При сохраняющемся внутрипищеводном давлении <5 мм рт. ст. (тонус покоя) функция сфинктера не нарушается. Таким образом, нарушение функции сфинктера может развиваться из-за снижения тонуса диафрагмы и увеличения сепарации ее ножек.

Гипомобильность пищевода

Подавление рефлюкса осуществляется вторичной антиперистальтической волной и следующим за ней продвижением комка слюны для нейтрализации кислого желудочного содержимого. У многих

пациентов с ГЭРБ двигательная функция пищевода не нарушена, однако гипомобильность может обуславливать развитие эзофагита из-за фрагментированной сократимости различных зон пищевода.

Кислое содержимое (рефлюксат)

Заброс кислого содержимого желудка, происходящий при недостаточности сфинктера сразу после принятия пищи, – главная причина формирования эрозий слизистой оболочки. Желудочный и другие компоненты рефлюксата (пепсин, желчные кислоты) могут участвовать в повреждении слизистой оболочки пищевода, формируя хроническое воспаление и приводя к развитию метаплазии или формированию пищевода Барретта.

Инструментальные обследования при ГЭРБ

Особенности этиопатогенеза ГЭРБ не влияют напрямую на

выбор первоначальной лечебной тактики, поскольку основная задача состоит в подавлении кислотопродуцирующей функции желудка. Однако при сохраняющейся симптоматике, несмотря на эмпирическую терапию ИПП при нормальной эндоскопической картине слизистой оболочки, рекомендуются дополнительные обследования пищевода. Их уточненный перечень приведен ниже.

Показания к исследованию функции пищевода при ГЭРБ (уточненные показания)

Показания к амбулаторному мониторингованию рефлюкса:

- сохраняющаяся типичная клиническая симптоматика несмотря на прием ИПП – изжога, отрыжка;
- наличие атипичной симптоматики: боль в груди, кашель, боль в горле – для исключения ГЭРБ;

Таблица. Физиологические состояния, имитирующие ГЭРБ

Состояние	Симптоматика	Диагностика	Клиническая характеристика
Ахалазия	Дисфагия, срыгивание проглоченных продуктов, боль в груди, уменьшение массы тела	Данные анамнеза, обычная манометрия или манометрия высокого разрешения и импедансная манометрия, рентгенография с барием	Обструкция продвижения пищи по пищеводу с или без нарушения перистальтики пищевода
Нарушение глотания	Постпрандиальная регургитация желудочного содержимого после предшествующей изжоги	Данные анамнеза, обычная манометрия высокого разрешения и импедансная манометрия, импеданс-рН-метрия	Одновременное повышение внутрибрюшного и грудного давления (волна «г»)
Отрыжка пищеводного или желудочного содержимого	Аэрофагия, отрыжка воздухом	Анамнез, импеданс-рН-метрия и манометрия высокого разрешения	Антеградное заглатывание воздуха, сопровождаемое его ретроградной отрыжкой
Эзофагит	Дисфагия	Эндоскопия с биопсией	Отсутствие двигательных расстройств
Эозинофильный эзофагит	Аномалия тонуса стенок или наличие стриктур, создающих дисфагию, уплотнение и регургитацию	Анамнез, эндоскопия с биопсией	Отсутствие двигательных расстройств
Пищеводные дивертикулы	Регургитация после еды застойной пищей	Анамнез, эндоскопия, контрастная эзофагография с барием	Ущемление дистального отдела дивертикула, нарушение прохождения по пищеводу
Функциональные расстройства пищевода	Любой симптом пищевода, включая изжогу, боль в груди или дисфагию	Анамнез, эндоскопия, контрастная рентгенография с барием, обычная манометрия и ее разновидности, импеданс-рН-метрия	Нормальные показатели функции пищевода или незначительные двигательные расстройства при манометрии

- указание на сохранение аномального рефлюкса после операции по его устранению или малоинвазивного лечения;
- функциональная изжога;
- синдром срыгивания или руминирования при повышении рН. Новые показания:
- мониторинг рефлюксной нагрузки после хирургической или малоинвазивной коррекции ГЭРБ;
- мониторинг рефлюксной нагрузки после абляции гастроэзофагеального сфинктера при ахалазии.

Показания для манометрии при ГЭРБ:

- локализация гастроэзофагеального сфинктера для соответствующего размещения катетеров для рН и рН-импедансного измерения;
- исключение основных двигательных расстройств, особенно ахалазии;
- оценка эффективности перистальтики пищевода перед инвазивными антирефлюксными процедурами и операциями;
- диагностика синдрома руминирования и срыгивания (в сочетании с сопротивлением рН-импедансом);
- оценка дисфагии после фундопликации;
- диагностика функциональных расстройств пищевода путем исключения основных двигательных расстройств.

Новые показания:

- оценка морфологии и целостности эзофагогастрального перехода;
- определение размера грыжи пищеводного отверстия;
- оценка эффективности перистальтики пищевода перед бариатрическими процедурами (время кислотного действия, состояние эзофагогастрального сфинктера).

Представленные выше расстройства моторики пищевода дополнены группой заболеваний, имитирующих ГЭРБ, что важно для дифференциальной диагностики.

Интегральная оценка функции эзофагогастрального перехода (сфинктера)

Большинство показателей (базальное давление эзофагогастрального сфинктера, интегрированное давление релаксации, интегральный индекс сократимости, размер пищеводной грыжи), используемых при интерпретации двигательных расстройств пищевода при ГЭРБ, получают при манометрии высокого разрешения при стандартной глотательной пробе. Определение интегрального индекса сокращения стенки пищевода является основным оценочным критерием. В норме данный показатель составляет >1 . Этот ориентир необходим для интерпретации полученных результатов и дифференциальной диагностики ГЭРБ (перистальтика не нарушена, резерв сохранен) и тех ситуаций, когда он отсутствует.

В этой связи важно также помнить об особенностях функционирования гастроэзофагеального сфинктера, внутрибрюшном давлении, сократительной способности стенок пищевода и внутрипищеводном давлении. Авторы рекомендаций для удобства установления диагноза и сокращения производительной работы, а также для облегчения задачи лечащему врачу рекомендуют пошаговый диагностический алгоритм. Его краткий вариант приведен ниже.

Типичные симптомы, сопровождающие рефлюкс (изжога, кислотная регургитация), первоначально купируются подавлением кислотности путем эмпирического приема ИПП. При сохраняющихся тревожных симптомах на фоне терапии ИПП, таких как дисфагия, анемия, уменьшение массы тела, – показано проведение эндоскопии и биопсии для уточнения характера патологии. Это показано также при отсутствии эффекта от эмпирической терапии и подозрении хронического воспалительного процесса в стенке пищевода. При отрицательной биопсии и отсутствии эффекта от эмпирической терапии ИПП в случае сохра-

няющейся симптоматики показано проведение рН-метрии. Данные биопсии, особенно степень изменения класса А или В по Лос-Анджелесской классификации, характерны для бессимптомных пациентов, с эзофагитом, которым показан амбулаторный рефлюкс-мониторинг. Он также рекомендуется при планировании антирефлюксной процедуры или хирургической операции.

При сохраняющихся симптомах на фоне адекватного подавления кислотности желудка для уточнения этиологической картины заболевания показан амбулаторный рефлюкс-мониторинг с рН-метрией или импеданс-рН-метрией для подтверждения ГЭРБ. Рефлюкс-мониторинг также может быть полезен у пациентов с доказанной ГЭРБ (при гиперплазии слизистой оболочки класса С или D, пищеводе Барретта, стриктурах пищевода) при сохраняющейся симптоматике и для уточнения лечебной тактики.

Заключение

Подводя итог, экспертная группа по изучению ГЭРБ подчеркивает, что руководство должно помочь в установлении диагноза ГЭРБ, особенно в ситуации, когда сохраняется симптоматика, несмотря на эмпирическую терапию ИПП и положительную эндоскопическую картину.

Во многом ситуацию способно прояснить обследование, нацеленное на изучение моторики пищевода и состояние гастроэзофагеального сфинктера по данным манометрии высокого разрешения.

Скрупулезная трактовка полученных результатов нарушения функционального состояния пищевода позволит более точно дифференцировать его дисфункцию от ГЭРБ.

Savarino E., Bredenoord A.J., Fox M. et al. (2017) Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 14 (11): 665–676.

Подготовил А.И. Осадчий

Впервые опубликовано в редакции «Украинского медицинского журнала»

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>

Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии



Т.В. Бидеева, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Согласно последним литературным данным, риск дефицита витамина D у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) и ассоциированной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) выше, чем в общей популяции. Целью настоящего исследования явилась оценка динамики уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ на фоне длительной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина. В исследование было включено 58 больных ХП, которые были разделены на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. 1-ю группу составили пациенты, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе. 2-ю группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом. Согласно результатам исследования, сывороточный уровень витамина D в 1-й группе составил 36,05 (95 % ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл, а во 2-й – 10,6 (95 % ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл. Была выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D ($r = -0,5644$; 95 % ДИ $-0,8162 - -0,1324$, $p = 0,0147$), а также достоверная прямая корреляция между уровнями эластазы и витамина D во 2-й группе ($r = 0,8296$; 95 % ДИ $0,592 - 0,9345$, $p < 0,0001$). Долгосрочная ЗФТ (8–12 мес.) привела к достоверному повышению уровня витамина D во 2-й группе пациентов с 10,6 (95 % ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95 % ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл ($p < 0,0003$).

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, витамин D, заместительная ферментная терапия, панкреатин.

Для цитирования: Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. Медицинский совет. 2019; 3: 156-160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy

Tatyana V. Bideyeva, Dmitry N. Andreyev, Yuri A. Kucheryavy, Igor V. Maev

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

Abstract. According to the latest data, the risk of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis (CP) and associated exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is higher than in the general population. The aim of the present study was to evaluate the dynamics of vitamin D level in patients with CP with EPI against the background of long-term enzyme replacement therapy (ERT) with the use of microencapsulated pancreatin preparations. The study included 58 CP patients, who were divided into two groups depending on the results of laboratory assessment of nutrient status parameters. The 1st group consisted of the patients with the signs of EPI (according to the data of low values of the elastase test) without deviations in the nutritive status. The 2nd group consisted of CP patients with EPI and low values of stool elastase-1 and abnormal nutrient status. According to the results of the study, the serum level of vitamin D in the 1st group was 36.05 (95 % CI 32.8397–38.9603) ng/ml, and in the 2nd group – 10.6 (95 % CI 32.8397–38.9603) ng/ml. A reliable inverse correlation between the past history duration and vitamin D level ($r = -0.5644$; 95 % CI

-0.8162 – -0.1324, $p = 0.0147$) was revealed, as well as a reliable direct correlation between elastase and vitamin D levels in the 2nd group ($r = 0.8296$; 95 % CI 0.592–0.9345, $p < 0.0001$). Long-term ERT (8-12 months) resulted in a significant increase of vitamin D level in the 2nd group of patients from 10.6 (95 % CI 32.8397–38.9603) ng/ml to 17.1 (95 % CI 12.0166–23.6232) ng/ml ($p < 0.0003$).

Keywords: *chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, vitamin D, enzyme replacement therapy, pancreatin*

For citing: Bideyeva T.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Y.A., Maev I.V. Dynamics of vitamin d level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. Meditsinskyi Sovet. 2019; 3: 156-160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям поджелудочной железы [1, 2]. В среднем распространенность ХП составляет около 50 случаев на 100 тыс. населения [3]. Классическим осложнением длительно текущего ХП является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ), характеризующаяся развитием синдромов мальдигестии и мальабсорбции [4, 5].

На фоне ВНПЖ нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамины А, D, E и K, что приводит к усугублению синдрома мальнутриции у пациентов с ХП [6, 7]. Согласно систематическому обзору E. Martínez-Moneo et al. (2016) у пациентов с ХП распространенность дефицита витамина А составляет 16,8 % (95 % ДИ 6,9–35,7), витамина E – 29,2 % (95 % ДИ 8,6–64,5), а витамина D – 57,6 % (95 % ДИ 43,9–70,4) [8]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции, с ОШ 1,14 (95 % ДИ 0,70–1,85) [9] и 1,17 (95 % ДИ 0,77–1,78) [8]. Вместе с тем достоверно известно, что дефицит витамина D является фактором риска различных патологических состояний, включая остеопороз [10, 11], мышечную слабость [12], депрессию [13], заболевания инфекционного генеза [14–16] и болезни сердечно-сосудистой системы [17, 18]. Формирование данных состояний отягощает коморбидный/поликоморбидный фон пациентов с ХП, что существенно негативно влияет на качество жизни больных [19, 20]. Раннее выявление и коррегирование дефицита витамина D у пациентов с ХП способствует профилактике вышеназванных патологических состояний, что должно обязательно учи-

тываться врачом при планировании тактики комплексного лечения пациента с ХП [5, 19, 21, 22]. Существуют работы, демонстрирующие, что пероральный прием витамина D способствует достоверной нормализации сывороточного уровня этого витамина у лиц с заболеваниями поджелудочной железы [23, 24]. Согласно последним панъевропейским и российским рекомендациям, пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) с применением препаратов панкреатина [25–28]. Данная тактика показала свою эффективность в разрешении признаков ВНПЖ и нивелировании синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП, что подтверждено недавним метаанализом, обобщившим результаты 17 исследований [29]. Вместе с тем изолированное влияние ЗФТ на динамику уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ без дополнительного перорального корригирования моно/поликомпонентными витаминными препаратами мало изучено.

Цель исследования

Оценить динамику уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ на фоне длительной ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина.

Материал и методы

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России в НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» нами было проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование, в которое было включено 58 больных ХП с признаками ВНПЖ по клинико-лабораторным данным.

В исследование включались взрослые пациенты от 18 лет, имеющие клинический диагноз ХП, установленный на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [25]:

- типичная для ХП абдоминальная боль при отсутствии другой причины ее возникновения;
- сочетанное повышение в анализах крови уровня амилазы и липазы (исключая внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии);
- признаки недостаточности ВНПЖ: стеаторея (клинически, по данным копрологического исследования), диспепсический симптомокомплекс (диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе), низкие значения эластазы-1 кала;
- данные лучевых методов исследования (ультразвуковые и томографические признаки ХП);
- перенесенный острый панкреатит в анамнезе;
- доказанный факт злоупотребления алкоголем в панкреатоксических дозах (более 50 мл/сут в перерасчете на чистый этанол в течение периода не менее 1 года);
- доказанная органическая патология билиарного тракта.

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические маркеры ВНПЖ и показатели эластазы-1 кала менее 200 мкг/г. Они были разделены на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. Последняя включала в себя анализ следующих маркеров: общий белок, альбумин, витамины D и B12, трансферрин, железо и магний. 1-ю группу составили пациенты с ХП, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе.

2-ю группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом.

В обеих группах пациенты в течение всего времени наблюдения (8–12 мес.) получали ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина (мини-микросферы панкреатина – Креон, «Эбботт»), имеющих энтеросолюбивую оболочку, в дозе, скорректированной с учетом степени тяжести ВНПЖ. Так, пациенты с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью (эластаза-1 кала 100–200 мкг/г) получали 75–100 тыс. ЕД липазы в сутки, разделенных на несколько приемов; пациенты с выраженной недостаточностью (эластаза-1 кала менее 100 мкг/г) – не менее 150 тыс. ЕД липазы в сутки.

Уровень витамина D и его динамика до и после ЗФТ оценивались по его основному метаболиту – 25-гидроксивитамину D (25(OH)D) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Взятие крови у всех пациентов проводилось утром натощак, после как минимум 8 ч ночного периода голодания. Интерпретация результатов проводилась согласно последним рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых (2016 г.) [30].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

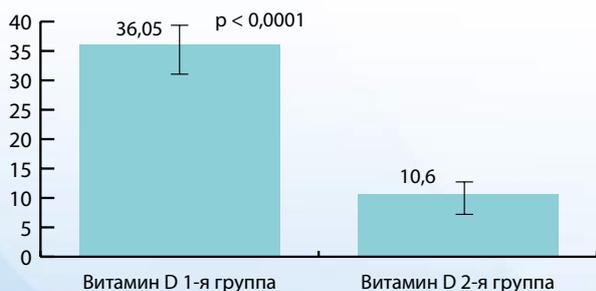


Рисунок 1. Уровень витамина D в обследуемых группах до назначения ЗФТ

Результаты и их обсуждение

По результатам комплексного обследования в 1-ю группу вошли 30 пациентов с ХП, из них 11 (36,7 %) женщин и 19 (63,3 %) мужчин. Средний возраст больных составил 59,0 (53,0–64,0) лет. Средний показатель ИМТ в группе составил 21,455 (19,7000–25,1200) кг/м², а длительность анамнеза ХП – 9,1000 (7,1000–15,0000) года. 2-ю группу составили 28 человек, из них 13 (46,4 %) женщин и 15 (53,6 %) мужчин. Средний возраст этих больных составил 60,5 (52,0–68,0) года. В свою очередь, средний показатель ИМТ во 2-й группе представлен 19,22 (18,3000–23,8350) кг/м², а длительность анамнеза ХП – 9,6000 (7,0000–13,4000) года. Уровень эластазы достоверно не отличался между группами, однако в общей выборке больных была продемонстрирована достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем эластазы ($r = -0,5626$; 95 % ДИ $-0,7167 - -0,3560$, $p < 0,0001$).

У пациентов 2-й группы (больные с аномальным нутритивным статусом) уровень витамина D оказался достоверно ниже по сравнению с таковым в 1-й группе (больные без отклонений в нутритивном статусе). Так, сывороточный уровень витамина D в 1-й группе составил 36,05 (95 % ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл, а во 2-й – 10,6 (95 % ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл (рис. 1). При статистическом анализе взаимосвязей нами была выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза

и уровнем витамина D в группе с аномальным нутритивным статусом ($r = -0,5644$; 95 % ДИ $-0,8162 - -0,1324$, $p = 0,0147$) (рис. 2), а также достоверная прямая корреляция между уровнями эластазы и витамина D в группе с аномальным нутритивным статусом ($r = 0,8296$; 95 % ДИ 0,592–0,9345, $p < 0,0001$) (рис. 3). Таким образом, чем более выраженной и длительной является ВНПЖ у пациентов с ХП, тем выше риск формирования дефицита витамина D.

Согласно полученным результатам, долгосрочная ЗФТ (8–12 мес.) привела к достоверному повышению уровня витамина D в группе пациентов с аномальным нутритивным статусом с 10,6 (95 % ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95 % ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл ($p < 0,0003$). Статистически значимой динамики уровня витамина D в 1-й группе пациентов выявлено не было ($p < 0,2645$) (рис. 4). Несмотря на положительную динамику, продемонстрированную во 2-й группе, медиана уровня витамина D осталась в референтном интервале, характерном для дефицита, хоть и приблизилась к нижней границе недостаточности (согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, 2016 г.) [30]. Таким образом, ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции способствует положительной корректровке уровня витамина D у пациентов с изначальными признаками его дефицита, однако для оптимального корригирования данного состояния в регионах с низкой инсоляцией требуется дополнительный прием пероральных витаминных комплексов.

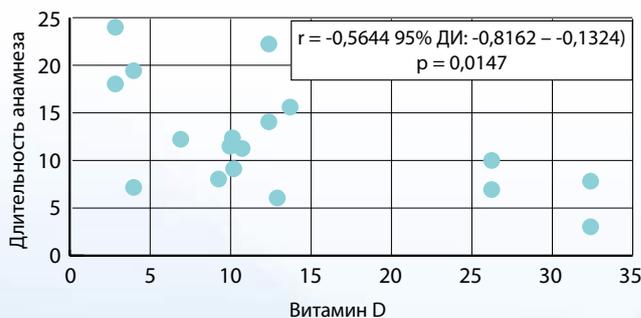


Рисунок 2. Корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D во 2-й группе (с аномальным нутритивным статусом)

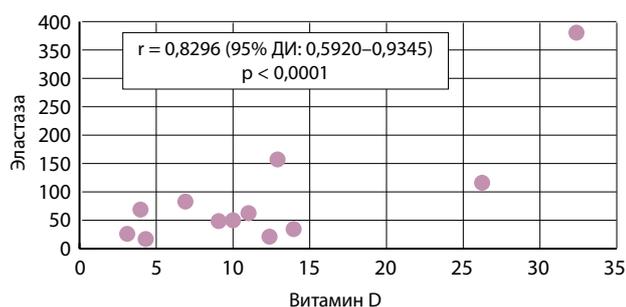


Рисунок 3. Корреляция между уровнями эластазы и витамина D во 2-й группе (с аномальным нутритивным статусом)

Заключение

Таким образом, синдром ВППЖ, помимо низкой инсоляции, можно отнести к одним из основных факторов риска дефицита витамина D в российской популяции пациентов. Раннее выявление и корригирование

дефицита витамина D у пациентов с ХП способствует профилактике целого ряда заболеваний, что должно обязательно учитываться врачом при долгосрочном планировании тактики комплексного ведения пациента с ХП. Настоящее исследова-

ние показало, что ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции у пациентов с ХП и ВППЖ способствует положительной корректировке уровня витамина D у пациентов с изначальными признаками его дефицита.

Список литературы:

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N., Dicheva D.T., Gurtovenko I.Y., Baeva T.A. Chronic pancreatitis: new approaches to diagnosis and therapy. Guidance manual for physicians. Moscow: CCH of the MIA of Russia, 2014.] (In Russ.)
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. Том 2. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A. Pancreatic diseases. Moscow: OJSC Publishing House «Medicine», «Shiko» Publishing House, 2008. Volume 2.] (In Russ.)
3. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
4. Forsmark C.E. Chronic Pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
5. Kucheryavyu Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122-132. doi: 10.6000/1929- 5634.2014.03.03.3.
6. Afghani E., Sinha A., Singh V.K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:295-311.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-89. doi: 10.17116/ terarkh201688281-89. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. Status of nutrition of patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2016;88(2):81-89. doi: 10.17116/ terarkh201688281-89.] (In Russ.)
8. Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A. et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016 Nov - Dec;16(6):988-994. doi: 10.1016/j. pan.2016.09.008.
9. Hoogenboom S.A., Lekkerkerker S.J., Fockens P., Boermeester M.A., van Hooft J.E. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016 Sep-Oct;16(5):800-806. doi: 10.1016/j. pan.2016.07.010.
10. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C: NOF; 2014.
11. Winzenberg T., Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013 Feb;92(2):140-150. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4.
12. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S-1086S.
13. Anglin R.E., Samaan Z., Walter S.D., McDonald S.D. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013 Feb;202:100-107. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
14. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017 Jan;47(1):77-84.
15. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Jan;49(1):134-142.
16. Huang S.J., Wang X.H., Liu Z.D. et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Dec 28;11:91-102. doi: 10.2147/DDDT.S79870.
17. Iannuzzo G., Forte F., Lupoli R., Di Minno M.N.D. Association of Vitamin D deficiency with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 23. doi: 10.1210/jc.2018-00136.

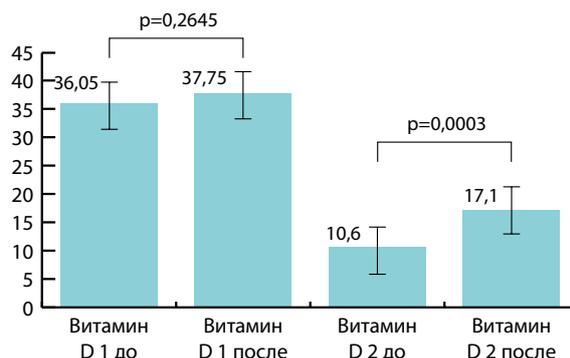


Рисунок 4. Динамика уровня витамина D у больных ХП на фоне ЗФТ в обследуемых группах

18. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2017 Jan 26;9(1):14- 20. doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14.
19. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas.* 2018 Sep;47(8):1015-1018. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):65-72. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and mistakes in tactics of chronic pancreatitis patients management. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2013;85(2):65-72.] (In Russ.)
21. Маев И.В., Андреев Н.Г., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Лечебное питание больных хроническим панкреатитом. Учебно-методическое пособие. М., 2018. [Maev I.V., Andreev N.G., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V. Medical nutrition for patients with chronic pancreatitis. Educational-methodical manual. M., 2018.] (In Russ.)
22. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1282e91.
23. Klapdor S., Denecke A., Klapdor R. Untersuchungen zur adäquaten oralen Substitutionstherapie eines Vitamin-D-Mangels bei Patienten mit Pankreaserkrankung. *Proc Germ Nutr Soc (Abstract).* 2011;15:99.
24. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and peroral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res.* 2012 May;32(5):1991-8.
25. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2014;4(24):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavy Y.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., Alekseeva O.P., Chikunova M.V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russ. Journ. of gastroenterol., hepatol., koloproktol.* [Ross. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.]. 2014;4(24):70–97.] (In Russ.)
26. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., Барановский А.Ю., Белобородова Е.В., Белоусова Е.А., Буриев И.М., Быстровская Е.В., Вертянкин С.В., Винокурова Л.В., Гальперин Э.И., Горелов А.В., Гриневич В.Б., Данилов М.В. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):80-87. [Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavy Y.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Alieva E.I., Alikhanov R.B., Bakulin I.G., Baranovsky A. Yu., Beloborodova E.V., Belousova E.A., Buriev I.M., Bystrovskaya E.V., Vertyankin S.V., Vinokurova L.V., Galperin E.I., Gorelov A.V., Grinevich V.B., Danilov M.V. and others. Russian Consensus on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis: Enzyme Substitution Therapy. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2017;89(8):80-87.] (In Russ.)
27. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Буеверов А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив.* 2018; 90(8):81-85. [Maev I.V., Bideeva T.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N., Buyeverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis from the point of view of modern clinical recommendations. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv].* 2018; 90(8):81-85.] (In Russ.)
28. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):153-199.
29. De la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P. et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017 Aug;66(8):1354-1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
30. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(4):60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Zh.E., et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology problems [Problemy endokrinologii].* 2016;62(4):60-84.] (In Russ.)

Информация об авторах:

Бидеева Татьяна Викторовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Маев Игорь Вениаминович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7 (495) 609-67-00

Author credentials:

Bideeva Tatyana Viktorovna – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00

Andreev Dmitry Nikolaevich – Cand. Of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Kucheryavy Yuri Alexandrovich – Cand. Of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00

Maev Igor Veniaminovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 3, 2019

КРЕОН® – СОТНИ МИНИМИКРОСФЕР В ПОМОЩЬ ПИЩЕВАРЕНИЮ!



МИНИМИКРОСФЕРЫ КРЕОН®:

-  ПЕРЕМЕШИВАЮТСЯ С ПИЩЕЙ В ЖЕЛУДКЕ
-  СПОСОБСТВУЮТ УСВОЕНИЮ ПИЩИ
-  ПОМОГАЮТ УСТРАНИТЬ НАРУШЕНИЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ КРЕОН® 10 000.

Активное вещество – панкреатин 150 мг. **Показания к применению:** нарушенная экзокринная функция поджелудочной железы, связанная с нарушением пищеварения. **Способ применения и дозы:** дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты. Креон® 10 000 капсулы принимают внутрь во время приема пищи или сразу после него. **Особые указания:** разрешен к применению у детей. Во время беременности назначают с осторожностью. В период грудного вскармливания назначают в дозах, необходимых для достаточного статуса питания. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. РК-ЛС-5№010897 от 18.01.2018 г. Без ограничения срока действия. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к панкреатину или любому другому компоненту препарата. **Побочные действия:** боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор. **Название, адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:** ТОО «Абботт Казахстан», ул. Ходжанова, д.92, офис 90, 050060, г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7 727 244 7544, факс: +7 727 244 7644.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

УДК 615-03:616.98

Эффективность современных ингибиторов протонной помпы при поражении ЖКТ в условиях инфекции COVID-19



В.В. Скворцов, д.м.н., У.А. Халилова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, является вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней. Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии. К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические заболевания ЖКТ. Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID-19 должны складываться как из мероприятий по предотвращению инфицирования, так и мероприятий, направленных на оптимальный контроль коморбидных состояний [17].

Ключевые слова: COVID-19, коморбидные состояния, заболевания ЖКТ, ингибиторы протонной помпы.

Efficacy of modern proton pump inhibitors (Pantoprazole) for gastrointestinal tract damage under Covid-19 conditions

V.V.Skvortsov, U.A.Khalilova, VSMU

Summary: This review is devoted to the issues of the clinical picture, approaches to the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases in the new coronavirus SARS-CoV-2.

Резюме: данный обзор посвящен вопросам клинической картины, подходам к диагностике и терапии заболеваний ЖКТ при новой коронавирусной SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, comorbid conditions, gastrointestinal diseases, proton pump inhibitors.

Безусловно, типичными признаками заражения новым коронавирусом SARS-CoV-2, являются лихорадка и респираторные симптомы. Тем не менее, у многих зараженных были выявлены также расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как диарея, рвота и боль в животе. Что свидетельствует о высокой частоте гастроэнтерологических симптомов

при COVID-19, обусловленные поражением органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2, а также обострением хронической гастроэнтерологической патологии на фоне инфекции и ее агрессивной терапии. При этом наличие и тяжесть хронических заболеваний органов пищеварения могут значительно повлиять на клиническое течение COVID-19 [1].

Патогенез

Эпителиоциты слизистой оболочки (СО) полости рта, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, также как и эпителий верхних дыхательных путей экспрессируют рецепторы АПФ2 и являются входными воротами возбудителя. На начальном этапе заражения проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени

может вызывать проявления катарального гастроэнтероколита. Кроме выраженной экспрессии рецепторов АПФ2 клетками эпителия СО и холангиоцитами, поражению органов пищеварения также способствует обусловленная патогеном повышенная проницаемость СО ЖКТ, цитокиновая агрессия и системное воспаление, расстройства микроциркуляции, а также нарушение структуры и функции микробно-тканевого комплекса. В формировании патологических изменений СО и повреждения печени большое значение имеет агрессивная многокомпонентная терапия (НПВП, антибактериальные и противовирусные препараты), проводимая при COVID-19 [1-5].

Клиническая картина

Анализ данных 95 случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2, показал, что в 58 случаях наблюдались симптомы поражения ЖКТ, из которых у 11 (11,6%) имели место при поступлении, а 47 (49,5%) – проявились во время госпитализации [6]. По результатам систематического обзора и метаанализа, включающего 6686 пациентов с COVID-19 в 35 исследованиях, общая распространенность гастроинтестинальных симптомов составила 15%. Установлено, что наиболее частыми симптомами поражения ЖКТ являются тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита. Фекально-оральный механизм заражения подтверждает тот факт, что у 10% пациентов с COVID-19 отмечались только желудочно-кишечные симптомы без респираторных нарушений, а у части больных возникновение диспепсического синдрома предшествовало появлению признаков поражения дыхательных путей. Нарушения печеночных показателей в виде транзиторного подъема активности трансаминаз, уровня билирубина выявлены у 19% пациентов (12 исследований, 1267 пациентов) [2].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 описаны случаи развития эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, осложненные кровотечением [6]. У половины больных с признаками поражения ЖКТ в стуле обнаруживалась рибонуклеиновая кислота (РНК) коронавируса SARS-CoV-2 [7].

Тяжелое течение COVID-19, в отличие от ее нетяжелых форм, ассоциировалось с более высокими показателями частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов и нарушений печеночных показателей. Наличие признаков повреждения органов ЖКТ было связано с задержкой установки диагноза COVID-19, а течение заболевания сопряжено с большей частотой осложнений [2, 8-12].

При появлении диспепсического и болевого абдоминального синдромов у пациента с хроническим заболеванием ЖКТ в анамнезе в период пандемии COVID-19 необходимо проводить дифференциальную диагностику между обострением заболевания, гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 и осложнениями терапии COVID-19.

Если у пациента с температурой тела выше 37,5 °С выявляется рвота, диарея, при отсутствии других известных причин этих симптомов (хроническое заболевание ЖКТ ранее не имело таких проявлений) в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ случай рассматривается как подозрительный на COVID-19, требующий проведения необходимых лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий [1]. В пользу COVID-19, в отличие от обострения хронического заболевания ЖКТ, может свидетельствовать характерный эпидемиологический анамнез, более быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, анос-

мии, лихорадки, общей слабости, интоксикации, положительный анализ на РНК (иммуноглобулин М) SARS-CoV-2. Также на фоне тяжелого течения и агрессивной терапии COVID-19 вполне возможно обострение имеющегося хронического заболевания ЖКТ.

Повреждение ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2 закономерно приводит к нарушению микробно-тканевого комплекса (усилению имеющихся нарушений) и повышению проницаемости барьера СО ЖКТ с формированием и прогрессированием таких патофизиологических феноменов, как хроническое системное воспаление и цитокиновая агрессия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, которые с одной стороны определяют соматический статус пациента, в т.ч. и больного с COVID-19, а с другой – оказывают влияние на тяжесть инфекции и возможность развития ее осложнений. В свою очередь, изменение состава и функции микробиома и виroma кишечника приводит к нарушению взаимодействия оси “кишечник-легкие” и изменению функции легочного барьера [3, 4, 13].

Диагностика

Обследование пациентов с COVID-19 (подозрением на нее), с учетом возможностей диагностики в медицинском учреждении, должно включать:

- уточнение жалоб со стороны органов пищеварения: анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе [15];
- физикальное обследование с подробным исследованием органов брюшной полости (осмотр живота, пальпация, перкуссия) с определением зон урчания, болезненности при глубокой пальпации, размеров печени и селезенки по Курлову. Выяснение характеристик стула: частота за сутки, объем, форма (конси-

стенция), цвет, запах, наличие патологических примесей;

- дополнительное лабораторное исследование: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, гамма-21 глутамиламинотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания билирубина;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости – при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени;
- эндоскопическое исследование – по экстренным показаниям (при многократной рвоте, рвоте с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, тяжелой дисфагии, интенсивной боли в животе). С учетом локальных ресурсов целесообразно определение коронавируса SARS-CoV-2 в пробах кала, как для установления диагноза, так и для мониторинга вирусного клиренса [4].

Лечение

Лечение пациентов с заболеваниями ЖКТ в условиях пандемии COVID-19 включает диетические рекомендации и медикаментозную терапию с использованием гастропротективных средств.

На фоне пандемии COVID-19 сохраняют актуальность все традиционные подходы в лечении пациентов с хроническими гастритами, направленные на достижение регрессии диспепсического и болевого абдоминального синдромов, нормализации функций желудка, полноценное восстановление клеточной структуры эпителия СО и его регенерации.

Высокая коморбидность пациентов с хроническими забо-

леваниями ЖКТ обеспечивает сопряженность с рядом других негативных прогностических факторов инфекции COVID-19, таких как избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, а также с приемом большого количества гепатотоксичных препаратов. Терапия пациентов в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий. [16]

По данным исследователей из Университета Макмастера (McMaster University), рутинное использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентами, принимающими низкие дозы антикоагулянтов и/или аспирина при стабильных формах сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не снижает риск поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако может уменьшить кровотечения при гастродуоденальных язвах.

Эксперты провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, чтобы оценить влияние терапии ИПП на риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ у 17 598 пациентов со стабильными формами ССЗ и с низким риском возникновения ЖКТ. Участников случайным образом распределили на группы и назначили: ривароксабан (2,5 мг 2 раза в день) с аспирином (100 мг 1 раз в день), отдельно ривароксабан (5 мг 2 раза в день) или отдельно аспирин (100 мг 1 раз в день) для сравнения первичных результатов (включая смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульт или инфаркт миокарда). Кроме того, все участники без клинической

потребности в ИПП (64%) были рандомизированы для приема пантопразола (40 мг в день) или соответствующего плацебо один раз в день. Средний возраст участников составил 67,6 года (78% – мужчины, 23% были курильщиками, 3% принимали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, 2,6% имели в анамнезе язвенную болезнь). Средний период наблюдения составил 3 года. [3,15]

В результате было установлено отсутствие существенных различий между терапией ИПП и приемом плацебо для сокращения риска поражений верхних отделов ЖКТ. Вместе с тем, пантопризол (контролок) значительно уменьшил кровотечения при гастродуоденальных язвах, однако количество участников, нуждающихся в лечении все еще было высоким.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются для купирования симптомов и их контроля, лечения и предупреждения развития осложнений при COVID-19. Целесообразно использовать препараты, особенности метаболизма которых системой цитохромов Р 450 обеспечивают минимальный риск межлекарственных взаимодействий (пантопризол (контролок) 40 мг/сут).

С учетом продолжительности основного курса приема ИПП не менее 8 недель, а при наличии внепищеводных синдромов, упорном течении – 12 недель, длительной дальнейшей поддерживающей терапии определенную актуальность приобретает проблема снижения защитного кислотного барьера желудка и, возможного увеличения риска реализации фекально-орального механизма передачи новой коронавирусной инфекции.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49-70.

2. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 386-9.
3. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecaloral transmission. *Gastroenterology.* 2020
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-13.
5. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020.
6. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26.
7. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002; 532: 107-10.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
9. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020.
10. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020.
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020.
13. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis.* 2020.
14. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020.
16. Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1011-7.
17. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyumethodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности
товаров и услуг Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «29» мая 2020 г. № N029376

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Контролок

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Пантопразол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности. Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагального рефлюкса (gastro-oesophageal reflux disease – GORD). Протонового насоса ингибиторы. Пантопразол.

Код АТХ A02BC02

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Контролок показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше для:

- лечения рефлюкс-эзофагита.

Контролок показан взрослым для:

- эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в комбинации с соответствующей антибиотикотерапией у пациентов с язвами, связанными с инфекцией *H. pylori*.
- лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.
- лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических состояний, сопровождающихся повышенной секрецией.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

- гиперчувствительность к активному веществу, к замещенным бензимидазолам, к каким-либо вспомогательным веществам
- совместное применение пантопразола с атазанавиром
- детский возраст до 12 лет
- беременность и период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении

Печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует регулярно контролировать уровень печеночных ферментов во время лечения пантопразолом, особенно при длительном применении препарата. В случае повышения уровня печеночных ферментов лечение следует прекратить. Комбинированная терапия

При комбинированной терапии следует руководствоваться Краткой характеристикой соответствующих лекарственных средств.

Злокачественные новообразования желудка

Облегчение симптоматики в ответ на лечение пантопразолом может скрывать наличие злокачественного новообразования желудка и привести к поздней постановке диагноза.

При наличии любого из предупреждающих симптомов (например, существенное непреднамеренное снижение массы тела, рецидивирующая рвота, дисфагия, кровавая рвота, анемия или мелена) и при подозрении либо наличии язвы желудка следует исключить злокачественное новообразование. При сохранении симптомов, несмотря на проводимое лечение, следует провести дополнительное обследование.

Совместное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от внутрижелудочной pH, например, с атазанавиром, из-за существенного снижения их биодоступности.

Влияние на всасывание витамина B12

У пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона и с другими патологическими состояниями, сопровождающимися повышенной секрецией, которым требуется длительное лечение, пантопразол, как и другие препараты, блокирующие секрецию желудочного сока, может снижать всасывание витамина B12 (цианокобаламин) из-за гипо- и ахлоргидрии.

Это следует учитывать при лечении пациентов со сниженными запасами данного витамина в организме, или при длительном лечении пациентов с факторами риска дефицита витамина B12, или при наблюдении соответствующих клинических симптомов.

Длительное лечение

Проведение длительной терапии, особенно продолжительностью более 1 года, требует регулярного наблюдения за пациентами.

Желудочно-кишечные инфекции, вызванные бактериями

Лечение препаратом Контролок может привести к небольшому повышению риска развития инфекций, вызванных такими бактериями, как *Salmonella*, *Campylobacter* или *C. difficile*.

Гипомагниемия

Имеются сообщения о развитии тяжелой гипомагниемии у пациентов, получавших ИПН в течение не менее 3-х месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Могут возникнуть такие серьезные проявления гипомагниемии, как повышенная утомляемость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но они развиваются незаметно и своевременно не распознаются. У большинства пациентов с гипомагниемией она уменьшается после заместительной терапии препаратами магния и отмены ИПН. У пациентов, которым планируется длительное лечение, или у пациентов, получающих ИПН вместе с дигоксином либо с другими препаратами, способными вызывать гипомагниемии (например, диуретики), необходимо определять уровни магния в крови перед началом лечения ИПН и периодически во время лечения.

Переломы костей

Ингибиторы протонового насоса, особенно при использовании высоких доз и в течение длительного времени (>1 года), могут умеренно повышать риск возникновения переломов бедренной кости, костей запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других общепризнанных факторов риска. Обсервационные исследования

указывают на то, что ингибиторы протонового насоса могут повышать общий риск возникновения переломов на 10–40%. Некоторые из этих переломов могут быть обусловлены наличием других факторов риска. Пациенты с риском остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими руководствами и достаточное количество витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

При лечении ингибиторами протонового насоса очень редко отмечается развитие ПККВ.

При возникновении повреждений, особенно на участках кожи, подвергшихся воздействию солнечных лучей, а также при наличии сопутствующей артралгии, пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью, и медицинскому персоналу следует оценить необходимость прекращения лечения препаратом Контролок. Возникновение ПККВ после предшествующего лечения ингибитором протонового насоса может повысить риск развития ПККВ при лечении другими ингибиторами протонового насоса.

Взаимодействие с лабораторными исследованиями

Повышение уровня хромогранина А (СgА) может помешать исследованиям нейроэндокринных новообразований. Для того, чтобы избежать эту помеху, лечение препаратом Контролок следует прекратить как минимум за 5 дней до исследования СgА. Если СgА и уровень гастрина не приходят в норму после начального исследования, анализы следует повторять через 14 дней после прекращения лечения ингибитора протоновой помпы.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, фармакокинетику всасывания которых зависит от pH

Из-за выраженного и длительного подавления желудочной секреции пантопразол может нарушать всасывание других лекарственных препаратов, для которых pH желудка является важным фактором пероральной доступности, например, некоторых противогрибковых азолов (кетоназол, итраконазол, позаконазол) и других лекарственных средств, например, эрлотиниба.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Пантопразол не рекомендуется применять вместе с ингибиторами протеазы ВИЧ, всасывание которых зависит от внутрижелудочной pH, например, с атазанавиром, из-за существенного снижения их биодоступности.

Если комбинированное использование ингибитора протеазы ВИЧ с ингибитором протоновой помпы считается все

же необходимым, рекомендуется проводить тщательный клинический контроль (например, определение вирусной нагрузки). Доза пантопразола не должна превышать 20 мг в день. Может потребоваться корректировка дозировки ингибитора протеазы ВИЧ.

Антикоагулянты кумаринового ряда (фенпрокумон или варфарин)

Совместное применение пантопразола с варфарином или с фенпрокумоном не влияет на фармакокинетику варфарина, фенпрокумона или МНО. Однако имеются сообщения об увеличении МНО и протромбинового времени у пациентов, получающих ИПН вместе с варфарином или с фенпрокумоном. Увеличение МНО и протромбинового времени может привести к патологическим кровотечениям и даже к смерти. Пациенты, получающие пантопразол с варфарином или с фенпрокумоном, должны находиться под наблюдением на предмет выявления увеличения МНО и протромбинового времени.

Метотрексат

Имеются сообщения о повышении уровня метотрексата в крови у некоторых пациентов при его совместном применении в высоких дозах (например, 300 мг) с ингибиторами протонового насоса. Поэтому при использовании высоких доз метотрексата, например, при раке или псориазе, может возникнуть необходимость в рассмотрении вопроса о временной отмене пантопразола.

Другие исследования взаимодействия

Пантопразол активно метаболизируется в печени с помощью ферментной системы цитохрома P450. Основным путем метаболизма является деметилирование с помощью изофермента CYP2C19, а среди других путей метаболизма отмечается окисление с помощью изофермента CYP3A4.

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые также метаболизируются с помощью этих изоферментов (карбамазепин, диазепам, глибенкламид, нифедипин и пероральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел и этинилэстрадиол), не было выявлено клинически значимого взаимодействия.

Нельзя исключить взаимодействия пантопразола с другими лекарственными препаратами или веществами, которые метаболизируются с помощью той же ферментной системы. Пантопразол не влияет на метаболизм активных веществ, метаболизируемых с помощью изоферментов CYP1A2 (например, кофеин, теофиллин), CYP2C9 (например, пироксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (например, метопролол), CYP2E1 (например, этанол) и не мешает всасыванию дигоксина, связанному с р-гликопротеином. Взаимодействия с совместно принимавшимися антацидами не наблюдались.

Также проводились исследования взаимодействия пантопразола с соответствующими совместно принимавшимися антибиотиками (кларитромицин, метронидазол, амоксициллин). Клинически значимого взаимодействия обнаружено не было.

Лекарственные препараты, которые подавляют или усиливают активность изофермента CYP2C19:

Такие ингибиторы активности изофермента CYP2C19, как флувоксамин, могут повышать системную экспозицию пантопразола. Снижение дозы может понадобиться пациентам, получающим длительное лечение высокими дозами пантопразола, или пациентам с печеночной недостаточностью. Такие индукторы активности изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, как рифампицин и зверобой (*Hypericum perforatum*), могут снижать концентрации в плазме ИПН, которые метаболизируются с помощью этих ферментных систем.

Специальные предупреждения

Беременность и кормление грудью

В качестве меры предосторожности желательно исключить применение препарата Контролок во время беременности. Сообщалось о выделении пантопразола в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, исключить нельзя. Поэтому необходимо принимать решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/приостановлении лечения препаратом Контролок с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения препаратом Контролок для женщины.

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

Контролок не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортным средством. Следует воздержаться от управления транспортными

средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Рефлюкс-эзофагит

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таблетке в день, при необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток в день.

Рекомендуемый курс лечения 4 недели, при необходимости лечение можно продлить еще до 4-х недель.

Взрослые

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Рекомендованы следующие комбинации:

1. Контролол по 40 мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки
2. Контролол по 40 мг 2 раза в сутки + метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола) + кларитромицин по 250 - 500 мг 2 раза в сутки
3. Контролол по 40 мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки + метронидазол по 400 - 500 мг 2 раза в сутки (или 500 мг тинидазола).

В случае комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*, вторая таблетка должна быть употреблена за 1 час до вечернего приема пищи.

Комбинированная терапия проводится в течение 7 дней и может быть продолжена еще 7 дней (общая продолжительность лечения до 2 недель).

Дальнейшее лечение возможно после рассмотрения рекомендаций по дозированию препарата при язве двенадцатиперстной кишки и желудка.

При монотерапии Контрололом у пациентов с отрицательным результатом на *H. pylori* могут быть использованы следующие дозировки:

Лечение язвенной болезни желудка

По 40 мг в сутки, в некоторых случаях, в том числе при неэффективности терапии, можно назначать по 80 мг Контролола в сутки. Курс лечения 4 недели необходим для лечения язвы желудка. Если этого недостаточно, улучшение, как правило, достигается в течение следующих 4 недель.

Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

По 40 мг в сутки, в некоторых случаях, в том числе при неэффективности терапии, можно назначать по 80 мг Контролола в сутки, то заживление обычно может быть достигнуто в течение последующих 2-х недель терапии. Если 2-х недель лечения недостаточно, улучшение будет достигнуто почти во всех случаях в течение следующих 2 недель.

Синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические гиперсекреторные состояния

Для длительного лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других патологических гиперсекреторных состояний, лечение следует начинать с суточной дозы 80 мг (2 таблетки Контролол по 40 мг). Затем, при необходимости, дозу можно повышать или уменьшать, в зависимости от показателей кислотности желудочного сока.

Дозы выше 80 мг в день следует разделять и применять два раза в день. Возможно временное повышение дозы пантопразола выше 160 мг, но оно не должно продолжаться дольше, чем это требуется для достижения контроля кислотности. Продолжительность лечения при синдроме Золлингера-Эллисона и при других патологических гиперсекреторных состояниях не ограничена, и сроки терапии могут определяться в зависимости от клинической необходимости.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью суточная доза пантопразола не должна превышать 20 мг в день (1 таблетка пантопразола 20 мг). Контролол не следует использовать у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени при комбинированном лечении с целью эрадикации *H. pylori*, поскольку в настоящее время не имеется данных об эффективности и безопасности Контролола при лечении этих пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. Контролол не следует использовать у пациентов с нарушением функции почек при комбинированном лечении с целью эрадикации *H. pylori*, поскольку в настоящее время не имеется данных об эффективности и безопасности Контролола при лечении этих пациентов.

Пожилые пациенты

Пожилым людям не требуется коррекции дозы.

Дети

Контролол не рекомендуется использовать у детей млад-

ше 12 лет, поскольку имеется мало данных о безопасности и эффективности применения препарата в этой возрастной группе.

Способ применения

Принимать таблетки за 1 час до еды, не разжевывая и не ломая их, и проглотить их целиком с небольшим количеством воды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: неизвестны

Системная экспозиция до 240 мг внутривенно в течение 2 минут хорошо переносится.

Так как пантопразол хорошо связывается с белками крови, диализ не проводится.

Лечение: при подозрении на передозировку рекомендуется проведение поддерживающей и симптоматической терапии. Препарат не выводится посредством гемодиализа

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

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными лекарственными реакциями являются диарея и головная боль, обе возникающие примерно у 1% пациентов. Ниже указаны нежелательные реакции, зарегистрированные при использовании пантопразола и расположенные в соответствии со следующей частотной классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\text{от } \geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\text{от } \geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\text{от } \geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Часто

- железистые полипы дна желудка (доброкачественные)

Нечасто

- нарушения сна
- головная боль, головокружение
- диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость во рту, дискомфорт и боли в животе
- повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы)
- сыпь/экзантема/высыпание, зуд
- перелом запястья, бедра и позвоночника
- астения, утомляемость и недомогание

Редко

- агранулоцитоз
- гиперчувствительность (в том числе анафилактические реакции и анафилактический шок)
- гиперлипидемия и повышение уровней липидов (триглицеридов, холестерина), изменение массы тела
- депрессия (включая обострения)
- нарушения вкуса
- нарушение зрения/затуманивание зрения
- повышение уровня билирубина
- крапивница, отек Квинке
- артралгия, миалгия
- гинекомастия
- повышение температуры тела, периферические отеки

Очень редко

- тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения
- дезориентация (включая обострения)

Частота неизвестна

- гипонатриемия, гипомagneмизация (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»), гипокальциемия⁽¹⁾, гипокалиемия
- галлюцинации, спутанность сознания (в особенности у предрасположенных к этому пациентов, а также обострение этих симптомов при их существовании до начала терапии)
- парестезия
- воспаление в толстой кишке, которое вызывает постоянную водянистую диарею (микроскопический колит)
- гепатоцеллюлярные повреждения, желтуха, печеночно-клеточная недостаточность
- синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, фоточувствительность, подострая кожная красная волчанка (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»)
- спазм мышц⁽²⁾
- Интерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)

¹гипокальциемия в связи с гипомagneмией

²спазм мышц вследствие электролитных нарушений

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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество - пантопразола натрия сесквигидрат 45,10 мг (эквивалентно пантопразолу 40,00 мг), вспомогательные вещества: натрия карбонат безводный, маннитол, кросповидон, повидон К90, кальция стеарат, вода очищенная***

состав оболочки: гипромеллоза 2910, повидон К25, титана диоксид (Е171), железа(III) оксид желтый (Е172), пропиленгликоль, вода очищенная***

состав кишечнорастворимого покрытия: сополимер кислоты метакриловой и этакрилата (1:1) 30% дисперсия**, триэтилцитрат, вода очищенная***

состав коричневых чернил Opacode 5-1-16530: спирт изопропиловый***, шеллак глазурь 45%, железа (III) оксид красный (Е172), железа (III) оксид черный (Е172), железа (III) оксид желтый (Е172), пропиленгликоль, спирт n-бутиловый***, аммиака раствор концентрированный.

* - действующее издание;

** - состав дисперсии: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата - 14.13 мг, натрия лаурилсульфат - 0.10 мг, полисорбат 80 - 0.33 мг;

*** - удаляется в процессе производства.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета с ядром от белого до почти белого цвета. На одной стороне таблетки коричневыми чернилами напечатано «P40».

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиэтилена и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Такеда ГмбХ, Ораниенбург
Ленинштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия
Тел: +49 3301 8180
Электронный адрес: www.takeda.de

Владелец регистрационного удостоверения

Такеда ГмбХ, Германия
Бик-Гульден-Штрассе 2, Д-78467 Констанц, Германия
Тел: +49-7531/84-0
Факс: +49-7531/84-2474
Электронный адрес: www.takeda.de

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 «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com

Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

М.В. Маевская, М.С. Жаркова,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

Цель. Показать роль высококонцентрированного человеческого альбумина в патогенезе цирроза печени и принципы его применения при декомпенсации заболевания.

Основное содержание. Альбумин имеет четкое место в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени. Структура и функции альбумина могут быть нарушены у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, что коррелирует с тяжестью заболевания и может влиять на его исход. Без внутривенных трансфузий высококонцентрированного (20 %-ного) человеческого альбумина добиться ответа на диуретическую терапию не представляется возможным. Трансфузии альбумина – обязательное условие возмещения удаленной асцитической жидкости при выполнении объемного парацентеза пациентам с напряженным асцитом. При спонтанном бактериальном перитоните больные нуждаются в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Комбинация «терлипрессин/альбумин» служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом – острым повреждением почек (гепаторенальный синдром I типа по старой терминологии). Эта же комбинация эффективна в лечении другой формы почечной дисфункции – гепаторенального синдрома II типа по старой классификации, т.е. пациент с гепаторенальным синдромом не соответствует критериям острого повреждения почек. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования Answer (human Albumin for the treatment of aScites in patients With hEpatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), в котором показано, что длительное еженедельное применение человеческого альбумина способствует контролю над асцитом, снижает частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Это приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций, летальности, улучшению качества жизни, увеличению периода общей выживаемости.

Заключение. Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов, т.к. модифицирует течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20 %-ного) альбумина хорошего качества, поскольку при циррозе печени функциональные свойства собственного альбумина нарушены даже при его нормальной концентрации в сыворотке крови.

Ключевые слова: человеческий высококонцентрированный альбумин, цирроз печени, декомпенсация, модификация течения болезни, осложнения цирроза печени

Для цитирования: Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. Медицинский совет. 2020;(5):62–69. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aim. To demonstrate the role of concentrated human albumin in cirrhotic patient management.

The main content. Albumin has a clear place in the clinical practice of cirrhotic patients managing. The structure and functions of albumin can be impaired in patients with acute and chronic liver failure, which correlates with the severity of the disease

course and can affect its outcome. Intravenous transfusions of highly concentrated (20 %) human albumin are necessary to achieve a response to diuretic therapy. Plasma volume expansion should be performed by albumin transfusing after removal of ascitic fluid during a large volume paracentesis in patients with tense ascites.

The administration of albumin is recommended in patients with spontaneous bacterial peritonitis; the aim: to potentiate the action of antibiotics and prevents the development of other complications, such as encephalopathy, progressive liver failure, impaired renal function. The combination of terlipressin with albumin is a first-line therapy in patients with hepatorenal syndrome-acute kidney injury (hepatorenal syndrome of type I according to the old terminology). The same combination is effective in treating another form of renal dysfunction - type II hepatorenal syndrome according to the old classification, i.e. a patient with hepatorenal syndrome does not meet the criteria for acute kidney injury. Recently, the results of a multicenter randomized parallel-group study, answer (human albumin for the treatment of ascites in patients with hepatic cirrhosis) were published, which showed that prolonged weekly use of human albumin contributes to control of ascites, reduces the incidence of infectious complications, episodes of encephalopathy in patients with decompensated cirrhosis. This leads to a decrease in the frequency of repeated hospitalizations, a decrease in mortality, an improvement in the quality of life, and an increase in the overall survival.

Keywords: human highly concentrated albumin, cirrhosis, decompensation, modification of the disease course, liver cirrhosis complications.

Введение

Альбумины – это простые, растворимые в воде белки, которые при гидролизе распадаются на аминокислоты и денатурируются при нагревании, среди них наиболее известен сывороточный альбумин. Альбумин, который содержится в сыворотке крови человека, называют человеческим сывороточным альбумином, он составляет более 60 % от всех белков плазмы крови человека (плазма – это сыворотка, лишённая фибриногена). Альбумин – хорошо растворимый в воде мономерный, глобулярный, в значительной степени α -спиральный белок, содержащий витки и удлиненные петли (рис. 1). Человеческий сывороточный альбумин кодируется геном ALB (альбумин), его предшественник – препроальбумин вырабатывается в печени и подвергается посттрансляционной модификации в аппарате Гольджи. Зрелый белок имеет 585 аминокислот и молекулярную массу 66,5 кДа.

Общая площадь поверхности множества мелких молекул сывороточного альбумина очень велика, поэтому они особенно хорошо подходят для выполнения функции переносчиков многих транспортируемых кровью и плохо растворимых в воде веществ: билирубина (одна молекула альбумина может одновременно связать 25–50 молекул билирубина), уробилина, липидных гормонов, лекарственных соединений и т.д. [1]. Поскольку концентрация альбумина в крови высока (в диапазоне от 30

до 50 г/л), а размеры его молекулы невелики, этот белок на 80 % определяет коллоидно-осмотическое давление плазмы. Помимо этого, человеческий сывороточный альбумин поддерживает метаболическую модификацию некоторых лигандов, делает потенциальные токсины безвредными, составляет большую часть антиоксидантного потенциала человеческой плазмы и обладает некоторыми ферментативными свойствами. Даже продукты распада человеческого сывороточного альбумина могут быть полезными, например, его пептидные фрагменты, которые недавно были идентифицированы как эндогенный антагонист рецептора 4, связанного с G χ -белком CXC (CXCR4 – chemokine receptor type 4 – рецептор хемокинов, опосредует хемотаксис клеток) [1]. Человеческий сывороточный альбумин с успехом используется в лечении целого ряда патологиче-

ских состояний и заболеваний, это гиповолемия, шок, респираторный дистресс-синдром, острая и хроническая печеночная недостаточность и т.д.

При циррозе печени альбумин, как правило, снижен вследствие печеночной недостаточности, он же служит ее лабораторным маркером. Клинически дефицит альбумина проявляется отеочно-асцитическим синдромом, в основе которого лежит портальная гипертензия в сочетании с низким онкотическим давлением крови. Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что жизненно необходимо, так как модифицирует течение болезни и позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов. Без внутривенных трансфузий высококонцентрированного (20 %-го) альбумина добиться ответа на ди-

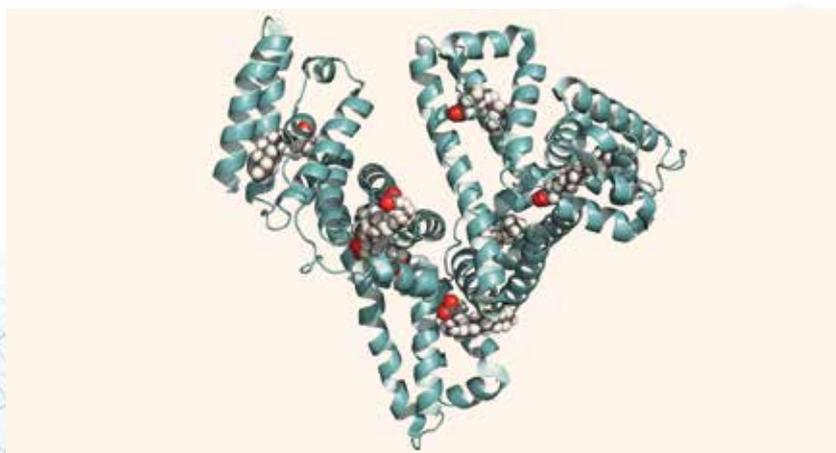


Рисунок 1. Молекула сывороточного альбумина

уретическую терапию не представляется возможным. Трансфузии альбумина – обязательное условие возмещения удаленной асцитической жидкости при выполнении объемного парацентеза пациентам с напряженным асцитом. В противном случае у них развиваются гемодинамические нарушения с угрозой для их жизни либо новые осложнения, такие как энцефалопатия, нарушение функции почек и т.д.

Принципиальное значение имеют неонкотические свойства альбумина, в частности его способность модулировать иммунный ответ на воспалительные стимулы.

Цирроз печени рассматривается в настоящее время как провоспалительное состояние, источником которого служит бактериальная транслокация на фоне избыточного бактериального роста в тонкой кишке и ее повышенной проницаемости в условиях застоя вследствие портальной гипертензии. Альбумин обладает способностью связывать липополисахарид, снижать концентрацию фактора некроза опухоли альфа, модулировать внутриклеточный окислительно-воспалительный потенциал, связывать простагландины [2, 3]. Клиническое значение этих свойств заключается в профилактике и лечении бактериальных инфекций, которым подвержены пациенты с циррозом печени.

Однако необходимо учитывать тот факт, что структура и функции альбумина могут быть нарушены у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени, что коррелирует с тяжестью заболевания и может влиять на его исход. Этот аспект изучался в работах Baldassarre M. и соавт. Было показано, что, помимо уровня сывороточного альбумина (обычно снижен при циррозе печени), большое значение имеет пропорция альбумина с сохраненными свойствами молекулы, он был назван нативным альбумином. Функциональные свойства этих двух форм альбумина (способность к связыванию различных субстанций

и детоксицирующие качества) изучались у 319 больных с декомпенсированным циррозом печени и феноменом острой печеночной недостаточности на фоне хронической. Сравнение выполнялось с 18 амбулаторными пациентами с декомпенсированным циррозом печени. В результате исследования было показано, что нативный альбумин снижается при более тяжелом повреждении печени вне зависимости от динамики концентрации сывороточного альбумина ($p < 0,001$), а его функциональные качества (связывание различных субстанций и детоксикация) коррелируют со значением шкалы MELD ($p < 0,001$). Более того, регрессионный анализ Кокса показал, что именно нативный альбумин, а не сывороточный (обычно рутинно измеряемый у пациентов с циррозом печени в клинической практике) был независимым предиктором развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической и смертности в течение ближайших 90 дней (HR: 0,465; 95% CI 0,236–0,915; $p = 0,027$) [4].

В настоящее время исследования в этой области продолжают, изучаются окисленные формы альбумина, которые могут потенцировать воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию. Активность молекулы альбумина определяется количеством свободных тиоловых групп, которые определяют ее антиоксидантную и связывающую активность. Некоторые производители альбумина располагают данными о высоком содержании свободных тиоловых групп в препаратах альбумина (например, альбумин человеческий, произведенный компанией «Октафарма»).

Клиническое значение терапии высококонцентрированным альбумином иллюстрирует работа Fernandez J. и соавт., в которой оценивался эффект длительного (12 недель) лечения 20 %-ным раствором альбумина в низкой (1 г/кг массы тела) и высокой дозе (1,5 г/кг массы тела) на гипоальбуминемию, сердечно-сосудистую дисфункцию, портальную гипертензию и

системное воспаление у пациентов с декомпенсированным циррозом печени с/без бактериальных инфекций. Пациенты с бактериальными инфекциями (78 человек), помимо указанных доз альбумина, получали антибиотики и сравнивались с теми, кому лечение инфекций проводилось только антибиотиками без трансфузий альбумина. Длительное введение высокодозного альбумина (1,5 г/кг массы тела) ассоциировалось с нормализацией сывороточного альбумина, стабилизацией показателей системной циркуляции и функции левого желудочка, уменьшением значений провоспалительных цитокинов в плазме, таких как интерлейкин-6, гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор, антагонист рецептора интерлейкина-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста. Изменений в градиенте портального давления отмечено не было. В результате выполненного исследования авторы делают заключение о том, что лечение высокими дозами альбумина пациентов с декомпенсированным циррозом печени уменьшает системное воспаление и сердечно-сосудистую дисфункцию [3].

Таким образом, молекула альбумина, помимо онкотических свойств, выполняет большое количество биологических функций, актуальных при декомпенсированном циррозе печени: позитивно влияет на эндотелий, сократимость миокарда, уменьшает системное воспаление, стимулирует иммунный ответ.

Альбумин имеет четкое место в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени.

Асцит – одна из наиболее частых причин декомпенсации цирроза печени. В его основе лежит задержка натрия почками вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, а также уменьшение эффективного объема циркулирующей крови, что вторично по отношению к артериальной вазодилатации; свой вклад в патогенез асцита вносит наруше-

ние функции почек вследствие системного воспаления и портальная гипертензия за счет увеличения объема внеклеточной жидкости. Появление асцита служит плохим фактором жизненного прогноза при циррозе печени с показателем смертности 40 и 50 % в течение 1 и 2 лет соответственно [5, 6]. Отдельным показанием для назначения внутривенных трансфузий высококонцентрированного альбумина служит профилактика острого уменьшения эффективного объема циркулирующей крови, что развивается у пациентов после парацентеза как метода лечения напряженного асцита (или асцита III ст. по критериям ICA – Международной группы по изучению асцита). Это состояние называется циркуляторной дисфункцией вследствие объемного парацентеза, что клинически проявляется почечной недостаточностью, гипонатриемией, энцефалопатией с угрозой для жизни пациента. В метаанализе 17 исследований с общим числом 1 225 пациентов Bernardi M. и соавт. [7] было показано, что трансфузии альбумина уменьшают частоту развития циркуляторной дисфункции и смертность пациентов после объемного парацентеза в сравнении с альтернативным лечением (вазоконстрикторы и искусственные коллоидные растворы, такие как декстран, гидроксипропилкрахмал, гипертонический раствор) [6]. Частота развития гипонатриемии также была достоверно ниже у пациентов, получавших альбумин (OR: 0,58; 95 % CI, 0,39–0,87).

Согласно современным клиническим рекомендациям [5, 6], пациентам с циррозом печени после выполнения объемного парацентеза (более 5 л асцитической жидкости) показано внутривенное введение 20 %-го альбумина из расчета 8 г на каждый литр удаленной асцитической жидкости [5]. При удалении менее 5 л асцитической жидкости риск развития циркуляторной дисфункции ниже, однако профилактическое введение 20 %-го альбумина также приветствуется. Объемный парацентез выполняет-

ся пациентам с циррозом печени по поводу напряженного, а также рефрактерного асцита [5, 6, 8].

У пациентов с отеками и асцитом имеет место гиперволемия, которая нередко сопровождается снижением сывороточного натрия. При его значениях 130 ммоль/л и ниже, как правило, требуется ограничение поступления в организм жидкости (1000 мл/сут) для формирования негативного водного баланса. Эта мера редко бывает достаточно эффективной. Введение альбумина может быть полезно таким пациентам, тем не менее требуются дополнительные исследования, поскольку уровень доказательности этой рекомендации низкий.

При неосложненном асците (т.е. при отсутствии инфицирования асцитической жидкости, без гепаторенального синдрома, без признаков рефрактерного асцита) альбумин применяется для лечения такого нежелательного явления диуретической терапии, как мышечные судороги. Внутривенные ежедневные трансфузии альбумина клинически значимо в сравнении с плацебо уменьшают судороги [9, 10].

Пациенты с циррозом печени подвержены бактериальным инфекциям вследствие нарушения функции печени, портальной гипертензии с синдромом избыточного бактериального роста, повышенной проницаемости кишечной стенки и бактериальной транслокации, иммунной дисфункции, а также генетических иммунных дефектов.

К типичным бактериальным инфекциям при циррозе печени относят спонтанный бактериальный перитонит (бактериальное инфицирование асцитической жидкости без интраабдоминального очага инфекции вследствие хирургического вмешательства). Распространенность этого осложнения составляет приблизительно 10 % у внутривенных пациентов и 1,5–3 % у амбулаторных пациентов [5, 6, 11, 12]. Данная категория больных нуждается в трансфузиях альбуми-

на, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Альбумин вводится пациентам в следующих дозах: 1,5 г/кг массы тела в течение первых трех дней с момента установления диагноза, далее по 1 г/кг массы тела [5, 6].

Другие бактериальные осложнения (неспонтанный бактериальный перитонит) включают инфекции мочевого тракта, пневмонию, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемию; они развиваются в 20–30 % случаев у внутривенных пациентов, летальность в течение 30 дней составляет 30 %, в течение 12 месяцев – 63 % [6, 13]. Этим пациентам проводится соответствующая антибиотикотерапия [14]. Раствор альбумина таким пациентам рутинно не назначается.

В целом как спонтанный бактериальный перитонит, так и другие бактериальные инфекции служат провоцирующим фактором для развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической.

При циррозе печени часто наблюдается дисфункция почек. Согласно современной терминологии выделяется ее основная форма – острое повреждение почек, которая, как правило, имеет преренальную природу. Для дифференциального диагноза острого повреждения почек с острым тубулярным некрозом предлагается использовать биологический маркер NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин). Как только установлен диагноз острого повреждения почек, необходимо устранить все возможные провоцирующие факторы (применение вазодилаторов, диуретиков и бета-блокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, нефротоксичных веществ). В случае выявленной причины острого повреждения почек, в частности связанной с развитием инфекционных осложнений, пациентам вводится раствор 20 %-го альбумина в дозе 1 г/кг массы тела

(максимум 100 г альбумина в день) в течение 2 последовательных дней. Если острое повреждение почек развивается у пациентов с напряженным асцитом, то им необходимо выполнить объемный парацентез с внутривенным введением альбумина вне зависимости от количества удаленной асцитической жидкости [6]. Превышение рекомендованного уровня алюминия в препаратах альбумина может привести к повышению риска возникновения нарушений гемопоэза, анемии и других состояний, связанных с токсичностью алюминия. В соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи к препаратам альбумина, концентрация алюминия в растворе должна быть ≤ 200 мкг/л². Некоторые производители альбумина заявляют о следовом содержании алюминия в растворах альбумина. Например, альбумин человеческий, произведенный компанией «Октафарма», содержит следовые количества алюминия (< 15 мкг/мл), что особенно важно при нарушении функции почек [15].

Привычное практикующему врачу определение гепаторенального синдрома претерпело изменения, поскольку изменилась сама теория патогенеза цирроза печени, а именно: цирроз считается провоспалительным состоянием, что, помимо гемодинамических нарушений, делает вклад в природу его осложнений. Теперь вместо ранее использовавшегося термина «гепаторенальный синдром I типа» (в его основе предполагались только гемодинамические нарушения) применяется термин «гепаторенальный синдром» – острое повреждение почек. Для его лечения используется комбинация вазоконстрикторов (преимущественно агониста вазопрессина терлипрессина) с 20 %-ным альбумином. Согласно последним данным, комбинация «терлипрессин/альбумин» не только позитивно влияет на функцию почек, но и улучшает краткосрочный прогноз пациентов с декомпенсированным циррозом печени за счет антиоксидантных и

противовоспалительных свойств альбумина и его способности повышать эффективную волемию и эффективный сердечный выброс. В свою очередь, вазоконстрикторы уменьшают периферическое сопротивление и улучшают перфузию почек [6, 16]. Таким образом, комбинация «терлипрессин/альбумин» служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом – острым повреждением почек (гепаторенальный синдром I типа по старой терминологии). Терлипрессин вводится внутривенно как болюсно (начальная доза 1 мг каждые 4–6 часов), так и внутривенно капельно (начальная доза 2 мг/сут). Для профилактики побочных действий и уменьшения суточной дозы предпочтительна внутривенная капельная инфузия. При отсутствии эффекта (снижение уровня сывороточного креатинина менее 25 % от его пикового значения в течение первых двух дней лечения) доза терлипрессина повышается ступенчато до максимального значения 12 мг/сут. 20 %-ный раствор альбумина используется в средней суточной дозе 20–40 г. Помимо контроля над функцией почек, рекомендуется оценивать центральное венозное давление для профилактики перегрузки системной циркуляции объемом. Максимальный период лечения 14 дней в случае частичного ответа, что означает снижение уровня сывороточного креатинина > 50 %, но его абсолютное значение персистирует на цифрах более 1,5 мг/дл. При достижении эффекта от применения данной комбинации и ее отмене возможны рецидивы. В такой ситуации данная схема применяется повторно [6, 17].

Эта же комбинация эффективна в лечении другой формы почечной дисфункции – гепаторенального синдрома II типа по старой классификации, т.е. пациент с гепаторенальным синдромом не соответствует критериям острого повреждения почек [6]. После успешного решения проблемы также возможен рецидив. Но в отличие от терапии гепаторенального

синдрома – острого повреждения почек в данной ситуации повторное применение комбинации не рекомендуется из-за неопределенного влияния на долгосрочную выживаемость, а пациент, в свою очередь, рассматривается в качестве кандидата на пересадку печени [18, 19].

Профилактика всех типов почечной дисфункции основана на применении высококонцентрированного раствора альбумина всем пациентам, у кого развился спонтанный бактериальный перитонит. Здесь также уместно говорить о профилактике спонтанного бактериального перитонита с применением, согласно показаниям, норфлоксацина. 20 %-ный раствор альбумина вводится в дозе 1,5 г/кг массы тела в момент установления диагноза спонтанного бактериального перитонита, далее по 1 г/кг массы тела с третьего дня для предотвращения острого повреждения почек. Норфлоксацин назначается в дозе 400 мг/сут перорально для профилактики спонтанного бактериального перитонита в целях предотвращения острого повреждения почек [6].

При циррозе печени в среднем в 30 % случаев наблюдается одно из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, которое носит название феномена «острая печеночная недостаточность на фоне хронической», что сопровождается 50 %-ной смертностью. Это состояние разделяют с феноменом декомпенсации цирроза. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической предполагает полиорганную недостаточность на фоне активации системного воспаления. Какого-либо специального лечения этого феномена не существует, ведение пациентов основано на терапии его проявлений и осложнений. К специфическим мерам можно условно отнести экстракорпоральную поддержку, в частности, альбуминовый диализ на системы MARS и фракционирование, и адсорбцию плазмы на системе Prometheus. Обе эти системы элиминируют связанные с альбумином, а также другие

субстанции, которые накапливаются при данном патологическом состоянии и вносят свой вклад в полиорганную недостаточность. Ни MARS, ни Prometheus не продемонстрировали определенного вклада в долгосрочную выживаемость пациентов и требуют дальнейших исследований [6].

Очень важен амбулаторный этап ведения пациента, именно от него зависит частота осложнений цирроза печени, риск его быстрой декомпенсации и повторных госпитализаций. Альбумин играет принципиальную роль в этом процессе. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого в параллельных группах исследования Answer (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени), организованного в Италии в условиях реальной клинической практики. Это первое исследование с достаточной мощностью для оценки эффектов длительного применения человеческого альбумина у пациентов с циррозом печени и неосложненным асцитом.

Пациенты, получавшие терапию антагонистами альдостерона (≥ 200 мг/сут) и фуросемидом (≥ 25 мг/сут), были рандомизированы в две группы: те, кто получал стандартную медикаментозную терапию (СМТ) и СМТ в комбинации с раствором человеческого альбумина в дозе 40 г 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю продолжительностью в общей сложности до 18 месяцев. Исследование зарегистрировано на EudraCT, регистрационный номер 2008–00625–19, и на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT01288794, в него включено 440 пациентов.

Основной критерий эффективности – летальность через 18 месяцев. В группе «СМТ + человеческий альбумин» умерло 38 из 218 пациентов, в группе только СМТ – 46 из 213 человек. Через 18 меся-

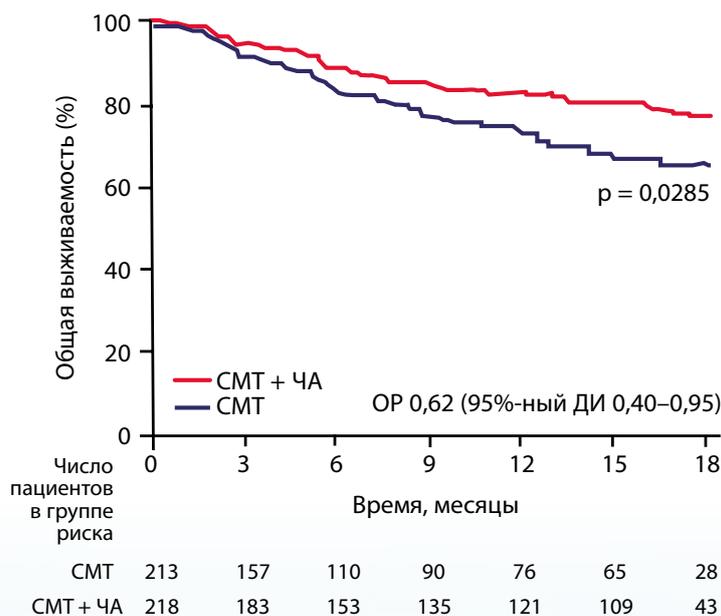


Рисунок 2. Общая выживаемость

Кривые Каплана – Мейера демонстрируют вероятность общей выживаемости в группах пациентов intention-to-treat, которые получали СМТ + человеческий альбумин и только СМТ. Величина p рассчитана с помощью логарифмического рангового критерия

СМТ – стандартная медицинская терапия, ЧА – человеческий альбумин

цев общая выживаемость с использованием кривых Каплана – Мейера в группе «СМТ + человеческий альбумин» статистически значимо превышала аналогичный показатель группы СМТ (77 % versus 66 %; $p = 0,028$), что сопровождалось снижением отношения риска летальности на 38 % (0,62 [95 %-ный ДИ 0,40–0,95]) (рис. 2).

Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, не связанные с заболеванием печени, были зарегистрированы у 46 (22 %) пациентов группы СМТ и у 49 (22 %) участников группы «СМТ + человеческий альбумин».

Длительное применение человеческого альбумина способствовало лучшему контролю над асцитом и предотвращало многие другие осложнения цирроза. Совокупная частота спонтанного бактериального перитонита, других бактериальных инфекций, нарушения функции почек, печеночной энцефалопатии 3-й или 4-й степени тяжести и потенциальных побочных эффектов применения диуретиков, таких как гипонатриемия и гиперкалиемия, уменьшилась на 30–67,5 % у па-

циентов, получающих СМТ + ЧА (рис. 3).

Длительное применение человеческого альбумина в целом характеризовалось хорошей переносимостью; в ходе исследования были зарегистрированы только три легкие аллергические реакции и два случая тяжелых побочных эффектов (сепсис), что привело к прекращению лечения в трех случаях. Анализ партий человеческого альбумина в случаях сепсиса не выявил контаминации, что свидетельствовало об отсутствии взаимосвязи побочных эффектов с трансфузией альбумина. Более того, у одного пациента в развитии сепсиса играла роль ранее не диагностированная пневмония.

Таким образом, длительное еженедельное применение человеческого альбумина способствует контролю над асцитом, снижает частоту инфекционных осложнений, эпизодов энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Это приводит к уменьшению частоты повторных госпитализаций, уменьшению летальности, улучшению качества

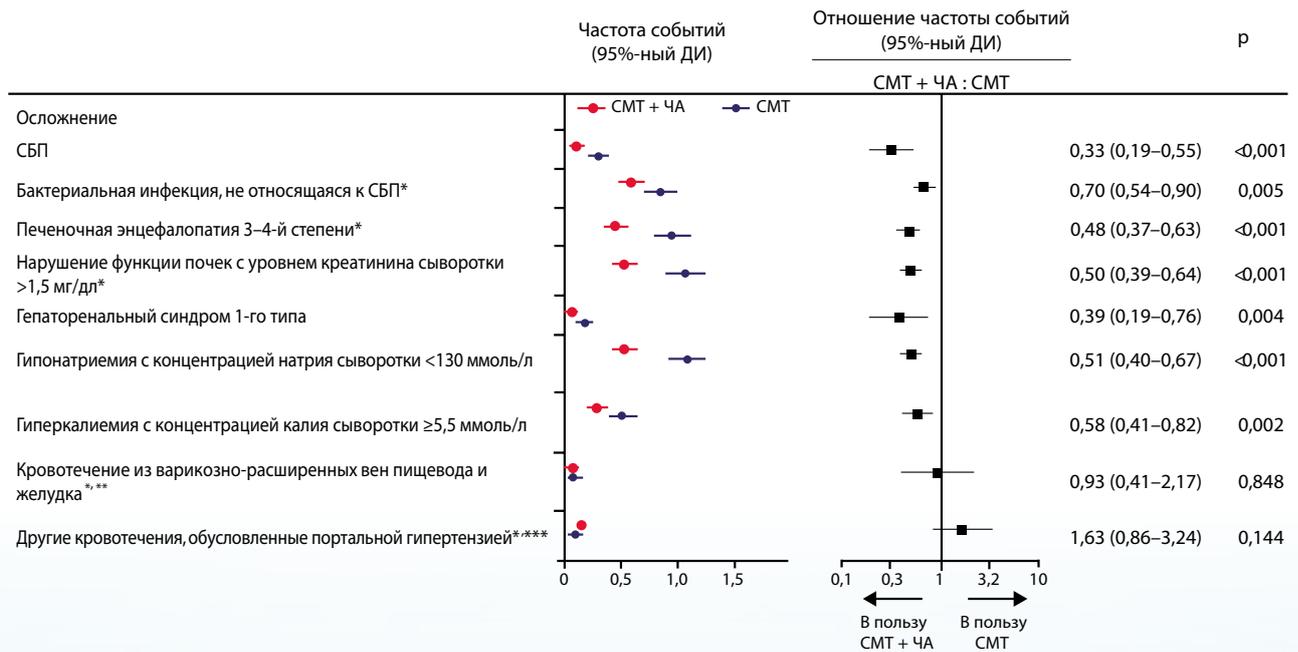


Рисунок 3. Осложнения цирроза печени

Частота событий (слева), представленная как число событий на одного человека в год (линии соответствуют 95 %-ному ДИ), осложнений цирроза у пациентов, распределенных в группы «СМТ + ЧА» или «СМТ». Отношение частоты событий (справа) – это отношение частоты событий для каждого осложнения в группе «СМТ + ЧА» к частоте событий для аналогичного осложнения в группе «СМТ» (СМТ + ЧА: СМТ). Отношение частоты событий с 95 %-ным ДИ <1 свидетельствует о значительном снижении в группе «СМТ + ЧА».

СБП – спонтанный бактериальный перитонит; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин. *Осложнения, не включенные в оригинальный протокол исследования в качестве установленных протоколом вторичных конечных точек. **В связи с разрывом варикозно-расширенных вен пищевода или желудка. ***В связи с застойной гастропатией или варикозно-расширенными венами прямой кишки.

жизни, увеличению периода общей выживаемости. Данный вид терапии является экономически оправданным [20].

Заключение

Ведение пациентов с циррозом печени в целом ряде ситуаций требует восполнения дефицита альбумина посредством его внутривенных вливаний, что позитивно влияет на жизненный прогноз пациентов, т.к. модифицирует течение болезни. Особое значение

имеет применение высококонцентрированного (20 %-го) альбумина хорошего качества, поскольку при циррозе печени функциональные свойства собственного альбумина нарушены даже при его нормальной концентрации в сыворотке крови. Молекула альбумина, помимо онкотических свойств, выполняет большое количество биологических функций, актуальных при циррозе печени: позитивно влияет на эндотелий, сократимость миокарда, уменьшает системное вос-

паление, стимулирует иммунный ответ. Международными рекомендациями определено четкое место трансфузий 20%-го человеческого альбумина в лечении асцита, нарушения функции почек, спонтанного бактериального перитонита. Согласно последним данным, длительное применение альбумина у пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе приводит к уменьшению летальности, улучшению качества жизни и увеличению общей выживаемости.

Список литературы:

1. Quinlan G.J., Martin G.S., Evans T.W. Albumin: Biochemical Properties and Therapeutic Potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211–1219. doi: 10.1002/hep.20720.
2. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004.
3. Fernández J., Clària J., Amorós A., Aguilar F., Castro M., Casulleras M. et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;157(1):149–162. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
4. Baldassarre M., Naldi M., Bartoletti M. et al. The residual native albumin predict albumin dysfunction and outcomes in hospitalized cirrhotic patients with acute decompensation and acute-on-chronic liver failure; *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(1):e41. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.114.

5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/73>.
6. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
7. Bernardi M., Caraceni P., Navickis R.J., Wilkes M.M. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172–1181. doi: 10.1002/hep.24786.
8. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L., Dudley F.J., Gentilini P., Laffy G., Reynolds T.B., Ring-Larsen H., Sholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–176. doi: 10.1002/hep.510230122.
9. Angeli P., Albino G., Carraro P., Pria M.D., Mercel C., Caregaro L., De Bei E., Bortoluzzi A., Piebani M., Gatta A. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a casual relationship. *Hepatology*. 1966;23(2):264–273. doi: 10.1002/hep.510230211.
10. Vidot H., Carey S., Allman-Farinelli M., Shackel N. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(3):221–232. doi: 10.1111/apt.12827.
11. Ribeiro T.C., Chebli J.M., Kondo M., Gaburri P.D., Chebli L.A., Feldner A.C. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):919–925. doi: 10.2147/tcrm.s2688.
12. Căruntu F.A., Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006;15(1):51–56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680233>.
13. Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., Maresio G. et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223–229. doi: 10.1002/hep.21443.
14. Fernandez J., Tandon P., Mensa J., Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*. 2016;63(6):2019–2031. doi: 10.1002/hep.28330.
15. Шугалей И.В., Гарабаджиу А.В., Илюшин М.А., Сударииков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012;21(3):172–186. Режим доступа: https://chem-journals.thesa.ru/eco/a/ecol_172.pdf.
16. Gluud L.L., Christensen K., Christensen E., Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD005162. doi: 10.1002/14651858.CD005162.pub3.
17. Facciorusso A., Chandar A.K., Murad M.H., Prokop L.J., Muscatiello N., Kamath P.S., Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):94–102. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30157-1.
18. Rastuccia T., Ortega R., Guevara M., Gines P., Alessandria C., Ozdogan O. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140–146. doi: 10.1016/j.jhep.2003.09.019.
19. Rodriguez E., Henrique Pereira G., Solà E., Elia C., Barreto R., Pose E. et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1347–1354. doi: 10.1002/lt.24210.
20. Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F.G. et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10138):2417–2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7.

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: mvmaevskaya@me.com

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; e-mail: zharkovamaria@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University);

Maria S. Zharkova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) существенно снижают качество жизни пациентов и наносят значительный социально-экономический ущерб, сопоставимый с таковым при сердечно-сосудистой и онкологической патологии [1]. В патогенезе КЗЗ важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективную патогенетическую терапию этих заболеваний следует начинать с установления контроля над желудочной секрецией [2], применяя в терапии ингибиторы протонной помпы (ИПП).

В настоящее время ИПП находят широкое применение для лечения кислотозависимых заболеваний: язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД), терапии и профилактики поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов [3]. Данное обстоятельство обуславливает высокую частоту приема пациентами, в первую очередь, ИПП, нередко очень продолжительного и в необоснованно высоких дозах, что повышает риск возникновения побочных эффектов и ставит на повестку дня задачу оптимизации применения ИПП и реализации модели депрескрайбинга (назначение ИПП в минимально эффективной дозе, переход с постоянного приема на режим приема «по требованию» и др.). При оптимизации терапии ИПП на фоне позитивных результатов необходимо учитывать, что необоснованное снижение их дозы может приводить к развитию рецидивов и осложнений кислотозависимых заболеваний. Для снижения лекарственной нагрузки терапия ИПП должна назначаться в оптимальных дозах и длительностью курсов в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с целью поддержания клинической, эндоскопической и морфологической ремис-

сии. Выбор ИПП, крайне важный в практической деятельности, может быть рассмотрен как одно из направлений по оптимизации схем терапии кислотозависимых заболеваний [4]. Среди различных представителей этого класса лекарственных препаратов (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) особое место занимает препарат ПАНТАП® (пантопразол; производитель АО «Нобел Алма-тинская Фармацевтическая Фабрика»), на который обращаем внимание врачей/

Пантопразол и ГЭРБ. В клиническом протоколе диагностики и лечения ГЭРБ, утвержденном Министерством здравоохранения Республики Казахстан, отмечено, что применение ИПП является базисной терапией [5]. Так, в проспективном многоцентровом пост-маркетинговом обсервационном исследовании оценивали эффективность и переносимость пантопразола, применявшегося в дозе 40 мг в сутки в течение 4 недель (28±2 дня) у 4343 пациентов, в анамнезе которых наблюдалась стойкая или рецидивирующая изжога и / или кислотная регургитация в течение как минимум 3 месяцев. Положительный эффект (уменьшение выраженности упомянутых клинических симптомов по 4-уровневой шкале Likert более чем на 80%) был отмечен у 73% пациентов, побочные эффекты – в 3,48% случаев [6].

Оценивая клинические симптомы и эндоскопическую картину ГЭРБ, проведено рандомизированное двойное слепое многоцентровое сравнительное исследование эффективности применения пантопразола в дозе 40 мг (у 290 пациентов) и эзомепразола в дозе 40 мг (у 288 пациентов) в течение 4 и 8 недель. Полная ремиссия (уменьшение показателей по шкале Re-Quest-GI < 1,73 и заживление эрозий) через 4 недели лечения отмечена у 61% пациентов обеих групп, через 8 недель частота достижения полной ремиссии составила в этих группах соответственно 81 и 79%. При этом полное отсутствие клинических симптомов наблюдалось у пациен-

тов, получавших пантопразол, достоверно чаще, чем у пациентов, принимавших эзомепразол (соответственно 91,6 и 86,0%, $p = 0,037$) [7].

Метаанализ трех многоцентровых проспективных открытых исследований, выполненных в Словении, Польше и Российской Федерации, включал в общей сложности 252 пациента с ГЭРБ, получавших лечение пантопразолом в дозе 40 мг в течение 4 и 8 недель. Исследование показало, что через 4 недели симптомы ГЭРБ исчезли у 45% пациентов, к исходу 8-й недели лечения – у 70% пациентов. При этом частота исчезновения клинических симптомов при эрозивной форме ГЭРБ (76%) была выше, чем при неэрозивной (64%). Через 8 недель лечения пациенты отмечали также улучшение качества жизни. Лечение пантопразолом переносилось хорошо, более чем у 90% пациентов побочные эффекты отсутствовали [8].

Следует подчеркнуть, что пантопразол, назначавшийся в дозе 40 мг в сутки, хорошо купировал ночные симптомы ГЭРБ и связанные с ним внепищеводные проявления заболевания [9]. S. Kindt и соавт. [10], обследовав с помощью специального опросника 9322 пациента с симптомами ГЭРБ, обнаружили, что у 84% из них имелись расстройства сна (трудности засыпания, ночное пробуждение, утренняя слабость), обусловленные эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса в ночное время. После лечения пантопразолом (в среднем в течение 1,4 месяца) качество сна улучшилось более чем у 75% пациентов. При этом ночная изжога и срыгивание исчезли соответственно у 75 и 83% пациентов.

Пантопразол оказывал хороший клинический эффект и в лечении 54 пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом, ассоциированным с ГЭРБ, протекающей с проксимальными кислыми гастроэзофагеальными рефлюксами. Комбинированная терапия, включавшая в себя пантопразол, альгинаты и магалдрат и проводив-

шаяся продолжительностью от 3 до 6 месяцев, была успешной в 79,6% случаев [11].

При изучении эффективности пантопразола в течение 8 и 12 недель у 626 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ и сопутствующими симптомами ФД и синдромом раздраженного кишечника (СРК) выявлено, что в результате лечения уменьшалась выраженность как симптомов ГЭРБ, так и симптомов ФД и СРК ($P < 0,0001$) и, кроме того, улучшалось качество жизни ($P < 0,0001$) [12].

Пантопризол и язвенная болезнь. В настоящее время опубликовано несколько метаанализов, оценивающих сравнительную эффективность (включая фармакоэкономическую) пантопразола и блокаторов H₂-рецепторов гистамина. Систематический обзор и метаанализ 62 РКИ, включавших сравнительную оценку частоты заживления дуоденальных язв за 4 недели лечения у 10 339 пациентов, а также частоту побочных эффектов при применении различных ИПП и H₂-блокаторов, продемонстрировал, что частота заживления язв при приеме ИПП была выше, чем при приеме H₂-блокаторов. Что же касается частоты заживления дуоденальных язв, а также частоты побочных эффектов при применении отдельных ИПП (омепразола, рабепразола, лансопризола, пантопризола, илапризола), то эти показатели существенно не отличались друг от друга, тогда как соотношение эффективность/стоимость было наиболее благоприятным при применении пантопризола [13].

Консенсус Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты устанавливает следующее положение: назначение высоких доз ИПП дважды в день увеличивает эффективность эрадикационной терапии [14]. При проведении эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* доказана целесообразность пантопризола в схемах эрадикационной терапии. При проведении трехкомпонентной терапии на основе пантопризола в течение 7 дней (пантопризол в

дозе 40 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в сутки) с целью эрадикации *H. pylori* у страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а также при оценке частоты заживления язв удлинения курса терапии до 14 дней не потребовалось (различие между двумя режимами в частоте эрадикации составило 1%). Таким образом, после завершения трехкомпонентной недельной терапии на основе пантопризола последующего противоязвенного лечения с целью заживления язв двенадцатиперстной кишки не требуется [15]. В другом исследовании отмечалась эквивалентность режимов эрадикационной терапии: пантопризол + кларитромицин + метронидазол и пантопризол + кларитромицин + амоксициллин. Так, у пациентов с пептическими язвами трехкомпонентная терапия в течение 7–10 дней пантопризол + кларитромицин + амоксициллин, или пантопризол + кларитромицин + метронидазол, или пантопризол + амоксициллин + метронидазол обеспечивала эффективное заживление пептических язв (>95%) без последующего противоязвенного лечения (96%, 94% и 92%, соответственно) [16].

Лидирующее место пантопризола подтверждено в Клиническом протоколе диагностики и лечения «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки», одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, от 29 июня 2017 года, протокол №24.

Пантопризол и функциональная диспепсия. В проспективном интервенционном исследовании [17] выявлено, что пантопризол 40 мг/сут в течение 4 недель положительно влияет на системные и локальные изменения у пациентов ФД: снижал эозинофильную инфильтрацию, содержание тучных клеток и проницаемость в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки ($P < 0,0001$). В Клиническом протоколе диагностики и лечения

«Функциональные гастроинтестинальные расстройства», одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, от 19 апреля 2019 года, протокол №63 обоснована эмпирическая терапия пантопризолом.

Пантопризол и желудочно-кишечные кровотечения, связанные с приемом лекарственных препаратов и эндоскопическими вмешательствами. Внутривенное применение пантопризола после достигнутого эндоскопического гемостаза входит в настоящее время в алгоритм ведения пациентов с язвенными кровотечениями [18]. Пантопризол подтвердил положительное влияние на клинические исходы после перенесенных желудочно-кишечных кровотечений. При этом дробное внутривенное введение препарата оказывалось столь же эффективным, как и его применение в непрерывном режиме. Так, в проспективном сравнительном исследовании [19] наблюдали 80 пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов ЖКТ после успешного эндоскопического гемостаза. У большинства пациентов кровотечения были обусловлены приемом НПВП, антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. Пациенты разделены на 2 группы по 40 человек: пациенты первой группы получали пантопризол внутривенно в непрерывном режиме (80 мг одномоментно и далее 8 мг в час), пациенты второй группы – дробно (по 40 мг 2 раза в сутки). Продолжительность терапии в обеих группах составляла 3 дня. Между двумя группами не наблюдалось значительных различий в клинических исходах ($P > 0,05$). Частота рецидивов кровотечений в обеих группах достоверно не различалась и составила соответственно 7,5 и 10% ($p = 0,692$). Внутривенное введение пантопризола снижает также частоту желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделениях интенсивной терапии [20].

Пантопризол существенно сни-

жал частоту желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. Так, P. Wei и соавт. [21] наблюдали 207 пациентов с острым инфарктом миокарда, сопровождавшимся подъемом сегмента ST, получавших комбинацию аспирина и клопидогрела. 123 пациентам в первые 3–5 суток назначался дополнительно пантопразол внутривенно по 40 мг и далее перорально по 40 мг в сутки. 80 пациентов составили контрольную группу. Частота кровотечений в группе пациентов, получавших пантопразол, оказалась достоверно ниже, чем в контрольной (соответственно 1,6 и 15,6%, $p < 0,05$), тогда как частота кардиальных осложнений (сердечная недостаточность, нарушения ритма, повторный инфаркт миокарда и др.) в обеих группах существенно не различалась. Применение пантопразола в сочетании с аспирином и клопидогрелом не увеличивает частоту возникновения неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда, снижает риск развития желудочно-кишечного кровотечения, особенно для групп высокого риска.

В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 2009 пациентов, перенесших чрескожное вмешательство по поводу ишемической болезни сердца, и получавших в дальнейшем двойную антитромбоцитарную терапию, были разделены на две группы: пациенты основной группы принимали дополнительно пантопразол в дозе 40 мг в течение 1 года, пациенты контрольной группы - не получали данный препарат. Пациенты, принимавшие пантопразол, реже подвергались гастроскопии (соответственно 5,4 и 8,0%, $p = 0,026$), у них реже возникали приступы нестабильной стенокардии (2,9 и 4,7%, $p = 0,036$) и чаще отмечена высокая приверженность к двойной антитромбоцитарной терапии (88,3 и 85,0%, $p = 0,035$), тем самым уменьшая риск повторных сердечно-сосудистых событий [22].

Пантопразол эффективно предотвращал частоту желудочно-кишечных кровотечений и при применении антикоагулянтов нового поколения. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 17 598 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день и/или аспирин в дозе 100 мг/сутки под прикрытием пантопразола в дозе 40 мг/сутки или плацебо, было показано, что пантопразол достоверно снижал частоту кровотечений, вызванных эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ (относительный риск (ОР) = 0,45; ДИ: 0,27–0,74) [23].

Была отмечена способность пантопразола предупреждать возникновение желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, перенесших операцию эндоскопической резекции опухолей слизистой оболочки желудка, при этом режим прерывистого внутривенного введения пантопразола (в дозе 40 мг 2 раза в сутки) оказался столь же эффективным, как и режим непрерывного введения (в дозе 8 мг в час) [24], а стандартные дозы пантопразола (40 мг в день внутривенно) давали такой же эффект, как и его высокие дозы (40 мг 2 раза в сутки) [25].

Актуально также отметить, что согласно Национальному консенсусу 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» для терапии и профилактики кислотозависимых заболеваний ЖКТ в период пандемии необходимо использовать ИПП, обладающие минимальным риском лекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут) [26].

Пантопразол и поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, вызванных приемом НПВП. Приоритет пантопразола отражен в Клиническом протоколе диагностики и лечения «Гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов», одобрен Объ-

единенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 19 апреля 2019 года, протокол №63.

В проспективном рандомизированном двойном слепом несбалансированном плацебо-контролируемом исследовании **установлено, что пантопразол в дозе 40 мг/сут в течение 12 недель хорошо переносится и эффективен в профилактике пептических язв** у пациентов с ревматоидным артритом или остеоартритом, получающих непрерывное длительное лечение НПВП. Амбулаторные пациенты были рандомизированы и включены для получения либо 40 мг пантопразола или плацебо один раз в день в течение 12 недель. Общая доля пациентов в ремиссии составила 82% и 77% через 4 недели и 72% и 59% через 12 недель в группах пантопразола и плацебо, соответственно. Через 12 недель доля пациентов в стадии ремиссии составила 82% (95% ДИ 70–94% в группе пантопразола и 55% (95% ДИ 33–77%) в группе плацебо ($p = 0,036$) [27].

Пантопразол и панкреатит. Минушкин О.Н. с соавт. [28] в открытом проспективном исследовании представили положительные результаты применения пантопразола в двух вариантах лекарственных форм (внутривенный и пероральный) у 30 пациентов с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита: 15 пациентов получали препарат в дозе 40 мг 2 раза в сутки внутривенно медленно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40 мг 2 раза в день в течение 20 дней в составе комплексной терапии и 15 пациентов (группа сравнения) - в составе комплексной терапии получали только таблетированную форму пантопразола в аналогичных дозах в течение 25 дней. Исследование показало, что использование инъекционной формы пантопразола позволяет достичь более быстрого купирования болевого и диспептического синдромов, оказывает

более выраженное положительное влияние на воспаление поджелудочной железы по данным УЗИ, а также способствует статистически значимому улучшению качества жизни пациентов по данным визуальной аналоговой шкалы в более ранние сроки, по сравнению с лечением таблетированной формой.

В экспериментальной работе Marco Tozzi с соавт. показано, что пантопразол снижает прогрессирование аденокарциномы протока поджелудочной железы, что доказывает многообещающую терапевтическую стратегию [29]. Пантопразол значительно снижает пролиферацию раковых клеток человека, ингибируя экстрюзию клеточного H^+ , увеличивая проводимость K^+ и способствуя циклин D1-зависимой остановке клеточного цикла и предотвращая активацию STAT3. Пантопразол также снижает секрецию коллагена звездчатыми клетками поджелудочной железы. Важно отметить, что исследования *in vivo* показывают, что лечение пантопразолом мышей с опухолями снижает размер опухоли, фиброз и экспрессию ангиогенных маркеров.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики пантопразола. Пантопразол представляет собой производное бензимидазола, которое подавляет секрецию соляной кислоты за счет необратимого ингибирования H^+/K^+-ATP азы париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Будучи пролекарством, пантопразол, как и другие ИПП, активируется в кислой среде в катионный сульфенамид. Протонированная форма пантопразола ковалентно связывается со специфическими цистеиновыми остатками H^+/K^+-ATP азы и необратимо инактивирует протонную помпу. Пантопразол оказывает более длительный антисекреторный эффект, поскольку он единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с цистеином 822 [30].

Биодоступность пантопразола составляет 77% после приема первой дозы и не меняется после

приема последующих доз, тогда как, например, биодоступность омепразола при первом приеме составляет 35% и возрастает в последующем до 60%. Максимальная концентрация пантопразола в крови достигается через 2–3 часа после приема. Площадь под кривой (area under the curve, AUC), коррелирующая с выраженностью кислотосупрессивного эффекта, оказывается у пантопразола существенно выше (9,93 $\mu\text{моль}\cdot\text{х/л}$), чем у омепразола (1,1 $\mu\text{моль}\cdot\text{х/л}$), лансопразола (5,01 $\mu\text{моль}\cdot\text{х/л}$), рабепразола (0,86 $\mu\text{моль}\cdot\text{х/л}$) и эзомепразола (4,32 $\mu\text{моль}\cdot\text{х/л}$) [31]. Период полувыведения пантопразола составляет 1,2 часа. 80% неактивных метаболитов препарата выделяется через почки.

Как и другие ИПП, пантопразол метаболизируется в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450, среди которых главную роль играют CYP2C19 и CYP3A4. Метаболизм пантопразола зависит от генетического полиморфизма ферментной системы CYP450. При этом у медленных метаболизаторов отмечается лучший эффект эрадикации *H. pylori* при включении в ее схемы пантопразола [32]. Из всех ИПП пантопразол в наименьшей степени блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов, что делает лекарственное взаимодействие с ними менее выраженным.

Безопасность пантопразола. Исследования, включавшие большое число пациентов, получавших пантопразол длительно в течение 3 лет, подтвердили безопасность данного препарата. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 17 598 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавшие в среднем в течение 3 лет ривароксабан (в дозе 2,5 мг 2 раза в день) и/или аспирин (в дозе 100 мг в сутки) под прикрытием пантопразола, назначавшегося в дозе 40 мг в сутки, или плацебо. Каждые 6 месяцев оценивалась частота развития пневмоний, инфекции *Clostridium difficile* и других кишеч-

ных инфекций, переломов костей, атрофического гастрита, хронической болезни почек, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, деменции, сердечно-сосудистых осложнений, рака желудка. При этом не выявлено статистически достоверных различий в частоте указанных осложнений в группах пациентов, получавших пантопразол и плацебо, за исключением кишечных инфекций (соответственно 1,4 и 1,0%, ОШ = 1,33; ДИ: 1,01–1,75). Частота инфекции *Clostridium difficile* в группе пациентов, получавших пантопразол, была выше, но, учитывая редкость обнаружения данного осложнения (13 случаев), эти различия оказались статистически недостоверными [33].

Когортное исследование, проведенное под эгидой FDA (Food Drug and Drug Administration, Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) включало 61 684 пациентов, получавших пантопразол (34 178) или другие ИПП (27 686) не менее 240 дней. Исследование показало, что ни длительнодействующий пантопразол, ни короткодействующие ИПП не повышают риск развития рака желудка, колоректального рака, рака печени, поджелудочной железы и рака какой-либо иной локализации [34]. В популяционном перекрестном исследовании [35] оценивали относительный риск (ОР) развития печеночной энцефалопатии у 13 195 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получавших различные ИПП в течение 28 дней. Этот риск возрастал у пациентов, принимавших лансопразол (ОР = 4,38; ДИ: 2,76–6,97), эзомепразол (ОР = 5,14; ДИ: 2,30–11,5), рабепразол (ОР = 3,62; ДИ: 0,86–3,98), но не повышался у пациентов, получавших омепразол (ОР = 1,85; ДИ: 0,86–3,98) и пантопразол (ОР = 1,36; ДИ: 0,72–2,58).

Длительный прием пантопразола не повышал риск развития изменений слизистой оболочки желудка. В долгосрочном открытом исследовании [36] наблюдали 142

пациента с тяжело протекавшими пептическими гастродуоденальными язвами и рефлюкс-эзофагитом. После заживления эндоскопически подтвержденной язвенной болезни или рефлюкс-эзофагита в течение 4-12 недель лечения пантопразолом (40-80 мг/сут) пациенты получали открытое поддерживающее лечение пантопразолом (40-160 мг/сут) в течение 15 лет. Через 12 недель показатели заживления составили 95,8%. Во время длительного лечения средний уровень гастрина натощак повышался от исходного до умеренного на протяжении всего исследования. Средняя плотность энтерохромаффиноподобных клеток показала умеренное начальное увеличение в течение первых 3 лет, после чего оставалась стабильной. При этом каких-либо изменений слизистой оболочки на фоне лечения не отмечалось. Длительная ежедневная поддерживающая

терапия пантопразолом эффективна, безопасна и хорошо переносится.

Вышеуказанные исследования, бесспорно, свидетельствуют о высокой эффективности пантопразола (ПАНТАП®) при кислотозависимых заболеваниях и доверии со стороны врачей и пациентов. В Казахстане препарат «ПАНТАП®» представлен в форме таблеток, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, в дозировке 40 мг в упаковках по 14 и 28 таблеток и инъекционной форме для внутривенного введения. Это позволяет подбирать индивидуально схему лечения для пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями, в том числе для поддерживающей терапии. При появлении возможности перорального приема, инъекционная форма пантопразола заменяется на таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Таким образом, современная стратегия лечения кислотозависимых заболеваний направлена на адекватный выбор препарата из группы ИПП. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики пантопразола (ПАНТАП®), заключающиеся в высоком потенциале кислотосупрессии, стойком антисекреторном эффекте с первого дня терапии, а также наличие цитопротективного действия обуславливают высокую эффективность данного препарата и минимальный риск лекарственного взаимодействия. Это позволяет рекомендовать пантопразол (ПАНТАП®) для оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний. На сегодня пантопразол занимает ведущее место в списке антисекреторных препаратов и является «золотым стандартом» терапии кислотозависимых заболеваний.

Список литературы:

1. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Антисекреторная терапия: от дискуссий к консенсусам. // Медицинские новости, 2014, 11: 47–52./
2. Лялюкова Е. А., Терещенко Ю. В., Чернышева Е. Н., Лялюков А. В. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента // Лечащий врач. - № 8. – 2020. – С.6-10.
3. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные возможности применения пантопразола для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(1):47–53.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):7–18.
5. Клинический протокол диагностики и лечения «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь», одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, от 29 июня 2017 года, протокол №24.
6. Remes-Troche J.M., Sobrino-Cossio S., Soto-Peres J.C., et al. Efficacy, safety, and tolerability of pantoprazole magnesium in the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD): a prospective, multicenter, post-marketing observational study.// Clin Drug Investig. 2014;34(2):83–93.
7. Morales-Filho J.P., Pedrosa M., Quigley E.M.M., PAMES Study Group. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. // Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(1):47–56.
8. Dabrowski A., Stabuc D., Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. // Prz Gastroenterol. 2018; 13(1): 6–15.
9. Lopes-Alvarenga J.C., Orr W., Vargas-Romero J.A., et al. Relief of night-time symptoms associated with gastroesophageal reflux disease following 4 weeks of treatment with pantoprazole magnesium: The Mexican gastroesophageal reflux disease working group. // J Neurogastroenterol Motil. 2014;20(1):64–73.
10. Kindt S., Imschoot J., Tack J. Prevalence of and impact of pantoprazole on nocturnal heartburn and associated sleep complaints in patients with erosive esophagitis. // Dis Esophagus. 2011;24(8):531–7.
11. Lechien J.R., Bobin F., Muls V., et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. // Laryngoscope. 2020;130(8):E479–89.
12. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease [Text] / H. Mönnikes, T. Schwan, C. van Rensburg [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 35, N 11. – P. 1279-1289.
13. Zhang J., Ge L., Hill M., et al. Standard-dose proton pump inhibitors in the initial non-eradication treatment of duodenal

- ulcer: systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. // *Front Pharmacol.* 2019;9:1512.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, J.P.Gisbert, E.J.Kuipers et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
 15. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter Pylori // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2009. – №4. – С.128–132.
 16. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication // *Ann Intern Med.* – 2007 Oct 16; 147(8) : 553-62.
 17. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia // *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1521-1531.
 18. Van Rensburg J., Cheer S. Pantoprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding and prevention of rebleeding. // *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2012;5:51–60.
 19. Motiei A., Sebgatholahi V. Efficacy comparison of divided and infusion intravenous pantoprazole methods after endoscopic therapy in patients with acute gastrointestinal bleeding. // *Adv Biomed Res.* 2017;6:120.
 20. Barletta J.F., Buckley M.S., MacLaren R. The SUPICU trial: does it confirm or condemn the practice of stress ulcer prophylaxis? // *Hosp Pharm.* 2020;55 (2):96–101.
 21. Wei P, Zhang Y.-G., Ling L., et al. Effects of the short-term application of pantoprazole combined with aspirin and clopidogrel in the treatment of acute STEMI. // *Exp Ther Med.* 2016;12(5):2861–4.
 22. Jensen B.E.S., Hansen J.M., Larsen K.S., et al. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. // *Eur J Gastroenterol.* 2017;29(10):1118–25.
 23. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double blind, placebocontrolled trial. // *Gastroenterology.* 2019;157(2):403–12.
 24. Lee B.E., Kim G.H., Song G.A., et al. Continuous infusion versus intermittent dosing with pantoprazole for gastric endoscopic submucosal dissection. // *Gut Liver.* 2019;13(1):40–7.
 25. Jung S.W., Kim S.Y., Chor J.W., et al. Standard and double-dose intravenous proton pump inhibitor injections for prevention of bleeding after endoscopic resection. // *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(4):778–81.
 26. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2630.
 27. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study // *Dig Liver Dis.* 2000 Apr;32(3):201-8.
 28. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Евсиков А. Е., Шапошникова О. Ф. и др. Эффективность инъекционного и перорального применения ингибитора протонной помпы в лечении панкреатита // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. № 2 (103). Часть I. С. 19–24.
 29. Marco Tozzi 1, Christiane E Sørensen 1 2, Lara Magni et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Pancreatic Adenocarcinoma Progression by Selectively Targeting H⁺, K⁺-ATPases in Pancreatic Cancer and Stellate Cells // *Cancers (Basel).* 2020 Mar 10;12(3):640.
 30. Sachs G., Shin J.M. The basis of differentiation of PPIs. // *Drugs today.* 2004;40 (suppl.A):9–14.
 31. Vacyshyn B.R., Thompson A.B.R. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. // *Digestion.* 2002;66(2):67–78.
 32. Jonaitis P, Jonaitis L., Kupcinskas J. Role of genetic polymorphisms of cytochrome P450 2C19 in pantoprazole metabolism and pantoprazole-based Helicobacter pylori eradication regimens. // *Curr. Drug Metab.* 2020;21(11):830– 7.
 33. Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. // *Gastroenterology.* 2019;157(3):682–91.
 34. Schneider J.L., Kolitsopoulos F., Corley D.A. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):73–82.
 35. Kuan Y.Ch., Huang K.W., Lin C.J., Luo J.C., Kao C.H. Short-term proton pump inhibitor use and hepatic encephalopathy risk in patients with decompensated cirrhosis. // *Clin Med.* 2019; 8(8):1108.
 36. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, openlabel trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):37–47.

Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Ю.О. Шульпекова, В.Ю. Русяев, Д.А. Шептулин, Н.В. Шульпекова,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

Проблеме сочетания двух или нескольких функциональных заболеваний (ФЗ) органов пищеварения посвящено немало публикаций и крупных популяционных исследований. В материалах Римского консенсуса IV термин «перехлест ФЗ» применяется по отношению к случаям сочетаний в пределах одного органа и подчеркивается, что по современным представлениям синдром раздраженного кишечника в любой его форме следует скорее рассматривать как «континуум различных клинических вариантов». В качестве возможного объяснения существования перехлеста ФЗ рассматривают нарастание степени висцеральной гиперчувствительности, расширение зоны гиперчувствительности, прогрессирование моторных нарушений. При сочетании ФЗ число и интенсивность жалоб увеличиваются, снижаются показатели качества жизни, растет среднее число сопутствующих соматических симптомов и принимаемых препаратов. В составе сочетаний ФЗ чаще встречается функциональная диспепсия. При этом постпрандиальный дистресс-синдром чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника с запором, синдромом эпигастральной боли – с синдромом раздраженного кишечника с диареей, а также с эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Помимо пищевых компонентов, особую роль в развитии висцеральной сенситизации отводят персистенции воспаления после перенесенной инфекции, воздействию глютена, нарушениям кишечного микробиома, условиям депрессии и тревоги. При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать методы лечения, направленные на устранение действия внутрипросветных раздражителей и формирование «болевого памяти». Применяются препараты, нормализующие кишечную перистальтику и секрецию, выбор которых определяется клиническим вариантом течения, пробиотики, а также средства, влияющие на состояние центральной нервной системы. При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать препараты, которые воздействуют на их общие патогенетические механизмы.

Ключевые слова: функциональные заболевания органов пищеварения, висцеральная гиперчувствительность, сочетание функциональных заболеваний, «болевая память», гистамин.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю., Шептулин Д.А., Шульпекова Н.В. Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения. Медицинский совет. 2020;(5):96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-96-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of functional disorders of the digestive organs

Yulia O. Shulpekova, Vyacheslav Yu. Rusyaev, Dmitriy A. Sheptulin, Nadezhda V. Shulpekova,
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

Many publications and major population studies have been devoted to the problem of combination of two or more functional disorders (FD) of digestive organs. The Rome Consensus IV applies the term “overlapping of FD” to cases of combinations within a single organ and stresses that the irritable bowel syndrome in any form should rather be regarded as a “continuum of different clinical variants” according to modern ideas. As a possible explanation for the existence of the overlap of FD the increase of visceral hypersensitivity, the expansion of the hypersensitivity zone, the progression of motor disorders are considered. With a combination of FD the number and intensity of complaints increases, the quality of life indicators decrease, the average number of concomitant somatic symptoms and drugs taken increases. Functional dyspepsia is more common in combinations of FD.

At the same time, postprandial distress syndrome is more often combined with irritable bowel syndrome with constipation, epigastric pain syndrome with irritable bowel syndrome with diarrhea, and endoscopic-negative gastroesophageal reflux disease. In addition to food components, a special role in the development of visceral sensitization is given to the persistence of inflammation after infection, gluten exposure, disorders of the intestinal microbiome, conditions of depression and anxiety. When two or more digestive organ FDs combine, it is advisable to choose the methods of treatment aimed at eliminating the action of intraluminal stimuli and the formation of "pain memory". Drugs that normalize intestinal peristalsis and secretion are used, the choice of which is determined by the clinical version of the course, probiotics, as well as the means that affect the state of the central nervous system. When two or more digestive organ FDs combine, it is advisable to choose medications that affect their general pathogenetic mechanisms.

Keywords: *functional disorders of the digestive organs, visceral hypersensitivity, combination of functional disorders, "pain memory", histamine.*

For citation: SHul'pekova YU.O., Rusyayev V.YU., SHeptulin D.A., SHul'pekova N.V. Combination of functional disorders of the digestive organs. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(5):96–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-96-102.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Введение

В повседневной практике врачей нередко приходится встречаться со случаями сочетания двух или нескольких функциональных заболеваний (ФЗ) органов пищеварения (в статье для краткости употребляется термин «функциональные заболевания» взамен более корректного, но длинного «заболевания, обусловленные нарушением взаимодействия по оси „желудочно-кишечный тракт – центральная нервная система»). Этой проблеме посвящено немало публикаций, в которых проводится анализ распространенности таких сочетаний, влияния на качество жизни, обращаемость к врачу и другие параметры [1–6]. В материалах Римского консенсуса IV применяется термин «перехлест ФЗ» (англ. – overlap). Однако в рассматриваемых случаях речь идет только о сочетаниях в пределах одного органа: признается возможность существовании гиперчувствительности к рефлюксу одновременно с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, вероятность развития смешанного типа функциональной диспепсии; представлена новая точка зрения, согласно которой синдром раздраженного кишечника следует рассматривать как континуум различных клинических вариантов [7]. В качестве возможного объяснения перехлеста ФЗ рассматривают нарастание степени висцеральной гиперчувствительности и расширение ее зоны, а также прогрессирование моторных нарушений [7].

В крупном перекрестном эпидемиологическом исследовании, проведенном в популяции эконо-

мически развитых стран, примерно у трети обследуемых установлено наличие хотя бы одного ФЗ по Римским критериям IV. В этой группе в 64 % случаев отмечалось одно, в 24 % – два, в 8 % – три, в 4 % – четыре ФЗ. Наиболее часто регистрировались ФЗ кишечника (≈80 % случаев), ФЗ желудка и 12-перстной кишки (≈30 %), аноректальные расстройства (≈21 %), ФЗ пищевода (≈20 %). Наиболее часто отмечались сочетания ФЗ кишечника, желудка и 12-перстной кишки, кишечника и функциональных аноректальных расстройств (особенно при преобладании запора), ФЗ желудка, 12-перстной кишки и пищевода [2].

При сочетании ФЗ число и интенсивность жалоб увеличивается. При наличии лишь одного ФЗ доля пациентов со значительной выраженностью симптомов составляет порядка 22–30 %, при сочетании двух она возрастает до 37–55 %, при сочетании трех – до 65–73 %. Растет доля пациентов, обращающихся за медицинской помощью в течение года: 30–50, 33–59 и 64–67 % соответственно [8].

Для части пациентов с ФЗ характерно также наличие соматического жалоб, в частности хронической головной боли, хронической тазовой боли, боли в спине (без явных органических причин), дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, признаков интерстициального цистита и гиперактивного мочевого пузыря, фибромиалгии и даже фибрилляции предсердий, а также нервно-психических нарушений (тревоги, депрессии, бессонницы) [5]. По мере увеличения

числа сочетанных ФЗ снижаются показатели качества жизни по шкале RHIQ-12, растет среднее число соматических симптомов; при сочетании 3–4 ФЗ оно, как правило, составляет уже 7–8. При этом отчетливо снижаются параметры физического и ментального компонентов качества жизни [2]. При сочетании трех-четырех ФЗ пациенты в среднем принимают 3–4 лекарственных препарата (против 1–2 препаратов при наличии 1–2 ФЗ). Повышается частота хирургических вмешательств (в среднем 0,7 на одного пациента с сочетанием 3–4 ФЗ против 0,35–0,42 на одного пациента при наличии 1–2 ФЗ). В составе сочетаний ФЗ и сочетаний с соматическими жалобами чаще всего встречается функциональная диспепсия; отмечено, что у таких больных чаще отмечаются указания на стрессовые ситуации в раннем возрасте [5].

Одно из наиболее типичных сочетаний – функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника (примерно 7–8 % от всех случаев ФЗ функциональных заболеваний органов пищеварения). Постпрандиальный дистресс-синдром чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника с запором, синдромом эпигастральной боли – с синдромом раздраженного кишечника с диареей.

При синдроме эпигастральной боли наблюдается большая частота сочетания с неэрозивной рефлюксной болезнью (с доказанным наличием патологического рефлюкса) – до 50 %, а эффект терапии ингибиторами протонной помпы в купировании диспепсии

выражен более отчетливо [9]. Такое сочетание может объясняться расширением зоны висцеральной гиперчувствительности [7]. При сочетании функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника выше выраженность таких симптомов, как распирающие в животе, чувство раннего насыщения, и ниже порог восприятия внутрипросветного давления в желудке в виде дискомфорта при раздувании баллона [10]. При обоих ФЗ клинические проявления усугубляются под влиянием алиментарных факторов – употреблении жирной пищи, глютен, олиго-, ди- и моносахаридов (FODMAP), перца чили (в состав которого входит капсаицин), лука, шоколада, кофе, газированных напитков, майонеза, орехов, цитрусовых [11, 12]. При оценке с помощью Опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R у пациентов с сочетанием функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника более отчетливо, чем при изолированном синдроме раздраженного кишечника, выражены психопатологические черты – обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия, тревога, гневливость, фобии, параноидные идеи, психотизм [13].

Как упомянуто выше, сочетание ФЗ можно объяснить «расширением» поля сенситизации периферического отдела нервной системы к подпороговым раздражителям (химическим – пищевым компонентам, гормонам, веществам микробного происхождения, воспалительным медиаторам – и механическим), а также центральной сенситизацией [4].

Периферическая сенситизация

Развитие периферической сенситизации во многом обусловлено тем, что рецепторы первичных афферентных нервных волокон слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта являются полимодальными и возбуждаются от механических и химических стимулов, тогда как первичные

афферентные нейроны глубоких слоев реагируют на механические стимулы (растяжение). В условиях повторного и избыточного воздействия Н+, капсаицина и других компонентов специй, температуры, биогенных аминов, простагландина Е2 и других веществ, а также повторных спазмов и растяжения афферентная импульсация усиливается. Периферические рецепторы «перестраиваются»; возрастает плотность ваниллоидных рецепторов 1-го типа (англ. – transient receptor potential vanilloid type 1, сокр. англ. – TRPV1), реагирующих на температурные стимулы, ионы водорода, капсаицин, и кислото-зависимых ионных каналов (acid-sensitive ionic channels, ASIC), пуринергических рецепторов (P2X), рецепторов простагландина Е2 в слизистой пищевода, рецепторов к брадикинину; снижается порог возбудимости. В результате учащенной импульсации на синаптической поверхности интернейрона активируются NMDA-рецепторы (ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат), что создает основу для закрепления периферической сенситизации и формирования «болевого памяти» [4].

Отдельную роль в развитии висцеральной сенситизации отводят мастоцитам и эозинофилам, содержание которых в слизистой оболочке, наряду с Т-клетками, повышено у многих пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с диареей. При этом также определяются ультраструктурные признаки ступенчатой дегрануляции мастоцитов; последнее характерно скорее для неаллергической активации тучных клеток [14].

Подобные изменения объясняют персистенцией после перенесенной инфекции, непереносимостью белков пшеницы, первичными или вторичными нарушениями микробиома [15].

Как функциональная диспепсия, так и синдром раздраженного кишечника в немалой доле случаев развиваются после перенесенной

кишечной инфекции или паразитоза; в соответствии с этим затянувшееся воспаление, повышенная проницаемость эпителия и изменения состава микробиоты могут объяснять развитие последующей периферической сенситизации. Такая связь была прослежена еще в 1960-е гг., и сегодня подобные случаи обозначают как «постинфекционный вариант ФЗ». Многие исследователи рассматривают его как классическую модель, объясняющую развитие сенситизации и висцеральной гиперчувствительности. Наиболее велика роль сальмонеллезной инфекции: в течение ближайшего года функциональная диспепсия развивается у одного из 10, а синдром раздраженного кишечника – у одного из 7 пациентов, перенесших сальмонеллезный гастроэнтерит [16]. Есть мнение, что обострения ФЗ могут развиваться вследствие заселения таких распространенных во внешней среде условно патогенных для взрослого человека простейших, как *Blastocystis hominis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia lamblia* [17]. Описана ассоциация случаев СПК без запора с обнаружением спирохеты *Brachyspira* в биоптатах толстой кишки. По данным шведских исследователей, этот микроорганизм выявляется в общей популяции с частотой 2 %; при СПК встречается более чем в 3 раза чаще, чем у здоровых, а косвенными признаками инфицирования могут быть повышенное содержание эозинофилов и увеличение лимфоидных скоплений толстой кишки [18, 19].

Значительные изменения со стороны мастоцитов побудили американских экспертов по проблеме ФЗ органов пищеварения провести анализ частоты сочетания ФЗ с atopическими заболеваниями. При анализе 23471 истории болезни показано, что, если у лиц без atopических заболеваний ФЗ регистрируются с вероятностью ≈0,3, при наличии atopии частота ФЗ растет, достигая 0,6 при сочетании трех ФЗ. При раздельном анализе частоты встречаемо-

сти бронхиальной астмы, экземы, ринита, конъюнктивита показана та же закономерность [20]. Авторы этого исследования предлагают выделять особый, «атопический» вариант ФЗ. Поскольку мастоциты реагируют не только на иммунные, но и на неиммунные стимулы, можно предположить, что спектр раздражителей при ФЗ органов пищеварения не ограничивается специфическим IgE и может включать компоненты микроорганизмов, а также вещества, продуцируемые клетками-участниками неаллергического воспаления (Т-клетки, IgG, комплемент C5a) [21]. Провоцировать появление симптомов может прием продуктов, богатых гистаминолибераторами.

Центральная сенситизация

В развитии центральной сенситизации, помимо врожденных особенностей, важную роль играют перенесенные стрессы (особенно в раннем периоде жизни)

и неправильно сформированное противострессовое «совладающее поведение» (англ. – poor coping), что, в свою очередь, связано с особенностями воспитания и предыдущим опытом [4, 5]. В результате формируется «фенотип, предрасположенный к боли» [22]. Структуры центральной нервной системы, вовлеченные в формирование сенситизации к боли, включают, прежде всего, отделы лимбической системы, нейроэндокринные центры гипоталамуса, блуждающий нерв.

Как показали функциональные методы нейровизуализации, в происхождение хронических болевых синдромов, в том числе ФЗ органов пищеварения, вовлечены такие области мозга и функциональные связи, как первичная сенсомоторная кора, средняя и задняя поясная кора, островок, средняя префронтальная кора, таламус и др. [23]. Эти области отчасти вовлечены в реализацию когнитивных, эмоциональных, исполнительных и поведенческих функций, контроля

внимания и общего гомеостаза. Устойчивые функциональные связи формируют своеобразный «нейроматрикс» хронической боли [24]. В работах с электроэнцефалографией показано, что ощущение боли может «управляться» эмоциональными стимулами и повышенной активностью внимания [25].

Вообще при хронических болевых синдромах центрального происхождения (как ФЗ органов пищеварения, так и болях соматического типа) описаны нарушения нисходящей антиноцицептивной регуляции, избыточная глутаматергическая стимуляция, возможная пониженная чувствительность к эндогенным опиоидам [22]. При ФЗ сенситизация ассоциирована с нарушениями моторики, однако остается неясным, носят ли они первичный или реактивный характер [4]. Как показано в экспериментах, в результате повторяющихся спазмов и растяжений мышечных волокон желудочно-кишечного тракта выделяются фактор роста



Рисунок 1. Общие принципы обследования пациента с симптомами заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [28]

Таблица. Принципы лечения синдрома раздраженного кишечника исходя из доминирующих симптомов (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [27]

Сочетание двух или нескольких функциональных заболеваний органов пищеварения

Симптом	Группа препаратов	Примеры, дозировки
Диарея	Агонисты опиоидных рецепторов	Лоперамид 2–4 мг «по требованию»
	Диета	Ограничить/исключить потребление глютена, ограничить фруктоолиго-, ди-, моносахариды и сахарные спирты (FODMAP)
	Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 9 г 2–3 р/д Колестипол 2 г 1–2 р/д Колесевелам 950 мг 1–2 р/д
	Пробиотики	Различные типы
	Антибиотики	Рифаксимин 1600 мг в день 14 дней
	5-НТЗ- антагонисты	Алосетрон Ондансетрон
	Смешанные опиоидные агонисты-антагонисты	Элуксадолин
Запор	Псиллиум	До 30 г в день
	ПЭГ	17–34 г в день
	Активаторы хлоридных каналов	Любипростон
	Агонисты рецепторов гуанилатциклазы типа С	Линаклотид
Боль в животе	Спазмолитики	Отилониум Мебеверин
	Эфирное масло перечной мяты	В капсулах
	Трициклические антидепрессанты	Дезипрамин 25–100 мг на ночь Амитриптилин 10–50 мг на ночь
	СИОЗС	Пароксетин 10–40 мг 1 р/д Сертралин 25–100 мг 1 р/д Циталопрам 10–40 мг 1 р/д

нервов (англ. – nerve growth factor, NGF), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), активируется циклооксигеназа 2-го типа и наблюдается гиперпродукция простагландина E₂; все это создает условия для сенситизации нейронов заднего рога спинного мозга [26].

Вследствие того, что механизмы сенситизации играют определенную роль и в происхождении симптомов органических заболеваний, возникают сложности в дифференциальной диагностике ФЗ. Для исключения органических заболеваний принципиальное значение имеет исключение «симптомов тревоги» и оценка результатов эмпирической терапии [27, 28]. Нередко вызывает сложности дифференциальная диагностика неэрозивной рефлюксной болезни и ФЗ пищевода – функциональной изжоги и гиперчувствительности к рефлюксу. При всех этих состояниях

снижен порог чувствительности к разнообразным стимулам, включая воздействие слюны, тепла и растяжения [29]. При «эндоскопически негативной изжоге», помимо оценки ответа на терапию ингибиторами протонной помпы, показано проведение дополнительных исследований – эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения [30].

Дифференциальная диагностика функциональной диспепсии требует исключения инфекции *Helicobacter pylori* [28, 31].

В связи с тем, что респрос пациентов не всегда носит достаточно целенаправленный характер и не выявляются показания к проведению высокоинформативных инструментальных методов диагностики – аноректальной манометрии и дефекографии, в повседневной практике недостаточно распознаются аноректальные рас-

стройства. В то же время эта проблема чрезвычайно актуальна [32].

Алгоритмы обследования и ведения пациентов, рекомендованные в материалах Римского консенсуса, представлены на рис. 1, 2 и в табл.

При сочетании двух или нескольких ФЗ органов пищеварения целесообразно выбирать препараты, которые воздействуют на их общие патогенетические механизмы [3]. Нередко проводится пошаговый подбор оптимальной диеты и лекарственных средств; выбирая метод лечения, врач старается придерживаться комплексного подхода с устранением действия внутрипросветных раздражителей и устранением дополнительных факторов, направленных на формирование «болевого памяти». Примером препаратов подобного действия выступают препараты, содержащие аффинно очищенные антитела к цитокину –

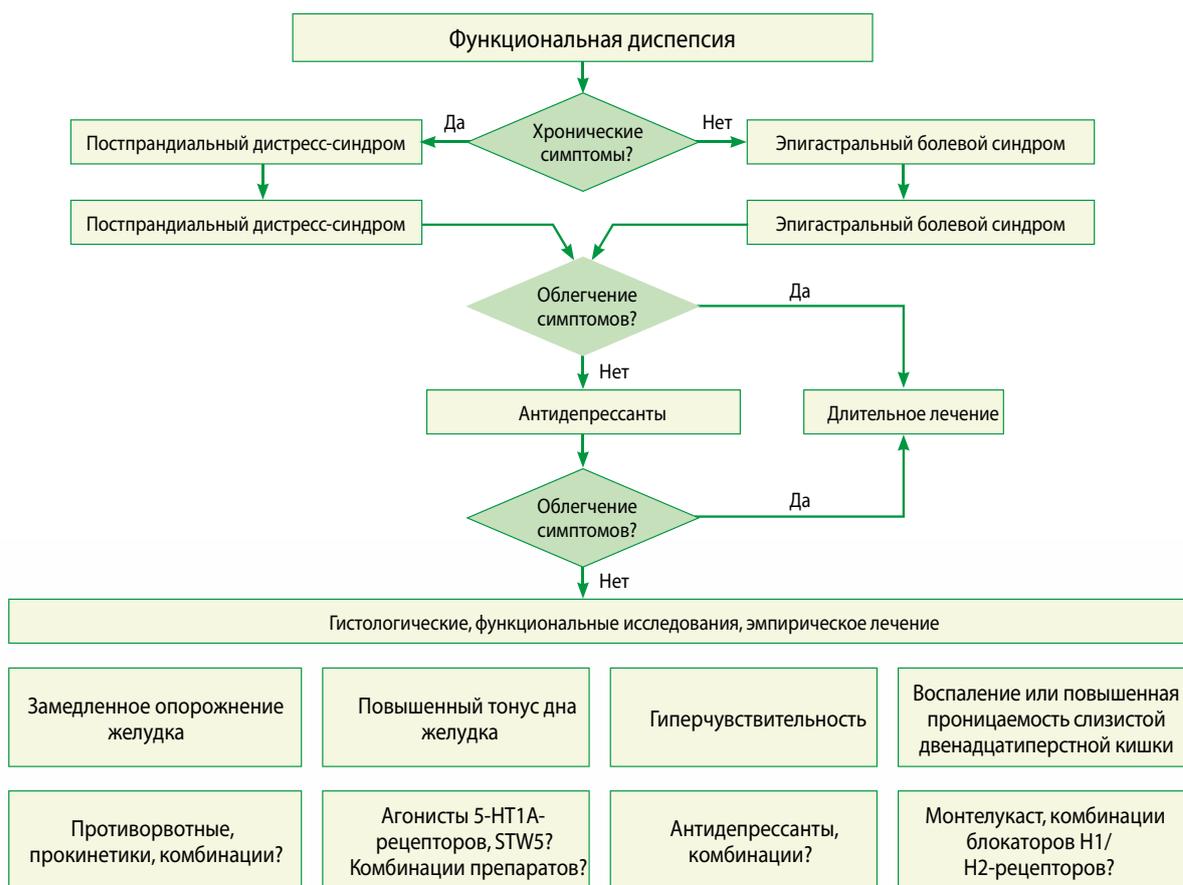


Рисунок 2. Общие принципы ведения пациентов с функциональной диспепсией (по материалам Римского консенсуса IV; некоторые из указанных препаратов не зарегистрированы в России) [28]

фактору некроза опухоли-α (наиболее агрессивному провоспалительному медиатору), антитела к мозгоспецифическому белку S-100 (вовлеченному в механизмы серотониновой регуляции и «болевого памяти») и антитела к гистамину (ответственного за быстрое развитие боли, нарушений моторики и секреции) [33]. Экспериментально показано, что эти компоненты модифицируют активность лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: антитела к белку S-100 – с серотониновыми рецепторами и сигма-1 рецепторами; антитела к фактору некроза опухоли-α – с рецепторами этого

цитокина; антитела к гистамину – с H4-гистаминовыми рецепторами.

Выводы

Таким образом, наши представления о функциональных заболеваниях органов пищеварения в последние годы стали развиваться в направлении более общего и универсального понимания патогенеза и клинических проявлений. По мере изучения механизмов висцеральной гиперчувствительности, в частности роли воспаления минимальных градаций, энтеро-эндокринных клеток, нарушений вагусной иннервации, становится ясным, что подобные изменения, вероятнее всего, не будут ограни-

чиваться лишь одним участком – только верхними или нижними отделами пищеварительной системы. Нарушения по оси «желудочно-кишечный тракт – центральная нервная система» логичнее представлять как единый континуум, в котором клиническая манифестация в отдельных обстоятельствах происходит на уровне пищевода и желудка, в другой период и в других обстоятельствах – на уровне толстой кишки. Внимательное наблюдение таких пациентов в течение многих лет, безусловно, поможет лучше понять закономерности течения ФЗ и разработать новые эффективные подходы к их лечению и профилактике.

Список литературы

1. Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Presentation and Quality of Life of Patients with Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease. Med Princ Pract. 2015;24(5):491–495. doi: 10.1159/000431370.
2. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. Am J Gastroenterol. 2018;113(1):86–96. doi: 10.1038/ajg.2017.421.

3. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – are both diseases mutually exclusive? *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):360–365. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.360.
4. Kim S.E., Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(10):895–913. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x.
5. Fujiwara Y., Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(4):447–457. doi: 10.5056/jnm14080.
6. Wu W., Guo X., Yang Y., Peng L., Mao G., Qurratulain H. et al. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in the Chinese air force population. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:497585. doi: 10.1155/2013/497585.
7. Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2017;23(2):151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
8. Vakil N., Stelwag M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterology Journal.* 2016;4(3):413–422. doi: 10.1177/2050640615600114.
9. Xiao Y.L., Peng S., Tao J., Wang A.J., Lin J.K., Hu P.J., Chen M.H. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2626–2631. doi: 10.1038/ajg.2010.351.
10. Corsetti M., Caenepel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterology.* 2004;99(6):1152–1159. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x.
11. Duncanson K.R., Talley N.J., Walker M.M., Burrows T.L. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(3):390–407. doi: 10.1111/jhn.12506.
12. El-Salhy M., Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J.* 2015;14:36. doi: 10.1186/s12937-015-0022-3.
13. Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M., Badiali D., Pallotta N., Biondi M., Corazziari E.S. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:94. doi: 10.1186/1471-230X-11-94.
14. Vanheel H., Vicario M., Boesmans W., Vanuytsel T., Salvo-Romero E., Tack J., Farré R. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep.* 2018;8(1):5383. doi: 10.1038/s41598-018-23620-y.
15. Jung H.K., Talley N.J. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):345–354. doi: 10.5056/jnm18060.
16. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A., Vinyet J., Ibañez A., Coderch J., Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129(1):98–104. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.012.
17. Shariati A., Fallah F., Pormohammad A., Taghipour A., Safari H., Chirani A.S. et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8550–8569. doi: 10.1002/jcp.27828.
18. Walker M.M., Talley N.J., Inganäs L., Engstrand L., Jones M.P., Nyhlin H. et al. Colonic spirochetosis is associated with colonic eosinophilia and irritable bowel syndrome in a general population in Sweden. *Hum Pathol.* 2015;46(2):277–283. doi: 10.1016/j.humpath.2014.10.026.
19. Tsinganou E., Gebbers J.O. Human intestinal spirochetosis – a review. *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc01. doi: 10.3205/000090.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Шульпекова Юлия Олеговна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: jshulpekova@gmail.com

Русяев Вячеслав Юрьевич, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

Шептулин Дмитрий Аркадьевич, студент 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: lugburzag@yandex.ru

Шульпекова Надежда Владимировна, студентка 6-го курса Международной школы «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: nadshul@gmail.com

Information about the authors:

Yulia O. Shulpekova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: jshulpekova@gmail.com

Vyacheslav Yu. Rusyaev, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: slava.rusyaev@yandex.ru

Dmitriy A. Sheptulin, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: lugburzag@yandex.ru

Nadezhda V. Shulpekova, sixth-year student of the International School “Medicine of the Future”, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: nadshul@gmail.com

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2020;(5):96–102

Жировая болезнь печени. Современный патогенетический подход к терапии



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

В.М. Махов, д.м.н., профессор, Т.В. Володина, к.б.н., А.С. Панферов, к.м.н.
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

С 1980 г., когда L. Ludwig и соавт. [1] выявили изменения в печени, характерные для алкогольного гепатита, у лиц, не злоупотреблявших алкоголем, началось интенсивное изучение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В определение НАЖБП заложены два главных принципа: морфологическая картина при микроскопии биоптата полностью соответствует изменениям при алкогольной патологии и отсутствует главный этиологический фактор – алкоголь в гепатотоксических дозах. Обязательное условие – исключение вирусных, лекарственных, метаболических и других причин [2].

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, патогенез, лечение, эссенциальные фосфолипиды.

V.M. Makhov, MD, Prof., T.V. Volodina, PhD in biology, A.S. Panferov, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University

Fatty liver disease. Modern pathogenetic approach to therapy

Since 1980 when L. Ludwig et al. [1] identified changes in the liver characteristic of alcohol-induced hepatitis in persons who didn't misuse alcohol, intense study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) started. The definition of NAFLD has two major principles: a morphological pattern in biopsy material microscopy completely corresponds to changes induced by alcoholic pathology and the major etiologic factors is lacking – alcoholic at hepatotoxic dosages. Obligatory condition is to rule out viral, drug, metabolic and other reasons [2].

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, therapy, essential phospholipids.

Динамика этого этиологического варианта патологии печени аналогична алкогольному: ЖДП (неалкогольный стеатоз) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – цирроз печени (ЦП).

В патогенезе НАЖБП традиционно рассматривают два этапа – два «толчка». Первый обусловлен нарушением углеводного и липидного обмена. При этом отмечают высокую роль инсулинорезистентности в генезе НАЖБП и НАСГ. НАЖБП весьма часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), при котором инсулинорезистентность является ведущим звеном [3].

В соответствии с этапами пато-

генеза выделяют первичную и вторичную НАЖБП. При первичной НАЖБП, когда этиологическими факторами являются ожирение, сахарный диабет II типа, дислипидемии, выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов (ЛП) и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС являются патогенетическими факторами, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает β -окисление СЖК и эвакуацию липидов из пе-

чени. Такой патогенез соответствует первичному варианту НАЖБП.

Предполагается, что «первым толчком» при первичном варианте НАСГ является накопление СЖК в гепатоците. СЖК являются высокорективным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этот процесс с образованием активных радикалов приводит к повреждению митохондрий и клеточных мембран.

Возникло понимание, что только избыточное накопление в печени СЖК является необходимым, но недостаточным для возникновения «оксидантного стресса». Появилось представление о «втором толчке»,

приводящем к НАСГ. Индукторами, дополнительными факторами «второго толчка» рассматривают воздействие лекарств, дефицит в пище антиоксидантов, гормональный дисбаланс. Со «вторым толчком» возникло положение о вторичном варианте НАЖБП.

Список заболеваний и ситуаций, при котором возникают «вторичные» НАЖБП и НАСГ, весьма широк и включает: синдром нарушенного всасывания, особенно при операциях по поводу ожирения, интенсивное снижение массы тела, длительное, несбалансированное парентеральное питание, болезни накопления [4].

Морфологическим критерием НАЖБП являются результаты пункционной биопсии печени (ПБП): стеатоз или стеатогепатит, фиброз и цирроз [4]. Показано, что ПБП, проводимая по поводу верификации причины диффузной патологии печени, выявляет НАЖБП в 7–9% [5].

Исследование биоптата позволяет определить степень фиброза (от F₁ до F₃), наличие ЦП (F₄), характер воспаления, степень стеатоза. При этом количество жира, главным образом ТГ, составляет более 5% сухого вещества органа [5]. ЖДП определяют также как стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз, жирная печень (fat liver). Представлена такая градация: при вовлечении в стеатоз менее 30% гепатоцитов – легкая, средняя – до 60% и тяжелая – более 60% [6].

Клиническая практика показывает, что 1/3 пациентов отказывается от процедуры. Следует учитывать, что возможности исследования не безграничны и во многом зависят от диагностической ценности биоптата, представляющего лишь определенный участок паренхимы органа и поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна [7].

В настоящее время активно в медицинскую практику входят неинвазивные методы определения степени фиброза органа при НАЖБП. Мета-анализ [8] показал, что эла-

стографический метод Fibroscan высокочувствителен и специфичен для идентификации фиброза, но возможны ограничения при высоком индексе массы тела (ИМТ) – ожирении [9, 10]. НАЖБП весьма часто ассоциирована с нарушениями липидного и углеводного обмена. Показано, что более 80% больных НАЖБП имеют повышенный ИМТ, а ожирение диагностируют у 30–40%. Примерно у 50% выявляют инсулинорезистентность, а у 20–30% – диабет 2-го типа. При исследовании липидного спектра крови у 80% определена гиперлипидемия. Высокие цифры артериального давления (АД) были у 30–60% обследованных. Сопоставление с критериями метаболического синдрома (МС) позволяет говорить о связи НАЖБП и МС. Отмечено, что и у 50% мальчиков с ожирением выявлена НАЖБП [11].

Эти данные согласуются с результатами исследований, показавших, что инсулинорезистентность при НАЖБП сопровождается повышением в крови лептина и адипонектина [12]. Возможно, это одно из объяснений нарушения пищевого поведения больных НАЖБП. Крут возможных факторов, способствующих возникновению и прогрессированию НАЖБП, весьма широк. Так, есть предположение, что изменения микробиоты кишечника, наблюдаемые при ожирении, МС и СД, приводят к нарушению метаболизма печени [13, 14]. В этой связи обсуждается роль мяса и жира в диете европейцев и американцев как фактора, влияющего на микробный пейзаж кишечника [15]. С дисбиозом связывают поступление в печень провоспалительных интерлейкинов [16]. Изменение микрофлоры кишечника может приводить к повышению продукции этанола и поступлению его в печень.

Распространенность НАЖБП – 17–51% [17], однако эти данные не являются абсолютными, т. к. в эпидемиологических работах на всегда выдержаны диагностические критерии. Видимо, с этим связан тот факт, что показатели заболе-

ваемости НАЖБП, основанные на изучении госпитализированных больных, значительно превышают результаты в общей популяции [18].

Риск смерти при НАЖБП, обусловленной патологией печени, ассоциирован главным образом с возрастом, инсулинорезистентностью, степенью воспаления и фиброза, выявленными при биопсии. НАСГ развивается у 10% пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в течение 10 лет. ЦП диагностируют в дальнейшем у 5–25% больных НАСГ. Негативный прогноз: 30–50% страдающих ЦП умирают в течение 10 лет [19]. Фиброз и НАСГ являются риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы [20]. У больных со стеатозом без воспаления и фиброза ЦП развивается в 1–3%.

Проблемы патологии печени, вызванные алкоголем, остаются весьма актуальными. Алкогольная болезнь печени (АБП) – это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя и обусловленные этим клинические проявления. Выделяют три основных формы АБП – жировая дистрофия, алкогольный гепатит и цирроз печени.

О распространенности АБП можно косвенно судить по статистическим данным, которые отражают размер среднестатистического ежегодного употребления алкоголя и масштаб медицинских последствий. Эксперты полагают, что в России 13,5 млн человек больны алкоголизмом, алкогольными психозами и другими тяжелыми болезнями, вызванными последствиями алкогольной интоксикации. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста [21]. Среднее потребление алкоголя, включая пиво, за период 1956–2012 гг. составило 13,4 л на человека в год, размах 10,2–18,0. При расчете потребления с 15 лет – 18,1 л, размах 13,6–23,6 л [22].

Известно, что в России высокий уровень среднестатистического потребле-

ния алкоголя сочетается с положительной алкогольной установкой, традициями, «северным типом употребления» (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя. Алкоголизация населения в РФ – тяжелая социальная и медицинская проблема [23, 24].

В России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, а вклад алкоголизма в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4% [21]. АБП отличает высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации [25].

Как видно из *таблицы*, прослежена прямая зависимость характера поражения печени от дозы ежедневно употребляемого алкоголя [26]. Следует отметить, что тип напитка значения не имеет, важным является количество спирта [27].

При АБП самым частым проявлением поражения печени является жировая дистрофия печени (ЖДП) – патология, вызванная нарушением метаболизма липидов в гепатоците, приводящим к накоплению жира в печени.

Гистологическое исследование позволяет диагностировать ЖДП при выявлении гепатоцитов, в цитоплазме которых имеются жировые включения – крупнокапельные или мелкокапельные. При крупнокапельной ЖДП размер жировых вакуолей превышает или соответствует диаметру ядра клетки. Как правило, такие гепатоциты расположены в третьей и второй зоне [21, 28].

Изначально ЖДП была выявлена и тщательно изучена у лиц, длительно и регулярно употреблявших алкоголь в гепатотоксичных дозах. Механизмы накопления липидов в гепатоцитах тесно связаны и обусловлены метаболизмом алкоголя в организме.

Перорально поступивший алкоголь окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ), 10–15% алкоголя окисляется в слизистой желудка, 80–85 – в печени, 5% выделяется с мочой в неизмененном виде. Аце-

Таблица. Оценка гепатотоксичности количества ежедневного потребления алкоголя взрослым мужским населением [6]

Уровень потребления	Ежедневные дозы алкоголя (г)	Характер гепатопатии
Относительно безопасный	Менее 30	Отсутствует
Рискованный	30-60	Стеатоз
Опасный	60-80	Стеатогепатит
Очень опасный	80-160	Цирроз у 6-8%
Циррогенный	160 и более	Цирроз у 9-15%

тальдегид, образовавшийся в цитозоле, весьма токсичен. Его патогенный эффект зависит от количества образовавшегося ацетальдегида, а это обусловлено объемом поступившего алкоголя и скоростью его окисления. Темп окисления этанола прямо связан с активностью имеющихся у индивидуума изоферментов АДГ. Ацетальдегид при участии альдегиддегидрогеназы (Алд ДГ) трансформируется в ацетил-Ко А, далее либо в ацетат, с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды, либо, включаясь в цикл лимонной кислоты, трансформируется в другие соединения, в т. ч. и жирные кислоты [29].

Алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП) не является застывшей структурой. Прекращение приема алкоголя без воздействия других гепатотоксических факторов приводит к полной морфологической нормализации гепатоцита.

При продолжающейся алкоголизации следующим этапом прогрессирования алкогольного повреждения печени является алкогольный гепатит (АГ). Микроскопическое исследование выявляет некроз гепатоцитов. Особенностью некроза гепатоцитов на фоне АЖДП является формирование мелких гранул либо из одних макрофагов, либо, что чаще, инфильтрат носит смешанный характер. Этот вариант определяют как «липогранулема». Внутридольковые некрозы и липогранулемы рассматривают как первые признаки стеатогепатита, а нарастание их количества и увеличение размера,

как усиление активности и ухудшение прогноза [21].

Всегда внимание при алкогольном гепатите привлекают тельца Мэллори (алкогольный гиалин). Они образованы скоплением органелл, промежуточных филаментов и состоят из цитокератиновых белков. Выявление алкогольного гиалина говорит о разрушении гепатоцита. [30] Алкогольный стеатогепатит (АСГ) рассматривают как предшественник алкогольного цирроза.

Патогенез накопления триглицеридов в печени при жировой дистрофии любой этиологии включает следующие основные звенья [31]:

- увеличение поступления СЖК;
- повышение синтеза липидов в митохондриях гепатоцитов;
- снижение активности β-окисления липидов в митохондриях гепатоцитов;
- замедление элиминации ТГ из печени.

В генезе каждой этиологической формы АЖДП имеется преобладание отдельных из основных механизмов. Алкоголь в ткани печени как органический растворитель может повреждать мембраны клеток и митохондрий, но ведущим фактором развития АЖДП считают высокую и длительную концентрацию в ткани печени ацетальдегида и ассоциированное с этим высокое содержание НАДН. При этом интенсифицируется периферический липолиз и повышается захват печенью жирных кислот. При воздействии ацетальдегида увеличивается синтез ТГ в митохондриях

печени, снижается β -окисление жирных кислот, а также снижается формирование липопротеинов и их выход из печени. Увеличение в гепатоците количества и размеров жировых включений приводит к фатальному нарушению метаболизма печеночной клетки и ее гибели, т. е. к стеатонекрозу [21, 28].

В генезе АСГ участвуют и другие последствия токсических эффектов ацетальдегида. Основным звеном служит запуск при его участии перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ приводит к увеличению потребности в кислороде в печеночной дольке, развитию гипоксии, особенно в центролобулярной зоне, что приводит к дальнейшему некрозу гепатоцитов. Наблюдается также истощение содержания глутатиона. Важным в понимании патогенеза является эффект связывания ацетальдегида с фосфолипидами, что приводит к разрушению клеточной мембраны и мембран митохондрий. Ацетальдегид сенсibiliзирует Т-клетки, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, повреждает микротрубочки цитоскелета и нарушает репаративные процессы в ядре гепатоцита.

Ацетальдегид увеличивает экспрессию гена коллагена, активирует клетки Ито, что, суммируясь с воспалительными последствиями некроза гепатоцитов, является основой развития фиброза и цирроза печени.

Можно предположить, что на фоне истощения антиоксидантной защиты при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) «толчком» к «оксидантному стрессу» может служить алкогольный эксцесс, особенно с употреблением жирной пищи.

Анализируя патогенез АБП и НАЖБП, можно отметить общность ряда звеньев. Это прежде всего активация ПОЛ, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Также

можно предположить «перекрест» предрасполагающих факторов ожирения, инсулинорезистентности, гиперлипидемии, нарушения кишечного пищеварения.

В разделении АЖБП и НАЖБП существует уязвимый момент – определение гепатотоксичной дозы алкоголя. В нашей стране, как и во всем мире, не может быть абсолютной безопасной дозы. Гепатотоксичность зависит от многих факторов, и, видимо, с этим связан разброс в количестве ежедневного безопасного приема – от 10 до 40 г. При употреблении 210 г в неделю мужчинами и 140 г – женщинами печень считается алкогольной [17].

На важный момент обратили внимание J.B. Schwimmer и соавт. [11]. В США НАЖБП чаще встречается у мужчин. Это гендерное различие авторы объясняют не только тем, что у мужчин ИМТ больше, но и тем, что они употребляют алкоголя больше, чем сообщают. Больные, да и их родственники, занижают количество выпиваемого в 3–4 раза. Получается, что этот важный критерий весьма зыбок. Но, возможно, это и не так трагично, т. к. и при АЖБП, и при НАЖБП отказ от алкоголя является важнейшей позицией [17].

Схожие моменты просматриваются при анализе питания. Так, у трети больных АЖБП отмечают повышенный ИМП. [32] Это можно объяснить добавочными «алкогольными» калориями (1,0 этанола – 7 ккал), стимулированием кислотопродукции алкоголем, приводящее к повышению аппетита. Неконтролируемое потребление пищи под воздействием алкоголя, острых, соленых закусок с избытком животных жиров. Особенно данный феномен проявляется при потреблении пива.

При ХАИ отмечено нарушение липидного обмена, проявляющееся в повышении в крови содержания ТГ и холестерина (ХС). Гиперлипидемия особенно высока при интенсивном алкогольном эксцессе и алкогольном абстинентном синдроме (ААС) [33].

Исследование уровня инсулина в крови при алкоголизме продемонстрировало его повышение, степень повышения четко была ассоциирована с характером поражения печени. Выявлено, что при алкогольной болезни у лиц с повышенной массой тела ИМТ был существенно повышен. Исследование С-пептида подтвердило наличие истинного гиперинсулинизма при АЖДП и АСГ [33].

Избыточное развитие жировой ткани, особенно интра-абдоминальной, может способствовать прогрессированию АЖБП вследствие высокого уровня продукции в ней свободных радикалов, фактора некроза опухоли и лептина.

При АЖБП можно выяснить, что доза употребленного алкоголя оказывается больше планируемой, что имеется постоянное желание выпить, прослеживается безуспешность осуществления отказа от приема алкоголя даже в неподходящих ситуациях. Особого внимания заслуживают дефекты социальной и профессиональной деятельности, изменение толерантности, похмельный синдром. При НАЖБП целесообразно попросить пациента составить ретроспективный пищевой дневник.

Объективными маркерами ХАИ служат результаты лабораторных исследований:

- повышение активности в крови Г-ГТ;
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающее АЛТ;
- повышение содержания в крови углеводдефицитного трансферрина.

При НАЖБП и АЖБП пациенты чаще предъявляют жалобы, обусловленные сопутствующей патологией, т. к. сами НАЖБП и АЖБП не имеют специфических клинических признаков. Следует отметить, что в группах больных НАСГ и АСГ имеется различие в излагаемых жалобах и клинических данных. Пациенты с АСГ реже испытыва-

ют боли в правом подреберье (или меньше жалуются на них). Астенические жалобы встречаются чаще у лиц с АСГ. При АЖБП могут быть жалобы, входящие в «синдром выходного дня», при НАЖДП жалобы обусловлены чаще всего дискинезией желчного пузыря и функциональной диспепсией.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ чаще и интенсивнее отражают выраженность активности гепатита.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ зависят от времени, прошедшего с момента употребления алкоголя, но четко уровень ГТТ при АСГ заметно выше, чем при НАСГ. Значимое снижение активности ГТТ в период госпитализации подтверждает алкогольный генез.

Течение и прогноз НАСГ и АСГ во многом определяет наличие общих факторов прогрессирования, таких как высокая степень ожирения, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, высокая активность печеночных ферментов крови, пожилой возраст, неполноценность питания. Сложение этиологических факторов позволяет назвать ЖДП и стеатогепатит патологией «сочетанного генеза» [34].

Прогрессирование АСГ зависит от длительности ХАИ, количества употребляемого алкоголя, типа употребления, характера питания. Прогноз при АСГ значительно хуже.

Общие звенья патогенеза позволяют обсуждать и общие позиции в подходах к лечению АБП и НАЖБП. В литературе рекомендации имеют нозологичное разграничение. При четкой нозологической принадлежности так и при смешанном генезе терапию начинают с модификации образа жизни. Так, авторитетные рекомендации включают [17]:

- полный отказ от приема алкоголя,
- снижение массы тела при ожирении,
- диету с ограничением жиров и углеводов,
- адекватные физические нагрузки,

- нормализацию показателей углеводного, липидного и пуринового обмена,

- нормализацию микробиоценоза кишечника.

Следует обратить внимание, что акцент сделан на первом тезисе. Отказ от алкоголя способствует снижению веса. Известно, что употребление 4 и более рюмок алкоголя ежедневно увеличивает риск ожирения на 45%.

Поскольку ожирение и инсулинорезистентность – важные факторы развития НАЖДП и НАСГ, основной задачей терапии является уменьшение калорий в диете за счет главным образом жиров и углеводов, увеличение физической нагрузки. Снижение массы тела индивидуализировано. Общими принципами – снижение массы тела медленное (1,5–2 кг/мес), резко ограничивают прием простых углеводов, насыщенных жиров. Диета должна включать достаточное количество пищевых растительных волокон (30–40 г/сут), целесообразно использовать пшеничные отруби, семена льна.

Лечение алкогольной болезни печени включает следующее: отказ от алкоголя, увеличение белка в диете (1,0–1,5 г/кг), увеличение ненасыщенных жирных кислот, применение эссенциальных фосфолипидов, применение средств растительного происхождения, содержащих флавоноиды, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, адеметионин, колхицин.

Отказ от приема алкоголя – важный фактор лечения. Считается, что $1/3$ снижает дозу спиртного, а $1/3$ продолжает употреблять в привычном объеме. Прекращают пить, как правило, лица с невысокой толерантностью, с отсутствием или слабым синдромом похмелья, мнительные (кодирование!) и лица с высоким социальным статусом.

Эффективность препаратов, применяемых при лечении НАЖБП, является актуальной, широко обсуждаемой темой. От препарата для лечения НАЖБП ожидают уменьшения выраженности воспаления в печени и позитивно-

го воздействия на поврежденные гепатоциты. При этом он должен обладать антифибротическим действием, препятствуя формированию цирроза печени или замедляя его прогрессирование. Патогенетически обоснованы попытки использования препаратов, увеличивающих чувствительность тканей к инсулину.

В комплекс терапии НАЖБП включено воздействие на инсулинорезистентность. Метформин – препарат из группы бигуанидов, повышающий чувствительность периферических тканей к инсулину являлся объектом ряда исследований. В исследование TONIC было включено 173 ребенка от 8 до 17 лет с диагнозом НАЖБП. Пациенты были рандомизированы на три группы: получавшие метформин, витамин Е и плацебо. После 96 недель наблюдения не отмечено достоверного влияния метформина на уровень трансаминаз и гистологическую картину [35].

Метформин не входит в рекомендации по лечению НАЖБП [36]. По данным систематических анализов небольшого числа исследований убедительных доказательств в поддержку использования антиоксидантов [37], пробиотиков [38] не получено. Авторы, анализируя различные рекомендации, констатируют, что антиоксиданты, антифибротические агенты (витамин Е) и пентоксифиллин не одобрены для лечения НАСГ из-за недостаточной доказательной базы.

Также не считается доказанной эффективность снижения веса при помощи модификации образа жизни или орлистата [39] и хирургических методов лечения ожирения [40].

Дискутабельным остается вопрос об использовании в лечении НАЖБП препаратов УДХК. Авторы кохрановского обзора (2007) полагают, что имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы считать препараты УДХК эффективными в лечении этой болезни [41]. В более позднем систематическом обзоре (12 исследований, 6 из которых опубликованы на китайском

языке), увидевшем свет в 2013 г., доводов о пользе применения препаратов УДХК получено больше, однако авторы по-прежнему с осторожностью высказываются о роли этих препаратов в лечении НАЖБП [42].

Данные о влиянии УДХК на гистологические изменения противоречивы: несмотря на обнадеживающие результаты китайских авторов [43, цит. по 42], в позднее опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании использование высоких доз УДХК (23–28 мг/кг/сут) на протяжении 18 месяцев не сопровождалось значимым улучшением гистологической картины, а также лабораторных показателей, за исключением уровня ГГТ [44].

Ряд авторов рассматривают НАЖБП в качестве печеночного проявления метаболического синдрома, в связи с чем выдвигается гипотеза о том, что нормализация липидного обмена может положительно влиять на состояние печени. В открытом рандомизированном исследовании продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут на протяжении 54 недель (63 человека), к концу срока наблюдения биохимические и ультразвуковые признаки поражения печени исчезли в 67% наблюдений, что было достоверно больше, чем среди пациентов, получавших фенофибрат в дозе 200 мг/сут (61 человек) [45].

В другом небольшом (16 наблюдений) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании прием симвастатина в течение года не сопровождался достоверным уменьшением уровня трансаминаз и выраженности гистологических изменений в печени по сравнению с плацебо, несмотря на улучшение показателей липидного обмена [46].

Применение статинов у пациентов с НАЖБП может сопровождаться уменьшением уровня трансаминаз и ГГТ, улучшением ультразвуковой картины, однако об их влиянии на гистологические изменения в печени и выживаемость

пациентов с НАЖБП убедительных данных нет. Применение статинов у пациентов с НАЖБП может быть оправдано при сочетании с сахарным диабетом, гиперлипидемией, метаболическим синдромом, при которых эффективность их применения доказана [47].

Пациенты с НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа имеют не только клинические и лабораторные признаки более выраженного поражения печени, но и более выраженные гистологические изменения в печени (дистрофия гепатоцитов и фиброз) [48, 49].

Важным является использование препаратов с гепатопротективным и антиоксидантным эффектом. Важнейшим патогенетически обоснованным, хорошо себя зарекомендовавшим средством, направленным на терапию основных повреждающих звеньев, являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ – это фосфатидилхолин, в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом линолевая (около 70%), а также линоленовая и олеиновая. Фосфатидилхолин, содержащий большое количество полиненасыщенных жирных кислот, также обозначают термином «полиенилфосфатидилхолин (РРС)». Здоровый человек получает полиненасыщенные жирные кислоты с пищей, главным образом из растительных масел.

В промышленных целях для создания лекарственных препаратов РРС экстрагируют из соевых бобов. В составе РРС имеет главное значение и составляет 50% 1,2-диглицероилфосфатидилхолин (DLPC). Именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает как активный ингредиент лекарственных препаратов ЭФЛ. [50]

Механизм их действия многогранен и складывается из нескольких основных компонентов, таких как [51]:

- мембранопротективное действие: поддержание нормальной текучести и репарации

мембран гепатоцитов за счет восстановления их фосфолипидного состава путем встраивания экзогенных молекул фосфолипидов в поврежденные клеточные мембраны;

- антиоксидантный эффект: уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления липидов в гепатоцитах;
- подавление процессов воспаления и фиброобразования в паренхиме печени посредством уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β);
- защита митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- усиление детоксикационного, экскреторного и обменного потенциала гепатоцитов;
- антифибротический эффект: препятствие развитию фиброза и ускорение его обратного развития за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты.

Также в механизме лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов рассматривают [52]:

- интенсификацию восстановления целостности мембраны гепатоцитов за счет усиления синтеза эндогенных фосфолипидов;
- активацию мембранных ферментов;
- уменьшение трансформации клеток Ито в миофибринобластоподобных клетках;
- снижение активности апоптоза;
- обратное развитие ЖДП;
- нормализацию системного липидного обмена.

О.М. Драпкина, В.И. Ивашкин полагают, что применение ЭФЛ можно рассматривать как самостоятельное направление лечения при НАЖБП.

Эссенциальные фосфолипиды убедительно занимают ведущую позицию в группе гастропротек-

торов. Широкий патогенетический спектр лечебного действия, достоверные положительные результаты клинического применения позволили эссенциальным фосфолипидам занять в России место ведущих гепатопротекторов.

Позитивное влияние на метаболизм клеточных мембран и митохондрий [53–55], антиоксидантный эффект, нормализующее воздействие на липидный обмен является залогом успешного применения эссенциальных фосфолипидов при АЖБП и НАЖБП, учитывая «перекрест» патогенеза [56, 57]. Более того, доказано, что содержание фосфатидилхолина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению со здоровыми [58].

Продemonстрирована эффективность ЭФ у пациентов с НАЖБП при длительном приеме. Больные получали 24 недели по 1 800 мг/сут, после чего доза уменьшалась

до 900 мг/сут, такая терапия продолжалась еще 48 недель. Результатом явилось достоверное уменьшение уровня АСТ и АЛТ, при этом отмечено умеренное улучшение ультразвуковой картины, а также уменьшение плотности печени по данным ультразвуковой эластометрии (в среднем на 3,1 кПа). Эффективность ЭФ продемонстрирована не только в группе пациентов с НАЖБП, но и при ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и смешанной гиперлипидемией [59].

Успешный результат отмечен при сочетании НАЖБП с метаболическим синдромом, при котором риск сердечнососудистых осложнений весьма высок, особенно у женщин в период менопаузы.

Рекомендуемая продолжительность применения эссенциальных фосфолипидов: не менее 1 месяца (капсулы), по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

Таким образом, алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – это заболевания, в патогенезе которых много общего. В этом кроется объяснение тому факту, что неотъемлемым звеном терапии патологии печени токсического и метаболического генеза являются эссенциальные фосфолипиды как патогенетически обоснованное, высокоэффективное средство. Эссенциальные фосфолипиды доказали свою эффективность при различных поражениях печени как во многих клинических исследованиях, так и в повседневной практике. Во многом отвечая современным требованиям к гепатопротекторам, эссенциальные фосфолипиды, представленные на российском рынке, можно рекомендовать как гепатопротекторы выбора в терапии алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.

Список литературы:

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ob Bj. Nonalcoholic statohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55: 434-8.
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum: гастроэнтерология*, 2012, 1: 35-40. / Polunina T.E., Maev I.V. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, therapy. *Consilium medicum: gastroenterologia*, 2012, 1: 35-40.
- Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat. *J. Hepatol.*, 2006, 44: 253-261.
- Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? *PMЖ*, 2011, 11: 1038-1046. / Vovk E.I. Therapy of non-alcoholic fatty liver disease in therapist practice: What? When? Where? *RMZ*, 2011, 11: 1038-1046.
- Павлов Ч., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологические исследования ее ткани. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2007, 1: 90-95. / Pavlov C., Zolotarevsky V.B., Ivashkin V.T. Structure of liver chronic diseases by data of biopsy and morphological studies of its tissue. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2007, 1: 90-95.
- Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *J. Transplantation*, 1993, 55: 807-13.
- Вельков В.В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свиданья, биопсия? *Клинико-лабораторный консилиум*, 2009, 30: 34-44. / Velkov V.V. Non-invasive fibrosis biomarkers. Goodbye, biopsy? *Kliniko-laboratory consilium*, 2009, 30: 34-44.
- Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*, 2011, 43: 617-49.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, 142: 711-725.
- Tuyama AC, Chang CY. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*, 2012, 4: 266-80.
- Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, and Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*, 2005, 115: 561-5.
- Marra F. NASH: are genes blowing the hits? *J Hepatol*, 2004 May, 40: 853-6.
- Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-23.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 11070-11075.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2009, 1: 6-14.

16. Henaо-Mejia J, Elinav E., Jin C., et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012 Feb 1, 482(7384): 179-85.
17. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. Эффективная фармакотерапия, 2013, 41: 38-46. / Minishkin O.N., Maslovsky L.V. Therapy of fatty liver disease of various etiology: modern recommendations. *Effektivnaya Farmakoterapia*, 2013, 41: 38-46.
18. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2005, 129: 113-21.
19. McCullough AJ. Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(1): S17-S29.
20. El-Serag HB, Tran T, Everhart J.E: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 126: 460-8.
21. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Consilium medicum: гастроэнтерология*, 2012, 1: 27-34. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Alcoholic liver disease: mechanisms of development, morphologic manifestations, differential diagnostics and pathogenetic approaches to therapy. *Consilium medicum: gastroenterologia*, 2012, 1: 27-34.
22. Немцов А.В., Шельгин К.В. Потребление алкоголя в России: 1956–2012. Сообщение 2. Вопросы наркологии, 2015, 5. / Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Alcohol consumption in Russia: 1956-2012. Message 2. *Voprosy narkologii*, 2015, 5.
23. Моисеев В.С. проблемы диагностики и лечения алкоголь-ассоциированной патологии. Лекции для практикующих врачей. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004. С. 370-381. / Moiseev V.S. Problems of diagnostics and therapy of alcohol-associated pathology. Lectures for practicing doctors. XI Russian National Congress "Man and Drug", M., 2004. P.370-381.
24. Костюкевич О.И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии, РМЖ, 2007, 2: 62-67. / Kostyukevich O.I. Alcoholic liver lesion: social meaning, clinical consequences and aspects of pathogenetic therapy, *RMZ*, 2007, 2: 62-67.
25. Махов В.М. Диагностика и лечение алкогользависимой патологии органов пищеварения. М., 2005. 24 с. / Makhov V.M. Diagnostics and therapy of alcohol-dependent pathology of the digestive tract organs. М., 2005. 24 p.
26. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени. Рос. журн. гастроэнтерологии и гепатологии, 2003, 2: 13-20. / Khazanov A.I. Important problem of modern society – alcoholic liver disease. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii i Hepatologii*, 2003, 2: 13-20.
27. Gronback M, Jeksen MK, Lohansen D et al. Intake of beer, wine and spirit and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis. *Biol. Res.*, 2004, 37(2): 195-200.
28. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Перевод с англ. Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар-Мед, 2002. 859 с. / Sherlock S., Duli J., Liver and biliary tracts disease: practical guidance. Translation from Engl. Ed. by Z.T. Aprosina, N.A. Mukhin. М.: Geotar-Med, 2002. 859 p.
29. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. М.: Гэотар-Мед, 2004. С. 720. / Maer K.P. Hepatitis and consequences of hepatitis: Transl. from Germ. М.: Geotar-Med, 2004, P. 720
30. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевывделительной системы. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. 199 с. / Gerok V., Blyum H.E. Liver and biliary system diseases. М.: MEDpress-inform, 2009. 199 p.
31. Моисеев С.В. Поражение внутренних органов при алкогольной болезни. *Врач*, 2004, 9: 15-18. / Moiseev S.V. Visceral injuries at alcoholic disease. *Vrach*, 2004, 9: 15-18.
32. Захарченко В.М. Пищевое поведение, ожирение и алкоголь Сборник материалов к 1-му Междисциплинарному научному конгрессу «Человек и алкоголь – 2007». СПб.: Реноме, 2007: 44-52. / Zakharchenko V.M. Nutritional conduct, obesity and alcohol. Information package to 1st Interdisciplinary Scientific Congress "Man and Alcohol – 2007". Spb: Renome, 2007: 44-52.
33. Махов В.М., Гитель Е.П., Угрюмова Л.Н. Оценка гормонопродуцирующей функции поджелудочной железы при хроническом алкоголизме. *Лабораторное дело*, 1987, 1: 16-21. / Makhov V.M., Gitel E.P., Ugryumova L.N. Evaluation of hormone-producing function of the pancreatic gland in chronic alcoholism. *Laboratornoye Delo*, 1987, 1: 16-21.
34. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Consilium medicum (приложение гастроэнтерология)*, 2009, 2: 3-5. / Drapkina O.M. Application of essential phospholipids in complex therapy of steatohepatitis of combined genesis. *Consilium medicum (appendix Gastroenterologia)*, 2009, 2: 3-5.
35. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, 305: 1659-1668.
36. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55: 2005-2023.
37. Lirussi F, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for nonalcoholic fatty liver disease and/ or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD004996. DOI: 10.1002/14651858.CD004996.pub3.
38. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/ or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165. DOI: 10.1002/14651858.CD005165.pub2.

39. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011, Issue 6. Art. No.: CD003619. DOI: 10.1002/14651858.CD003619.pub3.
40. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos- Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, Issue 1. Art. No.: CD007340. DOI: 10.1002/14651858. CD007340.pub2.
41. Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/ or steatohepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 1. Art. No.: CD005160. DOI: 10.1002/14651858.CD005160.pub2.
42. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol, 2013 Sep 23, 13: 140.
43. Hong-juan Z. Effect of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis. Med Innov China, 2010, 7(32): 85-86.
44. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T. Highdose Ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatol, 2010, 52(2): 472-479.
45. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. Current Medical Research and Opinion, 2006, 22(5): 873-83.
46. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomised placebo controlled trial. Journal of Clinical Gastroenterology, 2009, 43(10): 990-4.
47. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri- Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013, Issue 12. Art. No.: CD008623. DOI: 10.1002/14651858.CD008623.pub2.
48. Puchakayala BK, Verma S, Kanwar P, Hart J, Sanivarapu RR, Mohanty SR. Histopathological differences utilizing the nonalcoholic fatty liver disease activity score criteria in diabetic (type 2 diabetes mellitus) and non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol, 2015 Nov 8, 7(25): 2610-8.
49. Boon-Bee Goh G, Pagadala MR, Dasarathy J et al, Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. BBA Clinical, 2015, 3: 141-145.
50. Schumacher K. Дилинолеилфосфатидил-холин – основной элемент Эссенциале ? Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2010, 8: 3-7. / Shumacher K. Dilinoleophosphatidylcholine – the main component of Essentiale? Consilium medicum. Gastroenterologia, 2010, 8: 3-7.
51. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2002, 2:28-31. / Gundermann K. Most recent data about mechanisms of action and clinical effectiveness of essential phospholipids. Klin. Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii, 2002, 2: 28-31.
52. Ивашкин В.Т., Федоськина Е.А. Маевская М.В. и соавт. Сфера применения эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2008, 5: 3-8. / Ivashkin V.T., Fedoskina E.A., Maevskaya M.V. et al. Sphere of application of essential phospholipids. Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii, 2008, 5: 3-8.
53. Вялов С.С. Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал. Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2014, 8: 72-77. / Vyalov S.S. Fatty liver disease: peculiarities of pathogenesis, diagnostics and therapeutic potential. Consilium medicum. Gastroenterologia, 2014, 8: 72-77.
54. Курилович С.А., Кручинина М.В., Громов А.А. и др. Обоснование применения эссенциальных фосфолипидов при хронических заболеваниях печени: динамика электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерологи, 2010, 11: 46-52. / Kurilovich S.A., Kruchinina M.V., Gromov A.A. et al. Justification of essential phospholipids application in chronic liver diseases: dynamics of electric and visco-elastic erythrocyte parameters. Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologia, 2010, 11: 46-52.
55. Delaunay J. Molecular basis of red cell membrane disorders. Acta Haematol, 2002, 108: 210-218.
56. Буеверов А.О., Ешау В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол., 2008, 1: 17-22. / Bueverov A.O., Eshau V.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Essential phospholipids in a complex therapy of combined genesis steatohepatitis. Klin. Perspekt. Gastroenterol. i Hepatol., 2008, 1: 17-22.
57. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum, 2015. 08: 20-27. / Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Modern and perspective approaches to diagnostics of nonalcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum, 2015. 08: 20-27.
58. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП. РЖГГ, 2012, 1: 45-56. / Shulpeikova Y.O. Pathogenetic lipid meaning for NAFLD. RZGG, 2012, 1: 45-56.
59. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. Arab J Gastroenterol, 2015 Sep-Dec, 16(3-4): 99-104.

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.

PK-ЛС-5№016211 от 18.12.2019 г. без ограничения срока действия

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-308-313

Современные подходы к курации больных с ожирением



В.А. Ахмедов, А.С. Гудим
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

Ожирение и сопутствующие ему заболевания продолжают оставаться актуальной проблемой современной медицины, поскольку имеют широкое распространение во всем мире и приводят к негативным медицинским, социальным и экономическим последствиям, наносящим урон как пациентам, так и государству. В статье представлены статистические данные, отражающие ситуацию по ожирению в России, описаны факторы риска развития ожирения, освещены современные подходы к курации пациентов с ожирением, предусматривающие коррекцию образа жизни и питания с контролем уровня потребляемых калорий, изменение режима физической активности, использование фармакологических препаратов и проведение различных видов бариатрических вмешательств. Отмечено, что ключевыми факторами, позволяющими предотвратить развитие ожирения и обеспечить контроль массы тела, являются рациональное питание с учетом индивидуальных нарушений здоровья, соблюдение принципов умеренности, разнообразия, режима приема пищи. Кроме того, полезным может оказаться использование оздоровительных методик (например, калланетики), которые способствуют снижению и нормализации массы тела и помогают развить концентрацию внимания и стрессоустойчивость. Особое внимание уделено влиянию ожирения на характер течения инфекции COVID-19, обуславливающего более высокую восприимчивость и развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, фактор риска, рациональное питание, диета, физическая активность.
Для цитирования: Ахмедов В.А., Гудим А.С. Современные подходы к курации больных с ожирением. РМЖ. Медицинское Обозрение. 2020;4(5):308–313. Doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-308-313.

Modern methods to follow-up of obese patient

V.A. Akhmedov, A.S. Gudim
Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Obesity and its concomitant diseases preserve to be an urgent problem of modern medicine, as they are widespread worldwide and lead to negative medical, social and economic consequences that damage both patients and the state. The article presents statistical data reflecting the situation of obesity in Russia, describes the risk factors of obesity, highlights modern methods to follow-up of patients with obesity (e.g., correction of lifestyle and nutrition with the calorie control, change in physical activity, the use of pharmacological drugs and conducting various types of bariatric interventions). It is noted that the key factors that prevent the obesity development and control the body weight are rational nutrition (taking into account individual health problem), compliance with the principles of moderation, diversity, and dietary intake. Besides, it may be useful to practice wellness techniques (e.g., callanetics), which help to reduce and normalize body weight and develop concentration and stress tolerance. Special attention is paid to the obesity effect on the course of COVID-19 infection, which causes higher susceptibility and the development of severe complications.

Keywords: obesity, overweight, risk factor, rational nutrition, diet, physical activity.

For citation: Akhmedov V.A., Gudim A.S. Modern methods to follow-up of obese patient. Russian Medical Inquiry. 2020;4(5):308–313. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-308-313.

Введение

Всемирная организация здравоохранения определяет ожирение как хроническое полиэтиологическое заболевание с рецидивирующим течением, которое характеризуется избыточным отложением

жира в организме [1]. В настоящее время проблема ожирения приобрела характер пандемии. Российская Федерация входит в список стран, которые наиболее остро столкнулись с проблемой избыточной массы тела и ожирения [2].

Известно, что избыточная масса тела имеется у 60 % российских женщин и 50 % мужчин старше 30 лет, а 22 % населения страны страдают ожирением. С 2017 по 2018 г. число больных ожирением выросло на 6 %, только за 2018 г.

диагноз «ожирение» был выставлен впервые почти 2 млн человек [2]. Особую тревогу вызывает увеличение встречаемости ожирения среди детей и подростков. Частота случаев избыточной массы тела и ожирения в России среди населения в возрасте 5–19 лет увеличилась с 4 % в 1975 г. до 20 % в 2017 г. [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных среди молодых лиц, 25 % студентов-первокурсников имеют индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м², у 7 % диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), при этом только 50 % из них оценивают свой вес как избыточный [4].

Ожирение приводит к серьезным медико-социальным и экономическим последствиям [1–6]. На фоне ожирения ухудшается функциональное состояние всего организма, в результате чего снижаются качество жизни, работоспособность и уровень физической подготовки человека [4–6]. Большинство лиц с избыточной массой тела имеют проблемы в личной жизни и профессиональной деятельности. Им свойственны заниженная самооценка, склонность к депрессиям и социальной дезадаптации [5].

Кроме того, частое развитие тяжелых сопутствующих заболеваний у лиц с ожирением сопровождается повышением инвалидизации и смертности [2, 3, 6, 7]. Показано, что продолжительность жизни пациентов с ожирением в среднем сокращается на 12–15 лет, а смертность в 12 раз выше, чем среди сверстников с нормальной массой тела [5, 6]. К заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся прежде всего артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) 2 типа [2, 3, 5–7]. Ожирение также является фактором риска развития патологии желудочно-кишечного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, панкреатит) и опорно-двигательного аппарата (остеоартроз,

подагра) [8–11]. При ожирении растет вероятность возникновения рака груди, яичников и матки, рака простаты, толстой кишки; снижается устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям; увеличивается риск осложнений при оперативных вмешательствах и травмах [5–7, 10, 11]. Ожирение у женщин сопряжено с высоким риском осложнений беременности и родов, является независимым фактором риска материнской и неонатальной заболеваемости и смертности [12].

В настоящее время убедительно показано негативное влияние ожирения на течение инфекции COVID-19. Так, у пациентов с ожирением отмечается повышенная восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2, которая реализуется через лептинзависимые механизмы [13]. У пациентов с ожирением отмечаются наиболее выраженные нарушения восприятия вкуса и запаха при COVID-19, а также высокий уровень летальности, связанный с наложением системного воспаления, свойственного ожирению, на «цитокиновый взрыв», характерный для COVID-19 [14, 15]. Более того, у пациентов с ожирением отмечаются снижение системного иммунного ответа, а также включение оси «желудочно-кишечный тракт – легкие», что обуславливает неблагоприятный прогноз при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [16, 17].

Факторы риска развития ожирения

Высокая распространенность ожирения в популяции обусловлена множественностью причин, лежащих в основе его развития. Основными факторами риска развития ожирения являются [5–8, 10, 11]:

- гендерная принадлежность: у женщин более высокий процент жировой ткани от массы тела, чем у мужчин;
- генетические и врожденные факторы: если ожирением страдает один из родителей, то риск ожирения у ребенка составляет 50 %, если оба родителя – 75 %;

- возрастные периоды и физиологические состояния;
- нарушение сна;
- гиподинамия: ежедневно каждый современный человек по 3–4,5 ч проводит за компьютером, а 30–40 % населения – более 3 ч у телевизоров;
- особенности питания: например, риск ожирения повышен при синдроме ночного приема пищи, когда 25–50 % калорий суточного рациона принимаются перед сном;
- инфекции;
- социальные, психологические, социально-экономические и этнические факторы;
- лекарственные препараты (глюкокортикостероиды, комбинированные оральные контрацептивы и др.);
- нейроэндокринные и метаболические факторы.

В рационе питания лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение, отмечаются: избыток углеводов с высоким гликемическим индексом (сладости, выпечка, фруктовые соки и газированные напитки, картофель); избыток насыщенных животных жиров и трансжиров; недостаток ненасыщенных жиров (особенно семейства омега-3), белка, пищевых волокон; избыток алкоголя, натрия в виде поваренной соли и соли, содержащейся в колбасах, сырах, копченостях, маринаде, соусах; недостаток важных витаминов и микроэлементов (витамина D, йода, железа, кальция, магния, хрома, цинка, селена) [4–6, 18]. Калорийность рациона россиян в 2017 г. составила 2675 калорий в день и стала рекордным показателем, превысив рекомендуемый оптимальный уровень на 16 %. Проблема питания населения – это избыточное потребление жира, которое наблюдается у 95 % жителей [18].

Более 75 % населения России (вне зависимости от уровня доходов) в недостаточном количестве потребляют овощи и фрукты. Кондитерские изделия входят в ежедневный рацион питания у половины населения страны [4, 18].

Еще одна причина ожирения – нарушение режима питания, связанное с профессиональной деятельностью (ночные смены, 12-часовой рабочий день) [3, 4, 6].

Сочетание гиподинамии, гормонального дисбаланса и дефицита полноценного белка в рационе приводит к снижению объема, силы и выносливости мышц, в результате чего возможно развитие саркопении [19].

Принципы и подходы к лечению ожирения

Изменение образа жизни пациентов с ожирением является первым и базовым этапом лечения.

Общие рекомендации по изменению образа жизни [2, 4–10, 20]:

1) исключение из рациона сахара и сахаросодержащих продуктов (пиво (солодовый сахар), сладости, выпечка, фруктовые соки и сладкие газированные напитки, варенье, мороженое);

2) употребление углеводов с низким гликемическим индексом (фрукты, большинство овощей, бобовых, обезжиренное молоко и цельнозерновые продукты);

3) отказ от рафинированных продуктов (белая пшеничная мука, выпечка из нее, рафинированный сахар, рафинированное растительное масло);

4) потребление достаточного количества белка. Источниками растительных белков являются хлеб, крупы, бобовые, орехи, семена. Кроме того, данные продукты содержат большое количество углеводов, что нужно учитывать. Животные белки содержатся в молоке, твороге, сыре, мясе, рыбе, яйцах. В 100 г белкового продукта содержится около 20 г белка. Необходимо включать белковые блюда в каждый прием пищи (завтрак, обед и ужин) по 150–200 г (30–40 г белка);

5) уменьшение потребления насыщенных жиров и трансжиров (майонез, маргарин, соусы, полуфабрикаты, чипсы, кондитерские изделия, фаст-фуд);

6) достаточное потребление полиненасыщенных жирных кис-

лот. К продуктам, содержащим полезные жиры, можно отнести жирные сорта рыбы, оливковое масло, кокосовое масло, оливки, авокадо, орехи и семена. В небольшом количестве допустимы сливочное масло, нерафинированное растительное масло, молочные продукты, яйца и жирные сорта мяса. Жиры лучше сочетать с белковыми блюдами и овощами, избегать совместного употребления с углеводами. Омега-3 жирные кислоты снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, резистентность к инсулину и выраженность воспаления, борются с депрессией и беспокойством, аутоиммунными заболеваниями, предотвращают развитие рака, улучшают работу мозга, благоприятно влияют на состояние кожи [5];

7) увеличение потребления пищевых волокон. Это остатки растительных клеток, способные противостоять гидролизу, осуществляемому пищеварительными ферментами человека. Они являются частью растительных продуктов, неперевариваемых в тонком кишечнике, но оказывающих положительное действие на микрофлору толстого кишечника. Пищевые волокна делятся на нерастворимые (целлюлоза, лигнин, гемицеллюлоза) и растворимые (пектин, камеди, слизи). Источниками нерастворимых пищевых волокон являются отруби, овощи и зелень (особенно темно-зеленые листовые), продукты из цельной пшеницы, орехи и семена [21]. Однако надо помнить, что избыток нерастворимых пищевых волокон вызывает вздутие живота, метеоризм, запоры, дискомфорт и боли в нижней части живота. Растворимые волокна связывают жирные кислоты, снижают уровень холестерина в крови, регулируют литогенный потенциал желчи, замедляют скорость поглощения сахара организмом, регулируют моторно-эвакуаторную функцию кишечника [4, 22]. Диетологи всего мира рекомендуют принимать не менее 20 г пищевых волокон в сутки, а для людей с избыточной массой тела рекомендуе-

мая доза составляет 30–40 г в день. Избыточное потребление пищевых волокон (более 60–80 г в сутки), кроме побочных эффектов, обуславливает снижение всасывания ряда витаминов и микроэлементов [2, 4, 5];

8) ограничение потребления поваренной соли;

9) соблюдение питьевого режима. Для нормальной жизнедеятельности организма необходимо, чтобы количество поступающей (в среднем 30 мл на 1 кг массы тела) в него воды полностью покрывало количество выделяемой;

10) соблюдение режима приемов пищи;

11) коррекция пищевого поведения: ограничение размера порций, регулярность приемов пищи (в одно и то же время), ограничение потребляемых насыщенных жиров, увеличение потребления фруктов и овощей. Исключать продукты, содержащие жиры, не рекомендуется, т.к. с пищевым жиром организм получает жирорастворимые витамины А, D, Е, К, незаменимые жирные кислоты, фосфатиды (лецитин), холестерин, холин;

12) нормализация сна;

13) увеличение устойчивости к стрессам (копинг-стратегии) [22];

14) регулярные физические нагрузки. Они должны подбираться индивидуально и учитывать возраст, физические возможности и наличие сопутствующей патологии. Регулярные занятия аэробикой могут снизить уровень липидов, артериальное давление и риск развития остеопороза, а у пациентов с СД 2 типа повысить чувствительность к инсулину, уменьшить абдоминальное ожирение и облегчить гликемический контроль. Ходьба, плавание, теннис, гимнастика и водные процедуры показаны пациентам с умеренным ожирением. Физическую активность необходимо повышать постепенно: от 30 мин трижды в неделю до 45 мин 5 раз в неделю;

15) отказ от вредных привычек.

Пациенту с помощью врача необходимо найти мотивацию для похудения. После этого нужно приступить к изменению питания и

увеличению физической активности. Уменьшение массы тела на 10–15 % от исходной дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения объема висцерального жира. Такое похудание возможно приблизительно за 6–12 мес. [2, 5–11].

Наиболее действенный способ профилактики и лечения ожирения заключается в рациональном питании с учетом индивидуальных нарушений здоровья и соблюдением трех основных принципов: умеренности, разнообразия и режима приема пищи [2, 4, 20]. Еда должна обладать приятными органолептическими свойствами, хорошо усваиваться, быть разнообразной, безопасной в отношении микроорганизмов, токсических веществ и радионуклидов. Режим питания должен предусматривать 3–4 приема пищи продолжительностью по 30 мин, перерыв между приемами – около 3 ч, ночной интервал – не менее 11 ч. Калорийность в течение дня должна распределяться следующим образом: в завтрак – 25 %, обед – 35 %, полдник – 15 %, ужин – 25 %. Для обеспечения длительного чувства насыщения масса потребляемой пищи должна составлять примерно 2–2,5 кг в сутки. Превышение калорийности рациона на 200 калорий в день (например, одна булочка или 100 г мороженого) приводит за год к отложению жира в размере 3,5–7 кг. Целесообразен индивидуальный подбор количества белков, жиров и углеводов в суточном рационе питания. Традиционно рекомендуемое соотношение: 25–30 % жира, 15–20 % белка и 50–60 % углеводов [8–11].

В настоящее время большой популярностью пользуются восточные методики физической культуры. Например, психорегулирующие программы: китайская гимнастика «тай-чи», классическая йога и «йогаробика», комплекс упражнений на растягивание [23]. Одной из молодых и набирающих популярность физкультурных программ является калланетика. Это оздоровительная программа, сочетающая силовые и психорегу-

лирующие методики. Калланетика восстанавливает обмен веществ, формирует правильную осанку, а при регулярных занятиях обеспечивает непосредственное сжигание жира. Эта программа способствует нормализации массы тела, помогает развить концентрацию внимания и стрессоустойчивость [24].

Для снижения массы тела в настоящее время предлагается множество диет: низкокалорийная низкожировая, диета с использованием заменителей, низкоуглеводные диеты (например, диета Аткинса), диеты с низким углеводным индексом, диета по Монтиньяку, средиземноморская, азиатская, диеты «Зона», Перриконе, Орниша, Конли, арктическая, макробиотическая, диеты «Необработанная пища», «Следящие за весом», интервальное голодание и др. [4, 25, 26].

Однако в исследовании F.M. Sacks et al. (2009) доказано, что эффект снижения массы тела зависит только от общего уменьшения калорийности диеты, а ее состав не влияет на степень снижения веса. Кроме того, придерживаться диетических рекомендаций пациентам нужно длительно, иногда в течение нескольких лет, следовательно, основная проблема недостаточной эффективности диет заключается в низкой приверженности им. Диета вызывает стресс в организме, потому такой метод лечения ожирения является спорным. Предпочтение следует отдавать рациональному питанию и соблюдению его принципов [25].

При недостаточной эффективности рационального питания и физических нагрузок применяется медикаментозная терапия [2, 6–8].

Биологически активные добавки, содержащие псиллиум, сочетают в себе несколько типов пищевых волокон и вызывают разнообразные терапевтические эффекты: слабительный, антидиарейный, гиполипидемический, противовоспалительный, цитопротективный, пребиотический. Калорийность псиллиума значительно ниже калорийности овощей и фруктов. Кроме того, пре-

парат стимулирует продукцию анорексигенных пептидов (глюкагоноподобный пептид, пептид YY) в энтероцитах, что приводит к уменьшению чувства голода и быстрому насыщению [22, 27].

Определенную эффективность в лечении ожирения продемонстрировали такие препараты, как орлистат – ингибитор липазы в пищеварительном тракте, сибутрамин – центральный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, препараты, снижающие потребление пищи (фепранон, дезопимон, теронак), при наличии депрессии – бупропион, флуоксетин [2, 5–8]. Однако эффективность перечисленных лекарственных средств не превышает 25–30 %, при этом многие из них могут вызвать тяжелые и угрожающие жизни нежелательные эффекты, в частности артериальную гипертензию, нарушение ритма сердца, головокружение [20]. В связи с этим, а также из-за необходимости длительного приема препаратов для коррекции массы тела приверженность пациентов данной терапии крайне низка. Отсутствие высокоэффективных препаратов для лечения ожирения, по-видимому, объясняется тем, что механизмы, лежащие в основе формирования аппетита, и методы управления ими на сегодняшний день не раскрыты.

При неэффективности консервативных методов (диета, физические нагрузки, психотерапия, медикаментозное лечение) встает вопрос о целесообразности проведения бариатрических оперативных вмешательств [2, 5, 6].

Выделяют следующие типы бариатрических вмешательств: мальабсорбтивные (направлены на уменьшение всасывания в кишечнике), рестриктивные (направлены на снижение поступления пищи) и комбинированные. Однако надо понимать, что оперативное лечение ожирения не принесет положительных долгосрочных результатов, если после его проведения пациент вернется к привычному режиму дня, питанию и образу жизни [2, 28–30].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день проблема ожирения сохраняет актуальность, поскольку несет негативные социально-экономические и медицинские последствия. Ожирение и сопутствующие ему заболевания наносят урон как пациентам, снижая их социальную адаптацию и работоспособность, качество и продолжительность жизни, так и государству, которое несет ущерб в связи с реабилитацией и лечением пациентов, снижением трудоспособности населения и ростом инвалидизации и смертности.

К методам профилактики и лечения ожирения относятся: правильное питание, диеты, физические нагрузки, медикаментозная терапия и хирургическое лечение. В связи с инвазивностью и не до

конца изученными долгосрочными осложнениями хирургический метод считается менее привлекательным. Недостатком диет является необходимость придерживаться соответствующих рекомендаций по питанию длительное время, что выступает стрессовым фактором для организма и снижает приверженность лечению. Нежелательные эффекты медикаментозной терапии и ее низкая эффективность существенно ограничивают ее широкое использование. В связи с этим предпочтение в профилактике и лечении ожирения следует отдавать комбинации двух методов: рационального питания и увеличения физической активности.

Задача врачей лечебного профиля и профилактической медицины – научить население культуре потребления пищи, объяснив, что

рациональное питание доступно и больших денежных вложений не требует. Необходимы углубленное изучение и освещение проблемы ожирения, гигиеническое воспитание, пропаганда здорового образа жизни, который предусматривает оптимальную организацию труда и отдыха, достаточную продолжительность сна, пребывание на свежем воздухе, соблюдение принципов рационального питания, соответствующий двигательный режим и отказ от вредных привычек. Данная задача становится особенно актуальной в условиях пандемии COVID-19, течение которой на фоне ожирения сопровождается наиболее тяжелыми осложнениями и высокой летальностью.

*Список литературы
находится в редакции*

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

Гудим Александр Сергеевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Контактная информация: Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v_akhmedov@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

About the authors:

Vadim A. Akhmedov – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the CPE Department of Medical Rehabilitation, Omsk State Medical University: 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

Alexandr S. Gudim – 6-th-year student of the Department of General Medicine, Omsk State Medical University: 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation.

Contact information: Vadim A. Akhmedov, e-mail: v_akhmedov@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interest.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинское Обозрение», 2020;4(5):308–313

Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Э.П. Яковенко, д.м.н., профессор; Н.А. Агафонова, к.м.н.;
А.В. Яковенко, к.м.н.; А.Н. Иванов, к.м.н.; А.В. Каграманова, к.м.н.
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Проведено исследование эффективности агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии пациентов с функциональными расстройствами билиарной системы. В результате терапии симптомы функциональных и диспепсических расстройств купированы у большинства пациентов.

Ключевые слова: тримебутин, функциональное расстройство желчного пузыря, функциональное расстройство сфинктера Одди, хронический холецистит, моторная функция желчного пузыря, дуоденальная гипертензия, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, рифаксимин, доксициклин, ципрофлоксацин.

Abstract. The study, assessing therapy efficacy of opioid receptors agonist trimebutine was carried out in patients with functional disorders of biliary system. It was shown that symptoms of functional disorders and dyspeptic disorders were absent in most of patients.

Keywords: trimebutine, functional disorders of the gall bladder, functional disorders of Oddi's sphincter, chronic cholecystitis, gallbladder motility, duodenal hypertension, small intestinal bacterial overgrowth, rifaximine, doxycycline, ciprofloxacin.

Заболевания билиарной системы, как органические, так и функциональные, относятся к одной из наиболее распространенных патологий человека [1]. Патология билиарного тракта у большинства пациентов сочетается с функциональными и/или структурными нарушениями двенадцатиперстной кишки (ДПК), которая входит в единую функциональную систему, обеспечивающую нормальную деятельность желчного пузыря (ЖП), отводящих протоков и сфинктера Одди, и, по выражению А.М. Уголева, является гипоталамо-гипофизарной системой брюшной полости.

Дискоординация между сокращениями ЖП и тонусом сфинктеров билиарной системы лежит в основе формирования абдоминального болевого синдрома билиарного типа, для которого характерно

наличие болевых приступов в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота длительностью 30 мин и более с сохраняющейся на постоянном уровне умеренной или достаточно выраженной интенсивностью, рецидивирующих с различными интервалами (не обязательно ежедневно), приводящих к нарушению повседневной активности или поступлению пациента в отделение неотложной помощи. Боли не купируются после стула, при перемене положения тела, приеме антацидов и при этом отсутствуют другие заболевания, которые могли бы объяснять их наличие. Боли могут сочетаться с одним или более из нижеследующих симптомов: тошнота или рвота, иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область, возникновение в ночные часы. При функциональном расстройстве желчного

пузыря (ФРЖП) во время болевого приступа отмечается нормальный уровень сывороточного билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, амилазы или липазы. При функциональном расстройстве сфинктера Одди (ФРСО) билиарного типа допускается транзиторное повышение сывороточного билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, а при ФРСО панкреатического типа – амилазы и/или липазы [2].

Моторные нарушения, а также микробная контаминация ДПК, приводящие к развитию дуоденальной гипертензии, лежат в основе формирования эпигастрального болевого синдрома не билиарного типа и ряда кишечных диспепсических расстройств. С дуоденальной гипертензией связано развитие и/или утяжеление течения ряда заболеваний желудочно-кишечного

тракта, анатомически и функционально связанных с ДПК.

В настоящее время принято различать первичные функциональные дискинезии желчевыводящих путей и ДПК, при которых отсутствует органическая патология, и вторичные, которые сочетаются со структурными изменениями билиарного тракта и ДПК, однако принципы их коррекции не имеют существенных различий [3–5].

Основные направления в лечении первичных и вторичных функциональных расстройств билиарного тракта сводятся к нормализации тонуса сфинктеров билиарной системы и снижению дуоденального давления [6, 7]. Для купирования абдоминального болевого синдрома традиционно используются лекарственные препараты, нормализующие моторную функцию билиарной системы и кишечника: спазмолитики или прокинетики [8].

Однако у значительной части пациентов наблюдаются сочетанные и разнонаправленные нарушения моторики ЖП, сфинктера Одди и кишечника и, в первую очередь, ДПК, что существенно затрудняет выбор препаратов для их коррекции. В данной ситуации целесообразно использовать агонист опиатных рецепторов тримебутин, который широко применяется в нормализации как спастической, так и гипомоторной дискинезии кишечника [9, 10]. Однако имеются лишь единичные публикации об использовании тримебутина при моторных нарушениях билиарного тракта [11], в то же время остается неизученным его влияние на моторику ДПК.

Целью исследования было изучить терапевтическую эффективность, безопасность и переносимость препарата тримебутин (Тримедат®) у больных с первичными и вторичными функциональными расстройствами ЖП и сфинктера Одди билиарного типа.

Материал и методы исследования

В течение 2007–2013 гг. нами в открытое проспективное исследо-

вание эффективности и безопасности препарата Тримедат® было включено 96 пациентов (62 женщины и 34 мужчины) с патологией билиарного тракта, из них 56 с ФРЖП (24 – с отсутствием структурных изменений ЖП и 32 – с наличием хронического бескаменного холецистита в фазе ремиссии) и 40 – с ФРСО билиарного типа, развившимся после холецистэктомии.

Критерием включения больных в исследование явилось наличие болевого абдоминального синдрома билиарного типа, обусловленного нарушением функции ЖП и/или сфинктера Одди (с учетом диагностических признаков Римского консенсуса III). Из исследования исключались больные с воспалительными процессами билиарной системы, требующими хирургического лечения; с изменениями в клинических и биохимических анализах крови, принимающие препараты менее чем за 28 дней до включения в исследование, влияющие на моторную функцию ЖКТ; с онкологическими заболеваниями; с установленным диагнозом «алкоголизм II–III стадии»; с декомпенсированными или нестабильными заболеваниями, затрудняющими оценку эффективности лечения; с непереносимостью исследуемого препарата; при одновременном участии в другом клиническом исследовании, а также женщины, беременные или кормящие грудью. Каждым больным было подписано информированное согласие на участие в исследовании, проведение которого было одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Всем пациентам были проведены клинические исследования; эндоскопия желудка и ДПК с детальным изучением состояния большого дуоденального сосочка; ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, ЖП и билиарных протоков; клинический анализ крови, мочи; биохимический анализ крови с определением активности аминотрансфераз (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина,

креатинина. Значительной части пациентов с клиническими признаками кишечной диспепсии была проведена ректороманоскопия, ирригоскопия или колоноскопия и по показаниям – компьютерная томография органов брюшной полости. Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке всем больным до и через месяц от начала терапии был выполнен лактулозный водородный дыхательный тест с использованием анализатора концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе ЕС60 Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания).

Для изучения функционального состояния ЖП и сфинктера Одди использовалась стандартизированная методика динамической ультразвуковой холецистографии с проведением пробы с пищевым раздражителем, содержащим 30 г жира и измерением объема ЖП и диаметра холедоха до и каждые 15 минут в течение 90 минут после приема пробного завтрака. Выделялись следующие типы моторики ЖП: нормальная, гипомоторная и гипермоторная.

Моторная функция ДПК оценивалась с использованием рентгенологического метода. Основными признаками моторных нарушений считались: задержка контраста и/или скопление бария в нижней горизонтальной ветви ДПК свыше 30 сек, эктазия кишки, усиление или снижение перистальтической активности, наличие антиперистальтических волн. Рентгенологическое исследование было выполнено 27 пациентам до начала терапии тримебутином.

В процессе терапии тримебутином нами учитывалась динамика следующих клинических синдромов и симптомов: болевой абдоминальный синдром билиарного типа; эпигастральный болевой синдром не билиарного типа, связанный, главным образом, с моторными нарушениями ДПК (тяжесть и/или тупые, часто опоясывающие или усиливающиеся сразу после еды, при пальпации определяется

болезненность и урчание в проекции ДПК); диспепсические расстройства, обусловленные дуоденальной гипертензией (горечь во рту, чувство быстрого насыщения, обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого, тошнота, реже рвота желчью).

Препарат Тримедат® назначался по 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, в течение 28 дней. Больным с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке дополнительно назначались в течение 7–10 дней или рифаксимин (Альфа Нормикс) 600–800 мг/сутки, или Ципрофлоксацин 1000 мг/сутки, или Доксидиклин 100 мг/сутки – антибиотики, не влияющие на моторную функцию желудочно-кишечного тракта. Эффективность лечения препаратом Тримедат® оценивалась только по его влиянию на абдоминальный болевой синдром билиарного типа, который является основным диагностическим тестом функциональных расстройств ЖП и сфинктера Одди [2]. Анализ результатов терапии проводился через 4 недели от начала и через 4 недели после окончания лечения. Использовались следующие критерии: ремиссия, при которой наблюдалось полное исчезновение абдоминаль-

ных болей билиарного типа; улучшение – значительное уменьшение частоты развития и интенсивности болевого синдрома (при появлении болевого приступа больной не прибегал к дополнительному приему других медикаментов); без эффекта – сохранение болевых приступов в течение 7–10 дней от начала лечения; рецидив – при повторном появлении абдоминального болевого синдрома в течение 28 дней после окончания лечения у больного с наличием ремиссии, достигнутой в процессе курсового лечения тримебутином. В то же время нами изучалась динамика симптомов, связанных с дуоденальной гипертензией. При статистической обработке полученных результатов использовался критерий χ^2 . Различия между изучаемыми параметрами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При первичном исследовании у всех наблюдаемых больных выявлялся абдоминальный синдром билиарного и у 56 (58,3 %) – не билиарного типа, у 84 (87,5 %) – сочетанные диспепсические нарушения, из них у 54 (56,3 %) – обусловленные дуоденальной гипертензией. При этом частота вы-

явления болей не билиарного типа и диспепсических нарушений, обусловленных дуоденальной гипертензией, была существенно выше у больных ЖКБ после проведенной холецистэктомии.

Моторная функция ЖП была изучена у всех пациентов до и по окончании терапии и у 43 – через месяц после прекращения лечения. Из 56 пациентов с ФРЖП у 29 (51,8 %) была выявлена гипертоническая, у 19 (33,9 %) – гипомоторная, у 8 (14,3 %) – нормальная функция ЖП. При этом из 32 больных с наличием хронического холецистита и из 24 – с ФРЖП, гипертоническая дискинезия имела место у 9 (28 %) и у 20 (83,3 %), гипомоторная – у 18 (56,3 %) и у 1 (4,2 %) пациента соответственно.

Моторная функция ДПК до начала терапии была изучена у 27 пациентов с наличием диспепсических нарушений, обусловленных дуоденальной гипертензией, из них у 6 – с ФРЖП и у 21 – с ФРСО. Моторные нарушения ДПК были выявлены у 25 (92,6 %) больных, из них гипомоторная дискинезия отмечалась у 18 (66,7 %), гипертоническая – у 7 (25,9 %), при этом из 21 пациента с ФРСО гипомоторная дискинезия имела место у 20 (95,2 %).

Таблица 1. Клинические проявления и моторная функция ЖП у пациентов ФРЖП и ФРСО в процессе терапии тримебутином

Признаки	Количество пациентов с наличием признака					
	до лечения (n = 96)		по окончании терапии (n = 96)		через 1 месяц после окончания терапии (n = 96)	
	n	%	n	%	n	%
Номер графы	1		2		3	
Абдоминальные боли билиарного типа	96 ^{2,3}	100	4 ¹	4,2	6 ¹	6,3
Абдоминальные боли не билиарного типа	56 ^{2,3}	58,3	13 ¹	13,5	17 ¹	17,7
Диспепсические расстройства, всего	84 ^{2,3}	87,5	21 ¹	21,9	16 ¹	16,7
Диспепсические расстройства, обусловленные дуоденальной гипертензией	54 ^{2,3}	56,3	9 ¹	9,4	22 ¹	22,9
Гипомоторная дискинезия ЖП	19 (56) ^{2,3}	33,9	7 (56) ¹	12,5	7 (43) ¹	16,3
Гипертоническая дискинезия ЖП	29 (56) ^{2,3}	51,8	9 (56) ¹	16,1	12 (43) ¹	27,9
Нормальная функция ЖП	8 (56) ^{2,3}	14,3	40 (56) ¹	71,4	24 (43) ¹	55,8
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке	67 ²	69,8	21 ¹	21,9	–	–

Примечание: в скобках указано количество исследованных пациентов; верхний индекс обозначает номера граф, показатели которых имеют статистически достоверные различия с результатами данной графы.

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке имел место у 67 (69,8 %) пациентов, и частота его выявления существенно не различалась у больных с ФРЖП и ФРСО.

Динамика клинических признаков и моторной функции ЖП по окончании и через 4 недели после прекращения терапии тримебутином представлена в табл. 1.

К окончанию курсового лечения препаратом Тримедат® и через месяц после его прекращения у 92 (95,8 %) и у 90 (93,8) больных соответственно отсутствовали абдоминальные боли билиарного типа. Отмечено существенное снижение частоты выявления болевого абдоминального синдрома не билиарного типа, диспепсических нарушений, в том числе и обусловленных дуоденальной гипертензией. Таким образом, проведенный анализ частоты выявления клинических симптомов показал, что положительный эффект, достигнутый к окончанию курсового лечения тримебутином, сохранялся у большинства больных и через месяц после прекращения терапии

У значительной части пациентов к окончанию терапии достигнута нормализация моторной функции ЖП, при этом прием тримебутина оказывал положительный эффект как при гипомоторной, так и при гипермоторной дискинезии ЖП. Для оценки влияния препарата Тримедат® на тонус сфинктера Одди нами изучен диаметр холедоха до и через 4 недели после окончания терапии. В результате оказалось, что у больных с ФРЖП в процессе лечения диаметр холедоха существенно не изменялся и составил $5,3 \pm 0,3$ мм и $5,1 \pm 0,5$ мм до и после лечения соответственно. В группе больных с ФРСО исходный диаметр холедоха был значительно шире, чем у пациентов с ФРЖП, и к окончанию лечения значительно уменьшился с $8,1 \pm 0,5$ до $5,8 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$).

Оценка эффективности курсовой терапии тримебутином была проведена всем больным, включенным в исследование. В результате оказалось, что клиническая ре-

Таблица 2. Результаты лечения препаратом тримебутин

Признаки	Количество больных			
	к окончанию терапии (n = 96)		через 4 недели после окончания терапии (n = 96)	
	n	%	n	%
Ремиссия	92	95,8	90	93,8
Улучшение	4	4,2	2	2,1
Отсутствие эффекта	0	0	–	–
Рецидив	0	0	4	4,2

миссия заболевания имела место у 95,8 % и 93,8 %, улучшение – у 4,2 % и 2,1 %, к окончанию терапии и через 4 недели после прекращения лечения соответственно. Рецидивы заболевания имели место у 4,2 % больных, перенесших холецистэктомию (табл. 2).

Таким образом, курсовая терапия препаратом тримебутин оказалась высокоэффективной в купировании и профилактике рецидива абдоминального болевого синдрома билиарного типа, при этом положительный эффект сохранялся и в течение 4 недель после ее прекращения.

Препарат хорошо переносился пациентами, нежелательных явлений и побочных эффектов зарегистрировано не было, так же, как и патологических изменений в клиническом анализе крови и мочи, а также в биохимических показателях.

Обсуждение

При проведении данного исследования была изучена эффективность применения тримебутина у больных ФРЖП и ФРСО билиарного типа. Было установлено, что у наблюдаемых пациентов наряду с типичными абдоминальными болями билиарного типа, свойственными функциональным расстройствам билиарного тракта [2], у 58,3 % пациентов были выявлены эпигастральные боли не билиарного типа и у 87,5 % – диспепсические кишечные расстройства. Для уточнения механизмов их развития нами изучена моторная функция ДПК и состояние тонкокишечной микрофлоры. При анализе резуль-

татов рентгенологического исследования было установлено, что у пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта преобладала гипомоторная дискинезия ДПК (66,7 %) как с наличием ФРЖП (53,8 %), так и при ФРСО (61,3 %). Замедление кишечной моторики, как известно, является одним из ведущих факторов риска развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке [12], что было подтверждено и результатами собственных исследований. Так, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке был выявлен у 69,8 % включенных в исследование пациентов с наличием преимущественно гипомоторной дискинезии ДПК.

Основная роль в терапии функциональных расстройств билиарной системы, развитие которых связано с повышением тонуса сфинктеров ЖП и большого дуоденального сосочка, принадлежит спазмолитическим средствам. В то же время наличие гипомоторной дискинезии ДПК лимитирует их прием. В данной ситуации использование эукинетики тримебутина, который нормализует моторику желудочно-кишечного тракта независимо от ее исходного уровня, патогенетически обосновано. Тримебутин, являясь агонистом периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов, модулирует высвобождение желудочно-кишечных пептидов, таких как мотилин, вазоактивный кишечный пептид, гастрин и глюкагон. В связи с тем, что опиатные рецепторы обнаруживаются в центральной нервной системе, в периферических нервных окончаниях, межмышечном нервном

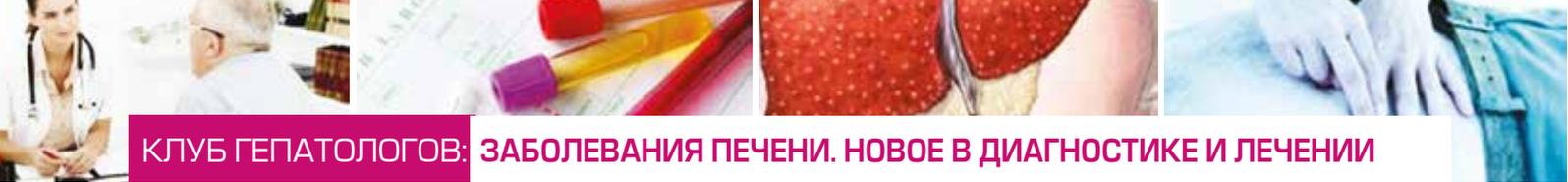
сплетении, а также в клетках гладких мышц, следует предполагать, что они участвуют в регуляции моторики всех отделов пищеварительного тракта. Проведенные в конце 1970-х и начале 1980-х гг. многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что тримебутин ускоряет эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III мигрирующего моторного комплекса в кишечнике и модулирует сократительную способность толстой кишки, а также снижает висцеральную чувствительность кишечника и обладает местным обезболивающим действием [13]. В клинической практике тримебутин оказался эффективным как в купировании болевого синдрома у больных синдромом раздраженного кишечника [9, 14], что свидетельствует

о его спазмолитическом эффекте, так и в разрешении кишечной непроходимости после оперативных вмешательств и идиопатической псевдообструкции, в том числе и у детей [10], что обусловлено прокинетическим действием препарата. Следовательно, тримебутин является модулятором моторики желудочно-кишечного тракта, что подтверждается также и результатами собственных исследований. Так, к окончанию месячного курса терапии у 95,8 % и у 76,8 % пациентов купировались абдоминальные боли билиарного и не билиарного типа соответственно и у 72,2 % – диспепсические расстройства, связанные с дуоденальной гипертензией. При этом эффективность терапии существенно не различалась от исходного типа моторных нарушений ЖП и/или ДПК.

Таким образом, курсовая терапия препаратом тримебутин приводила к нормализации тонуса сфинктеров билиарной системы, моторики ДПК и ЖП у пациентов с функциональными нарушениями билиарного тракта независимо от исходного состояния моторной функции. К окончанию четырехнедельной терапии у 95,8 % больных была достигнута клиническая ремиссия заболевания, которая сохранялась у 93,8 % из них в течение месяца после отмены препарата. Препарат хорошо переносился больными, не оказывал побочных эффектов и не влиял на показатели клинического и биохимического анализа крови, что свидетельствует о его безопасности и позволяет рекомендовать для лечения пациентов функциональными расстройствами ЖП и сфинктера Одди.

Список литературы:

1. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышов А.Л. и др. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. М.: Издательство АдамантЪ, 2011. 712 с.
2. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1377–1390.
3. Лоранская И.Д., Вишневская В.В. Изучение моторной функции желчевыделительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // *Русский медицинский журнал*. 2005. Том 7, № 1. С. 2–7.
4. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией (диагностика, лечение) // *Практикующий врач*. 2000. № 17. С. 26–30.
5. Romero Y., Johnson L., Thistle G.L., Longstreth G.F. et al. Questionnaire for the Assessment of Biliary Symptoms // *Am. J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. P. 1042–1051.
6. Мишушкин О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы). М., 2002. 20 с.
7. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2002. № 1. С. 1–4.
8. Самсонов А.А., Никушина И.Н., Павлеева Е.Е. Диагностика и терапия функциональных расстройств билиарного тракта // *Фарматека*. 2013. № 6. С. 98–105.
9. Lee S.W., Kirn I.S., Song J.H. et al. Clinical trial of polybutine (trimebutine maleate) in patients with irritable colon syndrome // *N. Med. J. (Seoul)*. 1981. Vol. 24. P. 52–59.
10. Akhoue Y., Chaussade S., Guerre J. et al. Manometrie de l'intestin grele dans le diagnostic des maladies motrices de l'intestin grele: interet d'une stimulation pharmacologique par la trimebutine. (Abstract) // *Gastroenterol. Clin. Bio*. 1990. Vol. 14. P. A10.
11. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутин в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей // *Consilium medicum*. 2008. № 8. С. 52–57.
12. Toskes P.P., Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome // *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 2003. Vol. 2. P. 1523–1548.
13. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res*. 1997. Vol. 25 (5). P. 225–246.
14. Ghidini O., Saponati G., Intrieri L. Single drug treatment for irritable colon: rociverine versus trimebutine maleate // *Curr. Ther. Res*. 1986. Vol. 39. P. 541–548.



DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10

Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе

В.В. Цуканов¹, А.В. Васютин¹, Ю.Л. Тонких¹, Е.В. Онучина², И.Л. Петрунько², О.С. Ржавичева³, А.В. Гилюк³, Е.В. Белобородова⁴, О.Г. Беззаботнова⁵, И.И. Барон⁶, Е.А. Платонова⁵

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

³НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД», г. Красноярск

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

⁵МО КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5»

⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Цель обзора: анализ современных данных о характере распространенности, факторах риска и смертности от заболеваний печени в различных странах мира.

Основные положения. Бремя заболеваний печени в современном мире является значительным и имеет тенденцию к увеличению. К ведущим факторам риска заболеваний печени относят злоупотребление алкоголем, вирусы гепатитов В и С, ожирение и сахарный диабет. В Европе показатель гепатологической смертности значительно варьирует в различных регионах и колеблется около 15–20 на 100 000 населения. В России патология печени занимает ведущее место в структуре причин гастроэнтерологической смертности.

Заключение. Можно предполагать, что заболевания печени в обозримом будущем останутся значимой клинической проблемой. В связи с этим необходима активизация усилий по разработке методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии. Целесообразно увеличить число нозологических единиц, характеризующих заболевание печени, при сборе статистического материала. Качество диспансерного наблюдения за пациентами с циррозом печени не всегда является оптимальным и нуждается в улучшении.

Ключевые слова: заболевания печени, факторы риска, цирроз печени, смертность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Ржавичева О.С., Гилюк А.В., Белобородова Е.В., Беззаботнова О.Г., Барон И.И., Платонова Е.А. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе//Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10

The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District

V.V. Tsukanov¹, A.V. Vasyutin¹, Yu.L. Tonkikh¹, E.V. Onuchina², I.L. Petrunko², O.S. Rzhavicheva³, A.V. Gilyuk³, E.V. Beloborodova⁴, O.G. Bezzabotnova⁵, I.I. Baron⁶, E.A. Platonova⁵

¹Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”;

²Irkutsk State Medical Advanced Training Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Public Health of Russia;

³Railway Clinical Hospital, Krasnoyarsk Railway Station of RZhD JSC;

⁴Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia;

⁵Krasnoyarsk Interdistrict Outpatient Clinic No. 5;

⁶Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Public Health of Russia;

Objective of the Review: To analyse the available information about the incidence, risk factors and mortality caused by hepatic pathologies in various countries.



Key Points: The burden of hepatic pathologies in the modern world is significant and tends to be higher. The main risk factors for hepatic conditions are alcohol abuse, hepatitis B and C virus, obesity, and diabetes mellitus. In Europe, mortality caused by hepatic pathologies varies greatly at the rate of 15–20 per 100,000 people. In Russia, hepatic pathologies are the leading cause of gastroenterological mortality.

Conclusion: It can be assumed that in the near future hepatic conditions will be a real clinical concern. Therefore, it is necessary to activate the efforts to develop methods for diagnostics, treatment and prevention of this pathology. It is advisable to increase the number of clinical entities characterizing hepatic pathologies when collecting statistical materials. The quality of follow-up monitoring of patients with liver cirrhosis is not always optimal and needs to be improved.

Keywords: *hepatic diseases, risk factors, liver cirrhosis, mortality.* The authors declare that they do not have any conflict of interests. For reference: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Onuchina E.V., Petrunko I.L., Rzhavicheva O.S., Gilyuk A.V., Beloborodova E.V., Bezzabotnova O.G., Baron I.I., Platonova E.A. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10.

В настоящее время активно изучаются эпидемиологические и профилактические аспекты патологии органов пищеварения [1, 2]. Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения. Ежегодно в мире от цирроза печени (ЦП) умирает более 1 млн человек, от рака печени – 788 000 человек [3]. Самая высокая смертность от ЦП наблюдается в Молдавии, Египте и Монголии.

В России, Великобритании и Центральной Азии этот показатель возрастает в последние годы [4]. Цель данной публикации – анализ современных сведений о характере распространенности, факторах риска и смертности от заболеваний печени в различных странах мира.

Наиболее квалифицированная информация о бремени заболеваний печени собрана в Европе. Авторы современного анализа отмечают наличие выраженных региональных различий распространенности (рис. 1) и смертности (рис. 2) от заболеваний печени [5]. В ряде стран

южной и западной Европы определяется тенденция к снижению гепатологической смертности (Франция, Германия, Италия, Испания и др.), в некоторых государствах восточной Европы эти показатели возрастают (Болгария, Румыния, страны Прибалтики и др.), в третьей группе стран индикаторы остаются стабильными (Нидерланды, Польша, скандинавские страны и др.) [5].

Мы приводим наш материал из отчетов о гепатологической смертности населения различных регионов Сибири (табл. 1). Сопоставление европейских и отечественных данных показывает, что показатели гепатологической смертности в Сибирском федеральном округе неблагоприятны. Следует заметить, что ни в европейском [5], ни в мировом анализе [3] Европа (и Россия) не относятся к регионам с самой высокой гепатологической смертностью (табл. 2), поэтому, по всей видимости, нам не следует спешить с выводами, а необходимо

обратить внимание на совершенствование сбора и анализа статистических материалов.

Ведущими факторами риска заболеваний печени принято считать злоупотребление алкоголем, вирусы гепатитов В и С, ожирение и СД. С нашей точки зрения мощным фактором риска патологии печени на территории Сибири является описторхоз.

Европейские страны характеризуются наиболее значительным количеством потребляемого алкоголя на душу населения и наибольшим числом, в сравнении с другими регионами мира, лиц с алкогольной зависимостью (табл. 3). Алкогольная интоксикация – хорошо документированный этиологический фактор, влияющий на гепатологическую смертность (рис. 3) [5]. В России употребление алкоголя принадлежит к ведущим причинам ЦП [6]. В связи с этим пристальное внимание сейчас уделяется алкогольной болезни печени (АБП). В 2018 г. опубликованы новые реко-

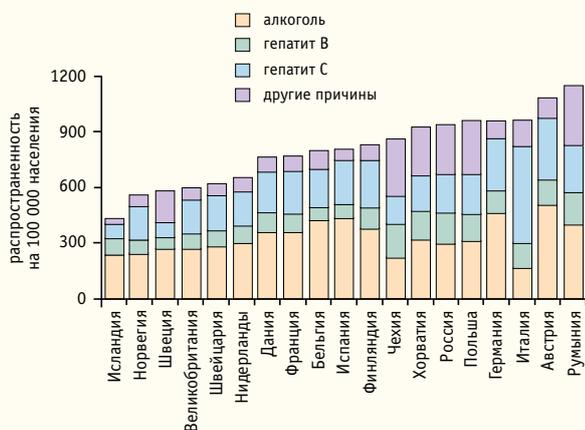


Рисунок 1. Распространенность заболеваний печени в Европе в зависимости от этиологии [5]

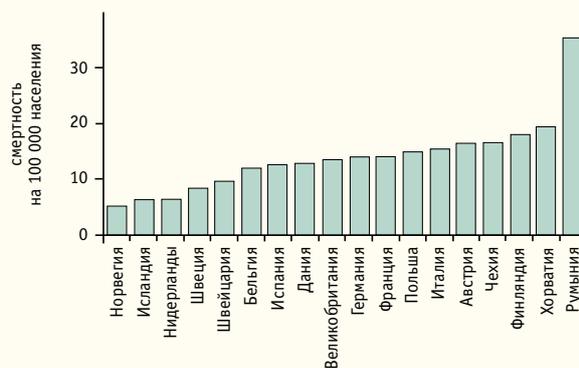


Рисунок 2. Смертность от заболеваний печени в Европе [5]

мендации Американской коллегии гастроэнтерологии по ведению пациентов с АБП [7]. В 2017 г. аналогичные рекомендации были выпущены Российским обществом по изучению печени [8].

Американский гайдлайн указывает на целесообразность изучения количества употребляемого алкоголя у пациентов с ожирением

или хроническим вирусным гепатитом С. Североамериканские коллеги полагают, что больные с АБП должны отказаться от табакокурения. Мужчины, которые употребляют больше трех дринок этанола в день (1 дринок равен 14 г чистого этанола), и женщины, потребляющие больше двух дринок в сутки в течение 5 лет и более,

должны быть предупреждены о высокой вероятности развития у них АБП [9].

Американские и российские рекомендации обращают внимание на эффективность использования опросника AUDIT для определения количества употребляемого алкоголя [7, 8]. Клинический диагноз алкогольного гепатита, как правило, устанавливается на основании быстрого развития желтухи и других печеночных симптомов, сопровождающихся повышением содержания билирубина и трансаминаз в сыворотке крови и документированным хроническим злоупотреблением алкоголем в течение 8 недель перед возникновением симптомов заболевания [10].

Принципиально важной задачей лечения пациентов с АБП является достижение полной абстиненции, без которой невозможно эффективное ведение больных [11]. Диагностика тяжелого течения алкогольного гепатита проводится у пациентов с индексом Maddrey's выше 32 или индексом MELD выше 20 [12]. При отсутствии противопоказаний у таких больных возможно назначение кортикостероидов [13, 14], ответ на которые оценивается при помощи шкалы Lille на 7-й день [7]. Большое значение для ведения пациентов с алкогольным гепатитом имеют нутритивная поддержка, дезинтоксикационная терапия и применение антиоксидантов [15]. На различных стадиях лечения пациентов с АБП возможно использование препаратов с цитопротективной активностью: адеметионина и эссенциальных фосфолипидов [8].

Эпидемия ожирения, охватывшая весь мир, наряду с ростом частоты СД 2 типа, привели к тому, что распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) колеблется в разных регионах мира около 20–25 % [16]. Распространенность ожирения варьирует в различных странах Европы от 15 % до 20 %, а СД – от 2 % до 7 % [5]. К сожалению, существующие в настоящее время тренды позволяют предполагать дальнейшее возрастание частоты ожире-

Таблица 1. Показатели гастроэнтерологической и гепатологической смертности в Сибирском федеральном округе в 2016 г. на 100 000 населения

Регионы	Гастроэнтерологическая смертность (включая гепатологическую смертность)	Гепатологическая смертность
Томская область	86,9	29,4
Забайкальский край	60,1	37,2
Республика Хакасия	67,9	30,5
Кемеровская область	74,3	32,1
Иркутская область	62,1	25,5
Республика Бурятия	68,2	44,0
Алтайский край	61,6	27,4
Красноярский край	83,2	36,5

Таблица 2. Смертность от заболеваний печени в мире [3]

Регионы	Смертность на 100 000 населения
Мир в целом	15,8
Восточная Азия и Тихоокеанский регион	14,4
Европа и Центральная Азия	12,7
Латинская Америка и Карибский бассейн	15,6
Ближний Восток и Северная Африка	18,2
Северная Америка	14,0
Южная Азия	18,0
Африка южнее Сахары	17,9

Таблица 3 Характеристика употребления алкоголя в мире (2010) [3]

Регионы	Употребление на душу населения, л	Распространенность алкогольной зависимости, %
Африка	6,0	1,4
Америка	8,4	3,4
Юго-Восточная Азия	3,5	1,7
Европа	10,9	4,0
Восточное Средиземноморье	0,7	0,2
Западная часть Тихоокеанского региона	6,8	2,3
Глобально (по данным Всемирной организации здравоохранения)	6,2	2,9

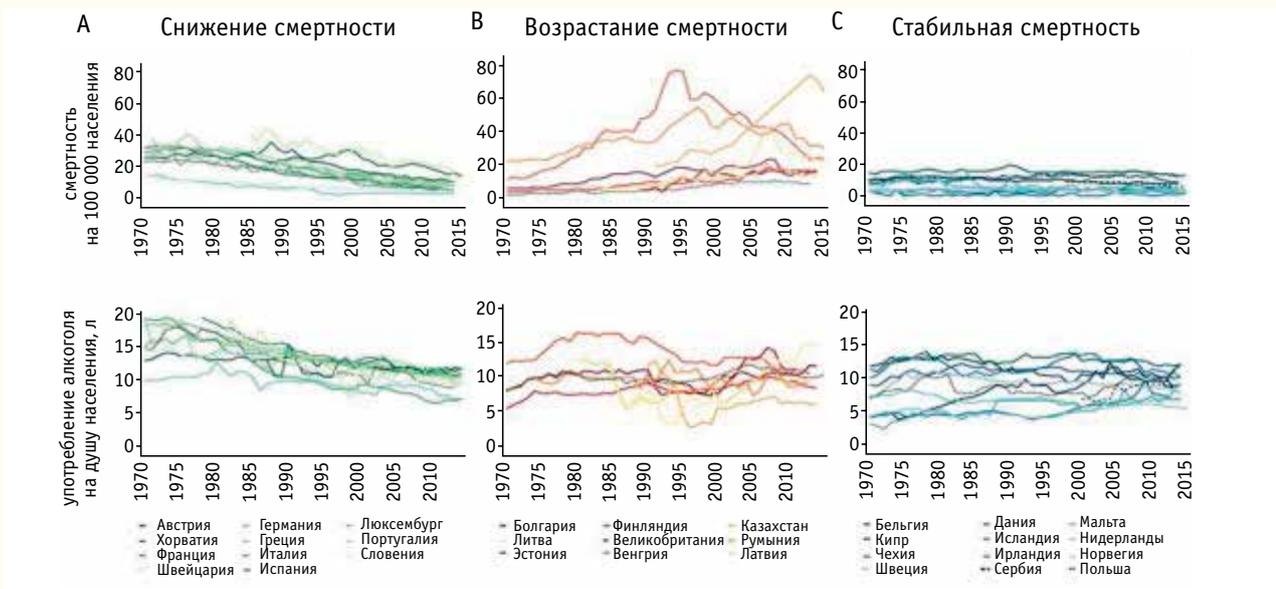


Рисунок 3. Динамика смертности от цирроза печени и употребление алкоголя в Европе [5]

ния и СД 2 типа, а следовательно – НАЖБП [17].

Нами осуществлен пилотный проект для изучения некоторых характеристик пациентов с ЦП в Иркутске, Красноярске и Томске. В Иркутске были проанализированы медицинские документы 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин, средний возраст – 52,9 года), умерших от ЦП. В Красноярске мы изучили медицинские документы 41 больного (14 мужчин и 27 женщин, средний возраст – 55,9 года), в Томске – 21 пациента (13 мужчин и 8 женщин, средний возраст – 56,9 года). С учетом однотипности данных из Красноярска и Томска мы объединили эту информацию.

В Иркутске у 82,6 % умерших от ЦП обнаруживалась его алкогольная этиология. Другими причинами ЦП в Иркутске были вирусный гепатит В (6,9 %), вирусный гепатит С (10,3 %), НАЖБП (6,9 %), первичный билиарный цирроз (3,4 %), у 13,8 % пациентов определялась смешанная этиология. Этиологическая структура ЦП в Красноярске и Томске отличалась от данных по Иркутску. Алкогольная этиология регистрировалась только у 25,8 % больных (ОШ = 0,08; 95 %-ный ДИ: 0,03–0,24; $p < 0,001$). Вирусный гепатит С диагностировался в Красноярске и Томске у 37,1% пациентов, что в 3,6 раза превышало показатель Иркутска (ОШ = 4,5; 95 %-ный

ДИ: 1,32– 15,35; $p = 0,02$). В Иркутске 6 больных, у которых причиной смерти обозначен ЦП, были в возрасте до 25 лет. При жизни у них диагноз ЦП никогда не устанавливался. Они не находились на диспансерном учете по ЦП, что позволяет усомниться в правильности определения причины смерти у этих людей.

Уровень диагностики ЦП во всех регионах не был оптимальным. Эластометрия печени выполнялась только у 17,2 % больных в Иркутске и у 24,2 % в Красноярске и Томске. С помощью биопсии диагностировали ЦП у 6,9 % пациентов в Иркутске и у 6,4 % в Красноярске и Томске.

В Иркутске у 9 (31 %) человек стадия ЦП по Чайлд – Пью не была установлена, у остальных умерших диагностирована стадия С. В Красноярске и Томске у 12,9 % пациентов определена стадия А, у 56,5 % больных – стадия В и у 30,6 % – стадия С, то есть во всех регионах доля лиц с ЦП со стадией А по Чайлд – Пью была минимальной, что затрудняло организацию эффективной диспансеризации.

Под диспансерным наблюдением находились 36,3 % пациентов с ЦП в Иркутске и 67,7 % больных в Красноярске и Томске. Количество госпитализаций в год на человека с ЦП равнялось 1,1 в Иркутске и 2,4 в Красноярске и Томске. В боль-

шинстве случаев во всех регионах диагноз ЦП был правильно сформулирован только у прошедших стационарное обследование и лечение. В амбулаторных картах нередко отсутствовала информация о проводимой терапии заболевания печени.

Пациенты с ЦП в Красноярске и Томске имели следующие синдромы: асцит (56,5 %), энцефалопатию (64,5 %), варикозно-расширенные вены пищевода (72,3 %), кровотечение (22,3 %). Среди причин смерти у больных ЦП в Иркутске чаще всего выделялись кровотечения из вен пищевода (58,5 %) и печеночная кома (34,5 %). У 6,9 % человек причина смерти не была установлена.

Заключение

Бремя заболеваний печени в современном мире является значительным и имеет тенденцию к увеличению. В России патология печени занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. Это становится основанием для более внимательного отношения к данной проблеме. Целесообразно увеличить число нозологических единиц, характеризующих заболевание печени, при сборе статистического материала. Качество диспансерного наблюдения за пациентами с циррозом печени не всегда оптимально и нуждается в улучшении.

Список литературы:

1. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Самсонов А.А., Васютин А.В., Никушкина И.Н. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека. 2011; 12: 12–15. [Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V., Samsonov A.A., Vasyutin A.V., Nikushkina I.N. Rasprostranennost', patogenez i printsipy lecheniya nealkogo'noi zhirovoi bolezni pecheni. Farmateka. 2011; 12: 12–15. (in Russian)]
2. Цуканов В.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. Терапевт. архив. 2014; 8: 124–7. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V., Butorin N.N., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. i dr. Rol' eradikatsii *Helicobacter pylori* v profilaktike raka zheludka. Terapevt. arkhiv. 2014; 8: 124–7. (in Russian)]
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. J. Hepatol. 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
4. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrzaz S., Lozano R., Mokdad A.H., Stanaway J. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 2014; 12: 145. DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y
5. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L. et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J. Hepatol. 2018; 69(3): 718–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
6. Цуканов В.В., Краснова М.В., Амельчугова О.С. Клинико-морфологическая характеристика портальной гастропатии у больных циррозом печени. Терапевт. архив. 2010; 2: 34–7. [Tsukanov V.V., Krasnova M.V., Amel'chugova O.S. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika portal'noi gastropatii u bol'nykh tsirrozmom pecheni. Terapevt. arkhiv. 2010; 2: 34–7. (in Russian)]
7. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: alcoholic liver disease. Am. J. Gastroenterol. 2018; 113(2): 175–94. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(6): 20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lun'kov V.D., Zharkova M.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po vedeniyu vzroslykh patsientov s alkogo'noi boleznyu pecheni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27(6): 20–40. (in Russian)]
9. Askgaard G., Grønbaek M., Kjær M.S., Tjønneland A., Tolstrup J.S. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. J. Hepatol. 2015; 62(5): 1061–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.005
10. Lucey M.R., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis. N. Engl. J. Med. 2009; 360(26): 2758–69. DOI: 10.1056/NEJMra0805786
11. Leggio L., Lee M.R. Treatment of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease. Am. J. Med. 2017; 130(2): 124–34. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.004
12. Gholam P.M. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. Clin. Liver Dis. 2016; 20(3): 491–7. DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.007
13. Thursz M.R., Forrest E.H., Ryder S.; STOPAH investigators. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N. Engl. J. Med. 2015; 373(3): 282–3. DOI: 10.1056/NEJMc1506342
14. Mathurin P., O'Grady J., Carithers R.L., Phillips M., Louvet A., Mendenhall C.L. et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut. 2011; 60(2): 255–60. DOI: 10.1136/gut.2010.224097
15. Mathurin P., Hadengue A., Bataller R., Addolorato G., Burra P., Burt A. et al. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J. Hepatol. 2012; 57(2): 399–420. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.004
16. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2018. DOI: 10.1002/hep.30251 [Epub. ahead of print]
17. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. J. Hepatol. 2018. PII: S0168-8278(18)32517-0. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033 [Epub. ahead of print]

Информация об авторах:

Беззаботнова Ольга Григорьевна – заместитель главного врача по медицинской части МО КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5». E-mail: priemkrasmp5@mail.ru

Белобородова Екатерина Витальевна – профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. E-mail: belobekaterina@yandex.ru

Васютин Александр Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. E-mail: alexander@kraslan.ru

Гилюк Анастасия Владимировна – врач гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД». E-mail: an.giluck2016@yandex.ru

Онучина Елена Владимировна – профессор кафедры терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор. E-mail: alek-a@mail.ru

Петрунько Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской экспертизы ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: petrunkoirina@mail.ru

Платонова Елена Абрамовна – заведующая первым терапевтическим отделением МО КГБУЗ «Красноярская межрайонная поликлиника № 5». E-mail: priemkrasmp5@mail.ru

Ржавичева Ольга Сергеевна – к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница» станции Красноярск ОАО «РЖД». E-mail: iguana90@mail.ru

Тонких Юлия Леонгардовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. E-mail: gastro@impn.ru



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

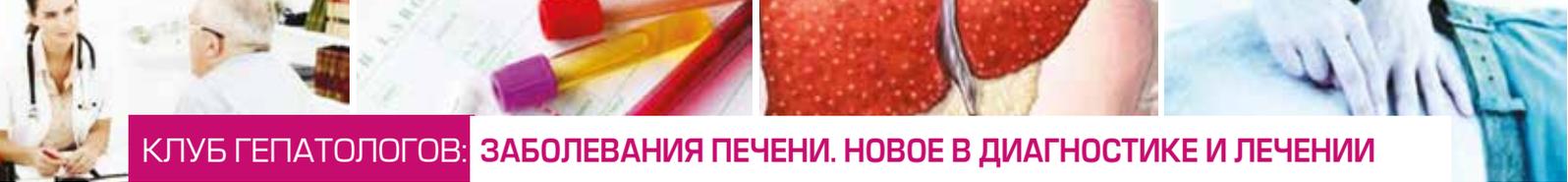
АҚ «Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру Университеті» Алматы қ., Қазақстан

«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 клинико-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 со-



единительной 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 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 препарата явилась

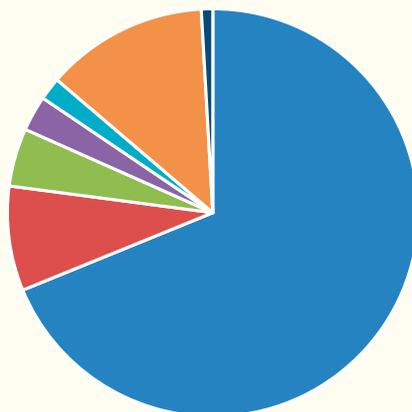


Рисунок 1. Нозологическая структура заболеваний печени

минимальная или слабовыраженная биохимическая активность, которая оценивалась по показателям аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (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), аспаратаминотрансферазы (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 непрямую 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 %).

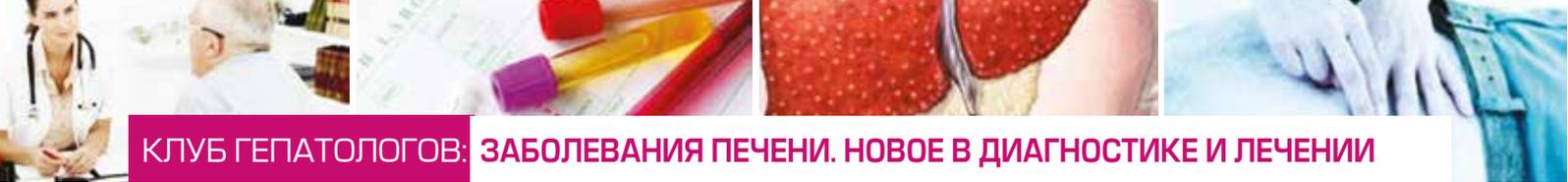
По возрастному составу преобладали пациенты среднего и пожилого возраста. Согласно классификации ВОЗ, среди пациентов были лица молодого (25-44 лет) возраста 13,8 %, среднего (44-60 лет) возраста 34,9 % и пожилого (60-74 лет) возраста 51,3 %.

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 преобладавал 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 %), гиперхоло-



стеринемия наблюдалась у 19 пациентов (17,4 %).

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

По результатам непрямой 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 ультразвукового 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 по-

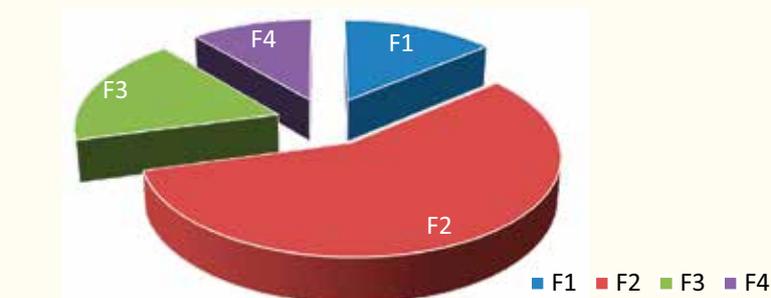


Рисунок 2. Стадии фиброза печени у пациентов с ХДЗП

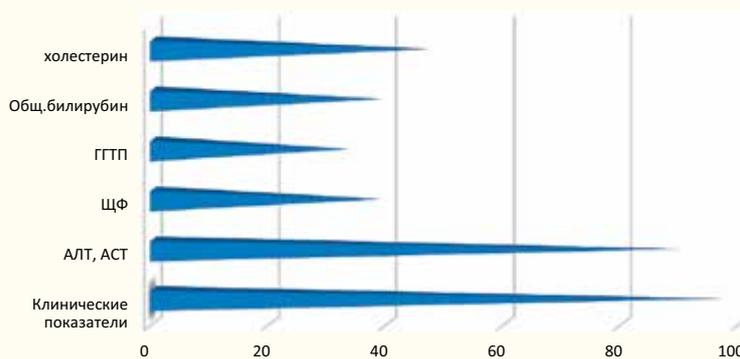


Рисунок 3. Нормализация клинических и лабораторных показателей у пациентов с ХДЗП при применении препарата «Фортификат форте»

ложительная 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 патогенетической 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., Drozdziak 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



Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления



И.Г. Бакулин, Н.В. Шаликиани
Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: представить современные знания о патогенезе алкогольной болезни печени (АБП). **Основные положения.** Выделяют три клинко-морфологические формы (стадии) поражения печени: алкогольный стеатоз, стеатогепатит и цирроз. Алкогольный стеатоз – результат усиления липогенеза путем активации липогенных генов и подавления окисления жирных кислот, где алкоголь – триггерный фактор. Присоединение воспалительного процесса приводит к формированию алкогольного стеатогепатита, важную роль при этом играют продукты метаболизма этанола, эндотоксины, этанолиндуцированная гипоксия, аутофагия и т.д. В формировании фиброза при АБП можно выделить следующие факторы: активацию TLR4-рецепторов бактериальными липополисахаридами, активацию звездчатых клеток ацетальдегидом и «профибротические» эффекты этанола.

В статье обсуждаются также механизмы и условия трансформации алкогольного цирроза печени в гепатоцеллюлярную карциному.

Заключение. В формировании АБП, помимо этанола, играют роль генетические, иммунные и эпигенетические факторы. Влияние последних требует уточнения.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз, алкогольный цирроз печени, звездчатые клетки.

Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: Current Insights

I.G. Bakulin, N.V. Shalikian

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Objective of the Review: To take a look at current insights into the pathogenesis of alcoholic liver disease (ALD).

Key Points: Based on the clinical and morphological features, the following three forms (stages) of liver damage can be identified: alcoholic steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. Alcoholic steatosis is triggered by alcohol and results from enhanced lipogenesis caused by the activation of lipogenic gene expression and the inhibition of fatty acid oxidation. When inflammation develops, it leads to alcoholic steatohepatitis; ethanol metabolic products, endotoxins, ethanol-induced hypoxia, autophagy and other factors are important contributors. Fibrosis related to ALD is mediated by the activation of TLR4 receptors that is induced by bacterial lipopolysaccharides, the activation of hepatic stellate cells caused by acetaldehyde and the “profibrotic” effects of ethanol.

The authors also discuss the mechanisms and conditions required for the transformation of alcoholic liver cirrhosis into hepatocellular carcinoma.

Conclusion: In addition to ethanol, there are a number of other factors that contribute to the development of ALD, such as genetic, immune and epigenetic factors. The role of epigenetic factors should be further clarified.

Keywords: alcoholic liver disease, hepatic steatosis, steatohepatitis, fibrosis, alcoholic liver cirrhosis, stellate cells.

Алкогольная болезнь печени (АБП) является наиболее распространенным видом поражения печени и известна с древних времен. Предполагают, что «ферментированные» напитки – предшественники алкогольных напитков в современном понимании – существовали еще 10 тыс. лет до н.э. Алкоголь до сегодняшнего дня остается одной из ведущих причин заболеваний печени во всем мире.

По данным ВОЗ, он является этиологическим фактором 60 заболеваний и играет роль в патогенезе 200 заболеваний. Выделяют три клинко-морфологические формы АБП – алкогольный стеатоз, стеатогепатит и цирроз печени. Количество потребляемого этанола выступает решающим фактором развития АБП, но оно не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. У подавляющего большинства пациен-

тов, злоупотребляющих алкоголем, развивается алкогольный стеатоз печени, у 10–35 % – алкогольный стеатогепатит (АСГ), и только у 8–20 % заболевание прогрессирует в цирроз печени. Считается, что 40–80 г этанола в день для мужчин и 20–40 г для женщин, принимаемые в течение 10–12 лет, являются пороговыми дозами, которые с высокой вероятностью приводят к АБП [10].



Патогенез алкогольного поражения печени продолжает изучаться, требуют уточнения разрешающие факторы его прогрессирования. Многие «игроки» патологического процесса сегодня хорошо известны: на развитие и прогрессирование заболевания, помимо этанола, могут влиять сопутствующие заболевания, пол, социальные и генетические факторы [10]. Однако не до конца ясно, почему у одних пациентов развиваются гепатит и цирроз печени, а у других заболевание остается на стадии стеатоза.

Разрабатываются диагностические и прогностические модели заболевания в зависимости от индивидуальных молекулярно-генетических и метаболических характеристик, а также возможные направления лечения на основе патогенетических подходов.

Общие факторы риска развития алкогольной болезни печени

Наиболее четкой генетической детерминантой развития АБП является женский пол. Точные причины повышенной чувствительности женской популяции к алкоголю неясны, но предполагается, что существенное значение могут иметь особенности фармакокинетики этанола. В частности, у женщин в связи со спецификой распределения жировой ткани, меньшей массой тела и концентрацией воды в организме происходит объемное перераспределение и при равных с мужчинами количествах потребляемого алкоголя концентрация этанола в крови выше. Важную роль играют эстрогены. К эстрогениндуцированным эффектам относятся повышение кишечной проницаемости, порталная эндотоксемия, рост чувствительности клеток Купфера к эндотоксинам за счет увеличения экспрессии рецептора CD14, повышение экспрессии гена ФНО- α [5, 9]. У представительниц женского пола в печени выше экспрессия остеопонтина – матриксцеллюлярного протеина, способствующего инфильтрации печени

нейтрофилами и повышающего риск развития АБП [2].

Ожирение является важным фактором риска, который ускоряет прогрессирование фиброза и развитие цирроза печени при АБП. Синергические эффекты ожирения и длительного приема алкоголя заключаются в формировании ответной реакции эндоплазматического ретикулаума на клеточной стресс, активации макрофагов 1-го типа и резистентности адипонектина [18].

Вирусный гепатит С ухудшает прогноз заболевания при АБП. Доказано, что алкоголь не только усиливает экспрессию вирусного генома на уровне матриксной РНК, но и активирует ядерный фактор (nF- κ B) и эндогенные опиоидные рецепторы, что может служить дополнительным фактором экспрессии HCV. Комбинация токсических эффектов HCV, алкоголя и активированных ими противовоспалительных цитокинов приводит к ускоренному некрозу гепатоцитов [23]. Данные о взаимодействии HCV и алкоголя противоречивы.

Дефицит питательных веществ играет роль как в развитии, так и в прогрессировании АБП. Мальнутриция у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, объясняется заменой «питательных» калорий пищевых продуктов «пустыми» калориями этанола. К мальнутриции приводят также нарушение пищеварения и липидного обмена, усиление катаболизма соматических и висцеральных белков. Белково-энергетическая недостаточность повышает окислительный стресс путем истощения антиоксидантной системы (глутатиона, витаминов А, Е и С). Кроме того, пациенты с АБП страдают дефицитом фолиевой кислоты, тиамина и пиридоксина, повышающим вероятность развития анемии. Таким образом, с одной стороны, мальнутриция является фактором риска быстрого прогрессирования АБП, а с другой стороны, алкоголь приводит к белковому истощению, ухудшая прогноз заболевания [11]. Следует отметить метионин, который является незаменимой аминокислотой

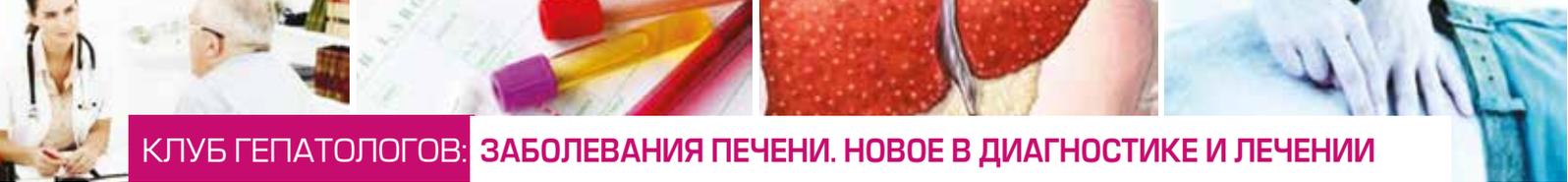
и дефицит которого может приводить к развитию стеатоза печени, а в дальнейшем – к прогрессированию собственно АБП. В настоящее время известно, что метионин участвует в восстановлении запасов внутриклеточного антиоксиданта глутатиона, являясь его предшественником, это крайне важно при преобладании окислительных реакций в организме. В условиях окислительного стресса при АБП потребность в эндогенных антиоксидантах резко возрастает, что может быть обоснованием для мероприятий по компенсации дефицита метионина в организме при алкогольных поражениях печени.

Какова роль метионина в организме и какими могут быть пути его восполнения? Метильная группа в метионине химически активна, и более 50 метаболических реакций требуют ее переноса от s-аденозилметионина (адеметионина) на такие субстраты, как нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Метаболизм метионина происходит в основном в печени. Метионин при участии ферментов превращается в адеметионин, но последний в дальнейшем потребляется как субстрат в различных реакциях через последовательное образование s-аденозилгомоцистеина, гомоцистеина и вновь метионина – формируется так называемый цикл адеметионина.

Следует предположить, что при АБП метаболизм метионина нарушается: оказывается нарушенным весь цикл адеметионина, снижаются активность и эффективность всех метаболических реакций в печени, протекающих с участием метильной группы. Поэтому уже на ранних стадиях АБП крайне важным является нутритивное обеспечение метаболизма метионина.

Генетические факторы риска развития алкогольной болезни печени

Гены, которые кодируют ферменты, метаболизирующие этанол и ацетальдегид, влияют на предрасположенность к алкогольной



зависимости и развитию АБП. В частности, это гены алкогольдегидрогеназы (АДГ), альдегиддегидрогеназы и СуР2е1 (СуР – цитохром Р450; 2 – семейство 2; е – подсемейство е; 1 – изоформа 1). Предполагается, что генотипы, программирующие функционально менее активные ферменты, приводят к уменьшению образования ацетальдегида, способствуют расщеплению этанола через СуР2е1 и другие неокислительные пути; это может увеличить риск развития АБП. Полиморфизм гена АДГ повышает чувствительность к алкоголю в определенных популяциях, например в ряде азиатских этносов, у женщин. В этом случае АБП развивается при значительно более низких дозах алкоголя. Полиморфизм гена СуР2е1 (аллеля С2) существенно различается между популяциями, в том числе у пациентов с АБП. Алкоголь активирует СуР2е1, и индивиды с аллелем С2 способны активнее метаболизировать алкоголь, вследствие этого увеличивается образование свободных радикалов, усиливается перекисное окисление липидов, что способствует развитию жирового гепатоза.

Доказана корреляция между уровнем эндотоксемии и степенью алкогольиндуцированного поражения печени [10]. Хроническое потребление алкоголя увеличивает экспрессию CD14 на клетках Купфера и повышает чувствительность этих клеток к эндотоксинам. У носителей Т-аллеля CD14-рецептора увеличен риск развития цирроза печени.

Хронический прием алкоголя также приводит к образованию свободных радикалов, которые не только повреждают ДНК, но и нарушают ее репарацию (в норме эксцизионная репарация ДНК препятствует поражению гепатоцитов) [10].

Эпигенетические эффекты этанола

Эпигенетика изучает наследственные варианты фенотипа и экспрессии генов, обусловленные изменениями некодирующей части

ДНК. Эпигенетические модификации, возникающие под влиянием этанола, включают:

- метилирование ДНК;
- модификацию гистонов;
- изменения на уровне РНК.

Исследования выявили, что этанол влияет на метаболизм метионина и тем самым на метилирование ДНК. Продолжительное метилирование ДНК увеличивает экспрессию генов, регулирующих стресс-ответ эндоплазматического ретикулаума [8].

Этанол и его метаболит ацетат регулируют ацетилирование гистонов в макрофагах, способствуя выработке провоспалительных цитокинов, которые приводят к развитию АСГ. Клетки содержат множество некодирующих РНК, включая компоненты механизма генетической экспрессии. Они не кодируют белки и в большинстве случаев действуют как репрессоры трансляции. МикроРНК участвуют в росте клеток, их дифференциации и апоптозе. В последние годы активно изучается роль микроРНК в патогенезе заболеваний печени, особенно гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Доказано, что алкоголь усиливает экспрессию miR-34a, miR-103, miR-107 и miR-122, принимающих участие в регуляции липидного обмена.

MiR-217, экспрессия которой также меняется под действием алкоголя, способствует развитию стеатоза. Изменения на уровне микроРНК, инициированные этанолом, затрагивают не только гепатоциты, но и другие клетки печени и кишечника. Например, этанол меняет экспрессию miR-135, 199, 132,

155, 212 в синусоидальных эндотелиальных клетках, клетках Купфера, эпителиоцитах кишечника, а эти микроРНК, в свою очередь, способны влиять на экспрессию эндотелина, рецептора эндотелина, ФНО-α, белка zonula occludens 1. Указанные изменения нарушают проницаемость кишечной стенки, активируют иммуновоспалительные процессы и приводят к АБП [8].

Алкогольный стеатоз печени

Стеатоз печени является ранним и наиболее распространенным видом поражения печени в ответ на хроническое потребление этанола и характеризуется накоплением жира (главным образом триглицеридов, фосфолипидов и сложных эфиров холестерина) в гепатоцитах. В настоящее время доказано, что алкогольиндуцированная жировая дистрофия, ранее считавшаяся относительно безвредной, повышает готовность печени к развитию более тяжелой патологии, такой как АСГ, фиброз, цирроз печени и ГЦК. Причины, по которым у части больных происходит прогрессирование от стеатоза к более продвинутой форме заболевания, до конца не ясны.

В патогенезе алкогольиндуцированного стеатоза можно выделить несколько факторов (рис. 1).

Во-первых, под влиянием этанола происходит повышение синтеза триглицеридов и фосфолипидов. Стимуляция липогенеза происходит за счет воздействия на факторы транскрипции, которые стимулируют липогенез и тормозят окисление жирных кислот. Одним из таких

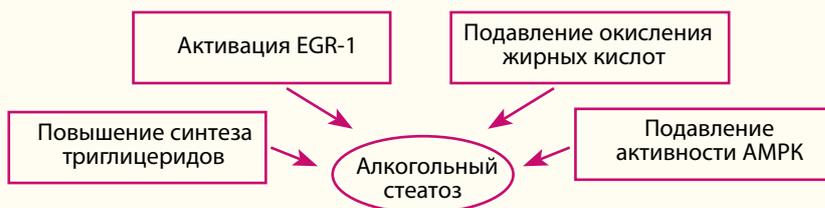


Рисунок 1. Этиопатогенетические факторы алкогольного стеатоза
Примечание. AMPK – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase); EGR-1 – фактор транскрипции (early growth response)



факторов является белок sReBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), активирующий липогенные гены. Продукт метаболизма алкоголя ацетальдегид способствует транскрипции гена SREB-1c либо непосредственно, либо опосредованно – через аденозин и каннабиноиды. В результате повышается уровень липогенных энзимов. Таким образом, этанол преобразует печень из «жиросжигающего» в «жиронакопляющий» орган.

Во-вторых, этанол подавляет окисление жирных кислот в гепатоцитах, главным образом путем инактивации рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR- α) и вовлеченных в регуляцию транспортировки и окисления жирных кислот. Следует отметить, что этанолиндукцированное подавление окисления жирных кислот – обратимый процесс: в экспериментальных исследованиях, в которых крысам одновременно давали этанол и агонисты PPAR- α , индукция PPAR- α , ускорявшая окисление жирных кислот, одновременно предотвращала жировую инфильтрацию печени. Эти данные подчеркивают важность окисления жирных кислот в элиминации стеатоза и подчеркивают терапевтический потенциал агонистов PPAR- α .

Под влиянием этанола происходит также подавление активности аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (англ. сокращение – AmPK). Этот фермент участвует в регуляции липидного обмена в печени: активирует АТФ-генерирующие катаболические пути, такие как окисление жирных кислот и гликолиз, и блокирует этанолиндукцированную активацию sReB-1c (активатора липогенных генов). Под влиянием этанола у мышей наблюдается снижение уровня AmPK в печени и повышается активность ацетил-КоА-карбоксилазы – фермента, участвующего в синтезе жирных кислот [4]. Эти данные открывают возможность использования метформина (активатора AmPK) в целях предотвращения и/или реверсии жировой дистрофии при АБП.

Еще одним важным «игроком» в алкогольиндуцированном стеатозе является фактор транскрипции EGR-1 (early growth response 1). Он активируется под влиянием факторов роста. Некоторые гены, имеющие отношение к алкогольному поражению печени, имеют промоутерные регионы, которые связывают egR-1. Среди этих генов имеются те, которые кодируют тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta – TgF- β), молекулы межклеточной адгезии 1 (intercellular adhesion molecule 1 – ICAm-1), ФНО- α . Особенно примечательно влияние на синтез ФНО- α , который является липогенным цитокином, вызывающим активацию sReBP-1c и повышающим биосинтез липидов. Возможно, одно из убедительных доказательств роли egR-1 в развитии этанолиндукцированного стеатоза представлено M.R. McMullen и соавт., в чьих работах показано, что, в отличие от мышей дикого типа, у которых в ответ на хроническое введение этанола развивается жировая дистрофия печени, egR-1-«нулевые» мыши не демонстрируют ни стеатоза печени, ни повышения уровня ФНО- α в ответ на этанол [4, 15].

Кроме того, алкоголь увеличивает отношение nADH/nAD (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный/окисленный), тем самым нарушая митохондриальное

β -окисление жирных кислот и подавляя глюконеогенез, что также может приводить к стеатозу.

За счет аутофагии происходит устранение липидных капель в гепатоцитах. Долгосрочное потребление алкоголя снижает аутофагию (см. ниже). Тем не менее исследования показали, что кратковременное воздействие этанола может активизировать аутофагию путем создания активных форм кислорода, при этом острая этанолиндукцированная аутофагия может иметь компенсаторное значение, предотвращая развитие стеатоза на ранних стадиях АБП [3].

При АБП стеатоз, как правило, бывает макровезикулярным или смешанным микро- и макровезикулярным (рис. 2).

Накопление жира начинается в центрлобулярной зоне 3 и прогрессирует к перипортальной зоне 1. Сначала жир накапливается в виде мелких капелек, потом они сливаются, образуя более крупные капли, вытесняющие ядра к периферии гепатоцита. Синусоиды при этом обычно расширены, в их просветах встречаются единичные нейтрофилы. Признаки воспалительной инфильтрации портальных трактов отсутствуют, а в дольках не удается выявить компактных скоплений воспалительных клеток. В ряде случаев может наблюдаться картина каналикулярного холестаза с образованием желчных тромбов в канальцах [1].

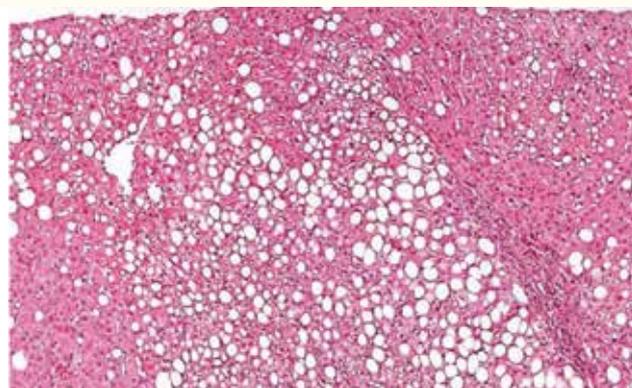
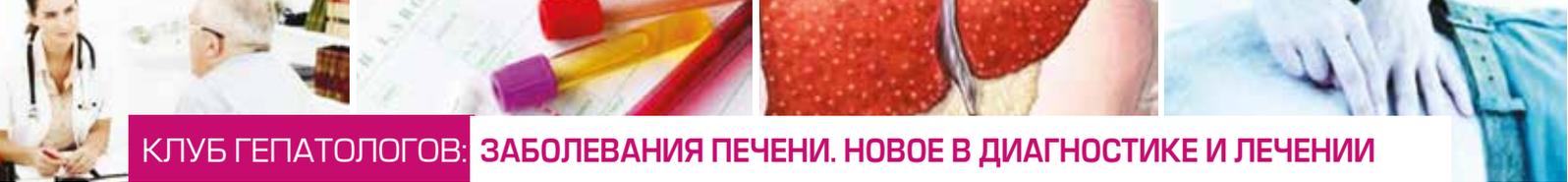


Рисунок 2. Алкогольный стеатоз печени. Крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов во всех зонах ацинуса. Индекс стеатоза – 3. Портальный тракт без воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 120$ (препарат С.Г. Хомерики). Фото авторов



Таким образом, алкогольный стеатоз представляет собой результат нарушения липидного обмена. Основными событиями при этом являются усиление липогенеза путем активации липогенных генов и подавление окисления жирных кислот в печени, и алкоголь выступает в роли их триггерного фактора.

Алкогольный стеатогепатит

АСГ развивается у 10–35 % пациентов, злоупотребляющих алкоголем. В отношении этанолиндукцированной иммуновоспалительной реакции можно выделить несколько этиопатогенетических факторов (рис. 3).

Роль продуктов метаболизма этанола. Этанол метаболизируется в ацетальдегид при участии АДГ в цитозоле, цитохрома Р450 в микросоме и каталазы в пероксисоме. В процессе метаболизма этанола генерируются активные формы кислорода, вызывающие перекисное окисление липидов, истощение митохондриального глутатиона и s-аденозилметиониндекарбоксилазы. Все эти процессы в совокупности приводят к повреждению печеночной ткани.

Ацетальдегид наряду с малондальдегидом (продуктом метаболизма липидов) ковалентно связывается с белками на мембранах гепатоцитов, в результате образуются белковые комплексы, которые являются потенциальными иммуногенами (неоантигены). Эти неоантигены запускают иммунную реакцию с синтезом антител и/или активацией Т-клеток. Антитела к белковым комплексам находят в сыворотке мышей с алкогольным поражением печени и у «тяжело» пьющих пациентов [13]. Более того, сыворотка крови пациентов с АБП проявляет антителозависимую токсичность к гепатоцитам, подверженным воздействию этанола.

Мононуклеарные Т-клетки периферической крови пациентов с АБП проявляют гораздо большую активность по отношению к комплексу альбумин/малондальдегид по сравнению с Т-клетками «тяжело» пьющих пациентов, но без АБП.

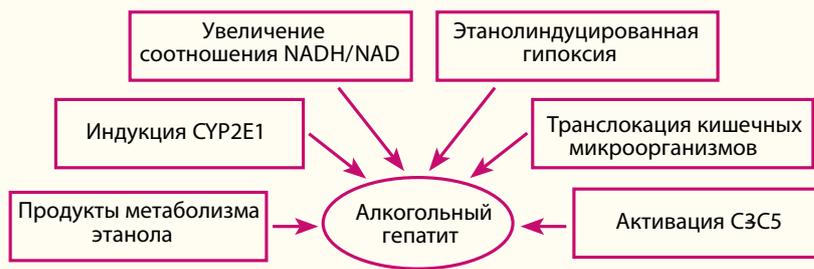


Рисунок 3. Этиопатогенетические факторы алкогольного стеатогепатита
Примечание. NADH/NAD – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный/окисленный.

Ацетальдегид быстро метаболизируется в ацетат с участием альдегиддегидрогеназы в митохондриях. Хотя ацетат не обладает прямой гепатотоксичностью, как полагают, он участвует в регуляции воспалительных реакций у пациентов с АСГ путем усиления экспрессии провоспалительных цитокинов в макрофагах [13].

Соотношение NADH/NAD. Увеличение соотношения nADH/nAD не только приводит к стеатозу, нарушая митохондриальное β-окисление жирных кислот, но и является предпосылкой образования свободных радикалов и формирования воспалительного процесса в печени.

В норме реакция nAD→nADH регулируется циклом Кребса. Смещение в сторону nADH, вызванное чрезмерным потреблением алкоголя, нарушает углеводный и липидный обмен, глюконеогенез и в результате активирован кетогенез и синтез жирных кислот. Встраивание nADH в митохондрии приводит к трансферу электронов к молекулам кислорода с образованием активных форм кислорода и окислительному стрессу [10]. Индукция CYP2E1. При чрезмерном потреблении алкоголя происходит ферментативная индукция CyP2e1 – альтернативного пути метаболизма алкоголя. В процессе взаимодействия CyP2e1 и цитохромредуктазы происходит «утечка» электронов респираторной цепи и генерируются свободные радикалы. Синтезируемые в этом каскаде метаболиты могут взаимодействовать с железом (реак-

ция Фентона), образуя еще более мощные гидроксифенил- и перферилирадикалы, которые приводят к необратимым поражениям печени [21]. Этанолопосредованная гипоксия. Метаболизм этанола – «энергетически затратный» процесс, требующий повышенной оксигенации печеночной ткани, особенно центробикулярной части. Печеночный кровоток усиливается, но не настолько, чтобы компенсировать повышенную потребность в кислороде. В результате возникает центробикулярная гипоксия, которая постепенно усиливается из-за этанолопосредованного нарушения печеночного кровоснабжения, в частности внутрипеченочной вазоконстрикции. Алкоголь-индуцированное нарушение перфузии печеночной ткани наглядно продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на крысах, где этанол приводил к дозозависимому увеличению давления в воротной вене как следствию внутрипеченочной вазоконстрикции [7].

Таким образом, гипоксия печеночной ткани является результатом повышения потребности в кислороде, с одной стороны, и уменьшения перфузии печеночной ткани – с другой. Это дозозависимый процесс: после снижения концентрации этанола в крови происходит реперфузия печени, что может стать дополнительным повреждающим фактором [7].

Роль эндотоксинов. Одним из наиболее важных алкоголь-индуцированных процессов, приводящих к активации иммунных механизмов, является эндотоксемия.



В роли эндотоксинов выступают липополисахариды (ЛПС) – части стенок грамотрицательных бактерий. В норме только небольшая часть их всасывается из кишечника и попадает в систему воротной вены. В условиях длительного приема алкоголя происходит более интенсивное высвобождение эндотоксинов.

Какие факторы обуславливают эндотоксемию? Исследования показывают, что этанол приводит к дисбиозу – нарушению гомеостаза кишечной микробиоты [20]. Помимо повышения уровня грамотрицательных бактерий – источника эндотоксинов, происходит нарушение проницаемости кишечной стенки, что является непременным фактором бактериальной транслокации. Ацетальдегид воздействует на белки плотного и адгезивного контакта, нарушение которого увеличивает проницаемость кишечной стенки и приводит к «утечке» бактериальных эндотоксинов. Эндотоксины и эндотоксининдуцированные макрофаги, в свою очередь, повышают проницаемость кишечной стенки, тем самым замыкая порочный круг [20].

Эндотоксемия приводит к активации печеночных и внепеченочных макрофагов. Эндотоксины активируют клетки Купфера за счет рецепторов двух типов: CD14 (рецептор без цитоплазматического домена) и TLR4 (трансмембранный протеин с цитоплазматическим доменом). CD14 связывается с цитоплазматическим доменом. CD14 связывается с ЛПС, и только после этого комплекс распознается TLR4. Взаимодействие TLR4 и ЛПС ведет к включению противовоспалительного каскада путем активации ядерного фактора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ – универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа. В результате этого происходит высвобождение провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1), хемокинов, активных форм кислорода, которые приводят к развитию воспаления в печени [20]. Активация системы комплемента C3–C5.

Алкоголь воздействует на систему комплемента C3–C5, которая, связываясь с соответствующими рецепторами на клетках Купфера, активирует их. Активация системы комплемента приводит также к продукции ФНО- α . Интересно, что активация TLR4 и системы комплемента не только вызывает повреждение гепатоцитов, но и способствует выработке клетками Купфера гепатопротекторных цитокинов (таких как ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-10), тем самым уменьшая алкогольиндуцированное поражение печени [8].

Роль аутофагии

Аутофагия – катаболический процесс, в результате которого происходит освобождение клеток от «устаревших» белков и органелл. Аутофагия обычно активируется в ответ на дефицит нутриентов и другие виды стресса как ответная защитная реакция. Помимо поддержания клеточного гомеостаза, она играет роль защитного механизма против бактериальных инфекций. Исследования последних лет указывают на роль аутофагии в гибели гепатоцитов, в патогенезе стеатогепатита, вирусных гепатитов, ГЦК. Дефицит аутофагии (Atg7-нокаут) приводит к накоплению убиквитинположительных белковых агрегатов, поврежденных митохондрий, стеатозу и воспалению печени (в норме меченные убиквитином белки направляются для протеолитической деградации в протеосомы).

Почему нарушение аутофагии и поврежденные митохондрии являются предпосылками гибели гепатоцитов и какую роль в этом процессе играет этанол? Аутофагия не только обеспечивает питательными веществами клетки во время голодания, но и выборочно освобождает клетки от поврежденных митохондрий, которые играют центральную роль в регуляции апоптоза. Многие из апоптотических стимулов индуцируют и аутофагию, что свидетельствует о том, что судьба клетки определя-

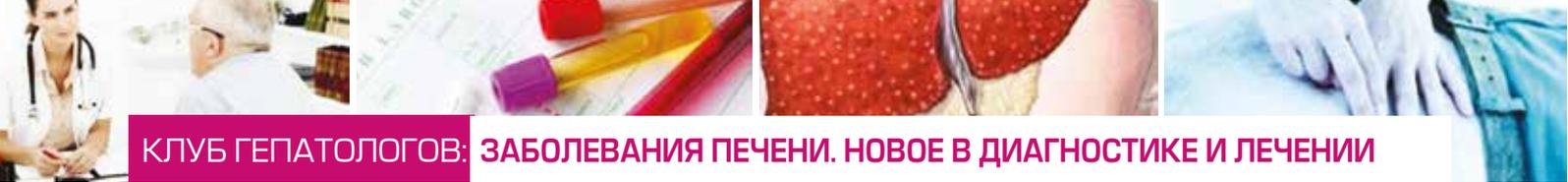
ется балансом между аутофагией и поврежденными митохондриями: если объем поврежденных митохондрий соответствует аутофагическому потенциалу клетки, гибели клетки можно избежать. Таким образом, фармакологическое ингибирование аутофагии значительно увеличивает гибель клеток (апоптоз).

Промежуточные продукты метаболизма этанола и этанолиндуцированные активные формы кислорода индуцируют аутофагию. Это подтверждено экспериментальными исследованиями, согласно которым этанол вызывает аутофагию в культивированных гепатоцитах и клетках гепатомы, экспрессирующих АДГ и CuP2e1 (рис. 4) [3].

Алкогольиндуцированная аутофагия подразумевает лизис, в первую очередь, митохондрий и липидных капель. Такая селективная митохондрио- и липидофагия предотвращает повреждение печени, вызванное алкоголем, так как нарушение функции митохондрий и накопление липидов являются ключевыми патогенетическими факторами АБП. Возможно, этой протективной ролью аутофагии можно объяснить тот факт, что только у 1/3 лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается АСГ. Но существует некое пороговое состояние, когда интенсивность апоптотических сигналов настолько велика, что гибель клеток неизбежна даже при наличии аутофагии.

Экспериментальные исследования показывают, что искусственное усиление аутофагии можно использовать в лечении алкогольиндуцированного поражения печени, которое по сей день остается нерешенной проблемой. Например, индукция аутофагии рапамицином (иммунодепрессант) уменьшает этанолиндуцированный стеатоз и воспаление при остром алкогольном поражении печени [3].

Важным патологическим признаком алкогольного поражения печени является апоптоз гепатоцитов – запрограммированная гибель клеток. Апоптоз – результат опос-



редованной этанолом гепатотоксичности, окислительного стресса, ингибирования генов выживаемости (с-Met) и индукции проапоптотических сигнальных молекул (ФНО- α и Fas-лиганда).

В апоптозе гепатоцитов задействованы два основных механизма – дисфункция митохондрий под влиянием окислительного стресса и активация «рецепторов смерти». Повреждение митохондрий связано с активными формами кислорода, источниками которых под воздействием алкоголя становятся клетки Купфера и СуР2е1. Полиненасыщенные жирные кислоты, которые в большом количестве содержатся в мембранах митохондрий, особенно уязвимы к воздействию активных форм кислорода.

Пораженные митохондрии, в свою очередь, участвуют в индукции Fas-лиганда – трансмембранного белка, соединение которого с соответствующим рецептором приводит к апоптозу клеток. Окислительный стресс у пациентов с АСГ ассоциируется с повышенным уровнем Fas-лиганда, который, наряду с уровнем ФНО- α , является предиктором смерти при АБП. В ряде исследований продемонстрировано, что алкоголь приводит к повышенной экспрессии Fas-рецепторов на гепатоцитах [6].

Если поражение митохондрий тяжелое и распространяется на их большую часть, происходит энергетическое истощение клеток с онкотическим некрозом [6].

Нарушение регенерации

В норме печень может регенерировать за счет оставшихся зрелых гепатоцитов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток желчных протоков. Хотя исследования в человеческой популяции отсутствуют, можно предположить, что этанол приводит не только к потере гепатоцитов, но и к нарушению их компенсаторной пролиферации. В этом случае регенераторную функцию берут на себя клетки-предшественники (овальные клетки) печени. Увеличение количества овальных клеток, которое происходит при АБП, повышает риск разви-

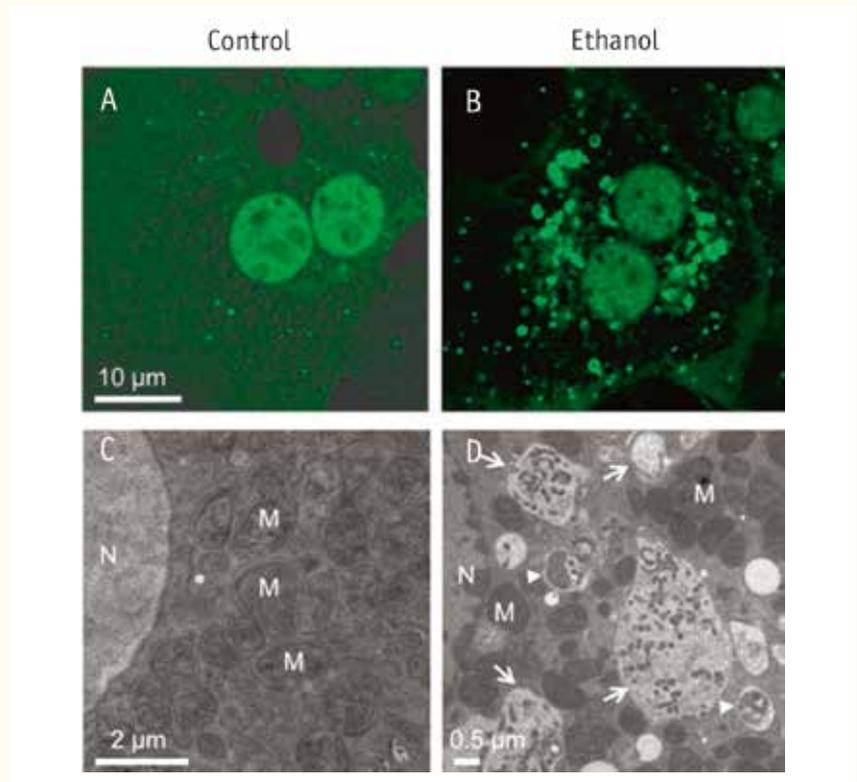


Рисунок 4. Гепатоциты мышей, инфицированные аденовирусом: А, С – не подверженные воздействию алкоголя; В, D – подверженные воздействию алкоголя [3]

Примечание. N – ядра; M – митохондрии; маленькие стрелки указывают на фагосомы, большие стрелки – на аутолизосомы.

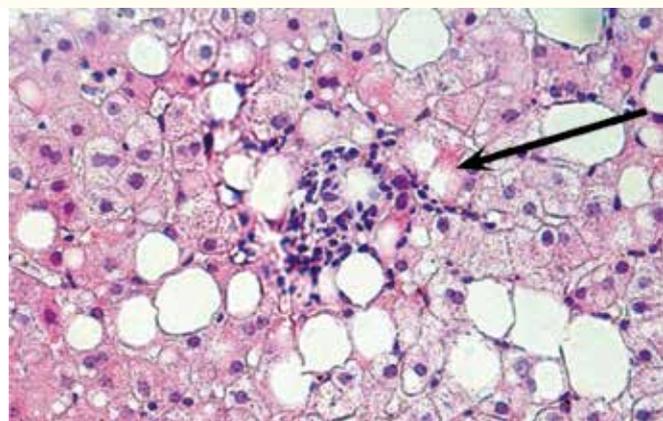


Рисунок 5. Алкогольный стеатогепатит. Сформированная липогранулема. Стрелкой отмечен очаг смешанноклеточной инфильтрации вокруг некротизированных гепатоцитов с признаками жировой дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 500$ (препарат С.Г. Хомерики)

тия ГцК [17, 22]. С восстановлением регенераторной функции, возможно, связан положительный эффект введения аутологических стволовых клеток (CD34+) костного мозга взрослого человека при АБП.

Гистологическими признаками стеатогепатита являются воспаление и некроз, наиболее выраженные в центролобулярной части ацинуса.

Липогранулемы и внутридольковые некрозы гепатоцитов являются первым признаком трансформации стеатоза печени в стеатогепатит (рис. 5). Нарастание количества и увеличение размера липогранулем в печени свидетельствуют об усилении активности воспаления и являются предикторами неблагоприятного развития патологического процесса [11].



Воспалительный инфильтрат, состоящий из полиморфонуклеарных и мононуклеарных клеток, расположен в синусоидах, в непосредственной близости от некротических гепатоцитов. Помимо воспаления и некроза, при АСГ можно наблюдать жировую инфильтрацию и тельца Мэллори (внутриклеточные перинуклеарные скопления промежуточных филаментов). Однако ни жировая инфильтрация, ни тельца Мэллори не являются специфичными для АСГ.

Таким образом, отличительная черта АСГ состоит в присоединении воспалительного процесса. Активные формы кислорода и окислительный стресс, активирующие кетогенез при стеатозе, впоследствии приводят к синтезу провоспалительных цитокинов, наиболее важным из которых является ФНО- α . Синтез медиаторов воспаления активируется также эндотоксинами, попадающими в кровоток вследствие нарушения проницаемости кишечной стенки. Повреждение печеночной ткани усиливается за счет этанолопосредованной центростремительной гипоксии. Компенсаторный механизм аутофагии, активируемый в ответ на воспаление, играет защитную роль при АБП.

Алкогольный цирроз печени

В настоящее время хорошо известно, что фиброз – универсальная реакция на любой тип хронического поражения печени, характеризующаяся избыточным содержанием коллагена и других внеклеточных белков матрикса. Активированные звездчатые клетки – основной источник матриксных белков наряду с портальными фибробластами и миофибробластами. Звездчатые клетки активируются цитокинами, хемокинами, нейрогуморальными сигналами и факторами ангиогенеза, индуцированными этанолом.

В формировании фиброза при АБП можно выделить несколько основных факторов: активацию TLR4-рецепторов бактериальными ЛПС, активацию звездчатых клеток ацетальдегидом и «профибротические» эффекты этанола.

Бактериальные эндотоксины способствуют ангио- и фиброгенезу путем воздействия на TLR4-рецепторы клеток Купфера, на звездчатые клетки Ито и эндотелиальные клетки синусоидов [12, 19, 20].

Ацетальдегид, являясь промежуточным продуктом метаболизма этанола, способен не только активировать звездчатые клетки (повышая экспрессию коллагена I-го типа), но и поддерживать их в активированном состоянии [16].

В норме пК-клетки напрямую либо посредством продуцируемого ими ИФН приводят к гибели звездчатых клеток, что, в конечном счете, препятствует развитию фиброза.

«Профибротический» эффект этанола заключается в подавлении эффектов пК-клеток [13].

Таким образом, развитие и прогрессирование фиброза при АБП являются результатом активации звездчатых клеток (доноров внеклеточных матриксных белков) под влиянием алкогольиндуцированной эндотоксемии, промежуточных продуктов метаболизма этанола и его свойства подавлять «профибротические» эффекты пК-клеток.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Циррозы любой этиологии, в том числе алкогольной, являются фактором риска развития ГЦК. В число известных механизмов, способствующих развитию ГЦК при циррозе печени, входят: укорочение теломера (приводит к нестабильности хромосом), изменения микро- и макросреды, при которых становятся возможными выживание и пролиферация опухолевых клеток, подавление пролиферации гепатоцитов, потеря контроля клеточного цикла и активация онкогенных сигнальных путей.

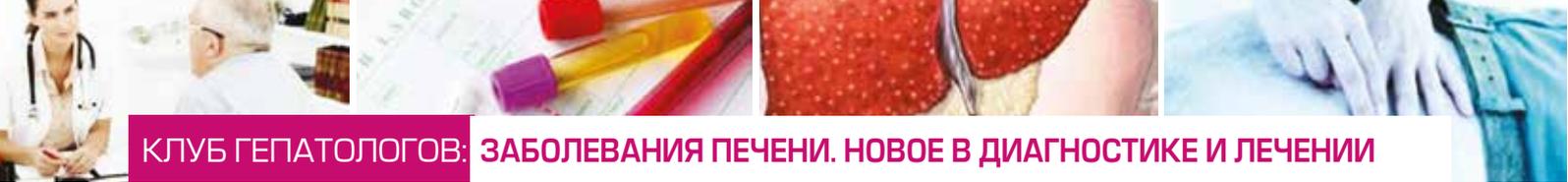
Есть некоторые уникальные факторы, присущие только алкогольным циррозам. К ним относятся образование ацетальдегида, который является канцерогеном с выраженными мутагенными свойствами, этанол-стимулированная индукция СуР2е1, который метаболизирует канцеро-

генные соединения, содержащиеся в алкогольных напитках, а также иммунодепрессивное действие алкоголя. При наличии сопутствующей HCV-инфекции уровень бактериальных эндотоксинов повышается, что может способствовать канцерогенезу путем повышения экспрессии раковых стволовых клеток [14].

Заключение

Заболеваемость и смертность от алкогольной болезни печени (АБП) остаются в настоящее время одной из серьезных проблем здравоохранения. Патогенез алкогольного поражения печени продолжает изучаться, требуют уточнения разрешающие факторы прогрессирования патологического процесса. К сегодняшнему дню известно, что патогенез АБП – динамичный процесс, в основе которого лежит иммуновоспалительная реакция на промежуточные продукты метаболизма алкоголя. Синтез свободных радикалов и окислительный стресс, нарушения метаболизма метионина, «утечка» кишечных эндотоксинов, активация системы комплемента и, как результат, активация клеток Купфера, этанолопосредованная центростремительная гипоксия, этанол-индуцированная аутофагия, индукция цитохрома P450, нарушение регенерации и этанолопосредованная гепатотоксичность, приводящая к апоптозу гепатоцитов, – все это основные составляющие патогенеза АБП. Согласно результатам последних исследований, алкоголь способен индуцировать эпигенетические изменения, которые играют свою, пока до конца не изученную, роль в патогенезе алкогольных поражений.

Несмотря на серьезный прогресс в теоретическом изучении АБП, следует отметить, что современные представления о ее патогенезе еще далеки от полного понимания, а значит будут продолжены работы не только по поиску новых «участников» патологического процесса и уточнению их роли, но и, что не менее важно, по изучению эффективных и адресных фармакоагентов для воздействия на различные звенья и факторы патогенеза АБП.



Список литературы:

1. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 1. С. 27–34.
2. Banerjee A., Apte U.M., Smith R., Ramaiah S.K. Higher neutrophil infiltration mediated by osteopontin is a likely contributing factor to the increased susceptibility of females to alcoholic liver disease // *J. Pathol.* 2006. Vol. 208. N 4. P. 473–485.
3. Ding W.X., Manley S., Ni H.M. The emerging role of autophagy in alcoholic liver disease // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2011. Vol. 236. N 5. P. 546–556.
4. Donohue T.M. Jr. Alcohol-induced steatosis in liver cells // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. N 37. P. 4974–4978.
5. Ely M., Hardy R., Longford N.T., Wadsworth M.E. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water // *Alcohol. Alcohol.* 1999. Vol. 34. N 6. P. 894–902.
6. Feldstein A.E., Gores G.J. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *Front. Biosci.* 2005. N 10. P. 3093–3099.
7. French S. W. The role of hypoxia in the pathogenesis of alcoholic liver disease // *Hepatol. Res.* 2004. Vol. 29. N 2. P. 69–74.
8. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. N 5. P. 1572–1585.
9. Goist K.C. Jr., Sutker P. B. Acute alcohol intoxication and body composition in women and men // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985. Vol. 22. N 5. P. 811–814.
10. Gramenzi A., Caputo F., Biselli M., Kuria F. et al. Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. N 8. P. 1151–1161.
11. Halsted C. H. Nutrition and alcoholic liver disease // *Semin. Liver Dis.* 2004. Vol. 24. N 3. P. 289–304.
12. Jagavelu K., Routray C., Shergill U., O Hara S. P. et al. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver // *Hepatology*. 2010. Vol. 52. N 2. P. 590–601.
13. Jeong W.I., Park O., Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. N 1. P. 248–258.
14. Machida K., Tsukamoto H., Mkrtychyan H., Duan L. et al. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. N 5. P. 1548–1553.
15. McMullen M. R., Pritchard M. T., Wang Q., Millward C. A. et al. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. N 7. P. 2066–2076.
16. Mello T., Ceni E., Surrenti C., Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde // *Mol. Aspects Med.* 2008. Vol. 29. N 1–2. P. 17–21.
17. Michalopoulos G.K. Liver regeneration // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213. N 2. P. 286–300.
18. Naveau S., Giraud V., Borotto E., Aubert A. et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. N 1. P. 108–111.
19. Purohit V., Brenner D. A. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium // *Hepatology*. 2006. Vol. 43. N 4. P. 872–878.
20. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. N 2. P. 638–644.
21. Rouault T.A. Hepatic iron overload in alcoholic liver disease: why does it occur and what is its role in pathogenesis? // *Alcohol*. 2003. Vol. 30. N 2. P. 103–106.
22. Saso K., Moehren G., Higashi K., Hoek J. B. Differential inhibition of epidermal growth factor signaling pathways in rat hepatocytes by long-term ethanol treatment // *Gastroenterology*. 1997. Vol. 112. N 6. P. 2073–2088.
23. Zhang T., Li Y., Lai J. P., Douglas S. D. et al. Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. N 1. P. 57–65.

Библиографическая ссылка:

Бакулин И.Г., Шаликиани Н.В. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления//Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015.№ 12 (113). С. 7–13.

Впервые опубликовано в журнале «Гастроэнтерология», № 12 (113)/2015



Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени



Н.Н. Силивончик¹, Е.И. Адаменко², Л.С. Богуш¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Изложены данные о физиологической роли адеметионина (S-аденозил-L-метионина, SAdMe) в организме человека, особенностях метаболизма адеметионина при заболеваниях печени. Представлены экспериментальные данные, обосновывающие применение адеметионина при заболеваниях печени. Выполнен обзор литературных данных о результатах исследования адеметионина в качестве лекарственного средства при внутрипеченочном холестазах, в том числе связанном с беременностью, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, вирусных заболеваниях печени, поражениях печени на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: S-аденозил-L-метионин, SAdMe, метионаденозилтрансфераза, метилирование, глутатион, внутрипеченочный холестаз, внутрипеченочный холестаз беременных.

Silivontchik N.N.¹, Adamenka A.I.², Bogush L.S.¹

¹Belarusian Medical Academy for Post-Graduate Education, Minsk

²Belarusian State Medical University, Minsk

Ademetionine: physiological effects and use in treatment of liver diseases

Summary. The data on a physiological role of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine, SAdMe) in a human, special aspects of ademetionine metabolism in the context of liver disease are stated in this article. The experimental data proving use of ademetionine at liver diseases are presented. The review of literary data on results of ademetionine clinical research at the intrahepatic cholestasis including intrahepatic cholestasis of pregnancy, an alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, viral liver diseases, and liver damage due to chemotherapy is executed.

Keywords: S-adenosyl-L-methionine, SAdMe, methionine adenosyltransferase, methylating, glutathione, intrahepatic cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe) – лекарственное средство (ЛС) из числа гепатопротекторов, которое согласно АТС-классификации относится к группе A16A – «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные». В последние годы все большее число пациентов с заболеваниями печени получают лечение адеметионином, о чем свидетельствуют многочисленные публикации в отечественных, российских и ведущих мировых журналах. Результаты лечения адеметионином заболеваний печени различной этиологии и с различными проявлениями, прежде

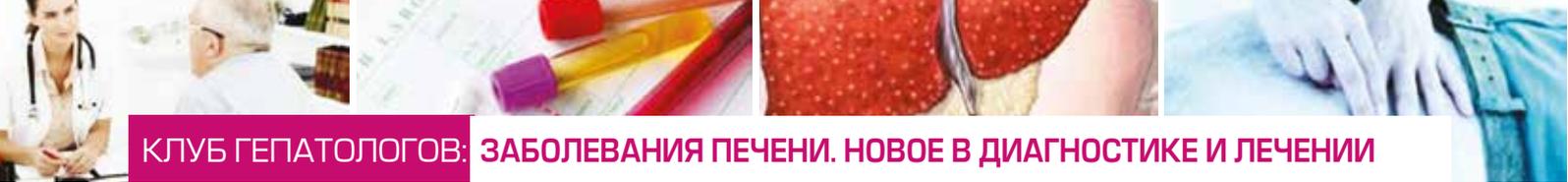
всего внутрипеченочным холестазом (ВПХ), изучены в целом ряде исследований, в том числе рандомизированных контролируемых (РКИ), подытожены систематическими обзорами и метаанализами.

В Республике Беларусь адеметионин широко применяется с 1995 года, что позволило специалистам накопить опыт и оценить его эффективность и безопасность на практике и в ходе научных исследований [1, 5]. Применение адеметионина регламентировано инструкцией по применению («Программа мониторинга и лечения портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени в стадии декомпенсации»; утверждена Ми-

нистерством здравоохранения Республики Беларусь 13.02.2003; № 117-1102; авторы Ю.Х. Маруховский, Н.Н. Силивончик) [6], действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2016 г. № 90). С 2015 года стал доступен адеметионин белорусского производства ГепталНАН (Академфарм).

Физиологические эффекты адеметионина

Адеметионин – естественное вещество организма человека, эн-



догенно синтезируемое преимущественно в печени из L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты с помощью фермента метионин-аденозилтрансферазы (МАТ) в процессе двухступенчатой реакции. Экспрессия гена МАТ1А преимущественно выражена в печени взрослых, где определяет синтез субъединиц МАТ (МАТ1/III) [13, 16, 54]. МАТ2А присутствует во всех тканях, включая фетальную печень и в меньшей степени в печени взрослых, эритроцитах, лимфоцитах, головном мозге и почках [66, 77].

Применение адеметионина регламентировано инструкцией по применению «Программа мониторинга и лечения портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени в стадии декомпенсации», действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»

Адеметионин – метаболитически плейотропная молекула, которая участвует в нескольких клеточных реакциях и влияет на многочисленные функции клеток. Адеметионин является ключевым участником печеночного метаболизма, через который опосредуются по крайней мере 3 типа биохимических реакций – трансметилирование, транссульфурирование и синтез полиаминов. Адеметионин является предшественником для синтеза глутатиона и также является донором метильных групп. Реакции трансметилирования являются участниками более 40 метаболитических процессов и синтеза целого ряда субстанций, в том числе фосфолипидов, которые определяют структуру и свойства клеточных мембран. Так, 85 % всех реакций метилирования, в которых принимает участие адеметионин, протекают именно в печени, и в этом органе метаболизируется 45 % потребляемого метионина [8, 21, 60, 63]. Адеметионин считается «активным метионином», поскольку именно адеметионин, а не свобод-

ный метионин, является фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования.

Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Адеметионин – также прекурсор для синтеза полиаминов, которые необходимы для сохранения жизнеспособности и пролиферации клеток. Адеметионин участвует в аминопропилировании для синтеза полиаминов, которые имеют непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени [10].

Таким образом, участие адеметионина во многих биохимических реакциях в организме человека в качестве ключевого метаболита – важный фактор регуляции роста, дифференциации и смерти гепатоцитов [68]. Гепатоцеллюлярная концентрация адеметионина может влиять на различные патологические процессы, включая оксидативный стресс в тканях, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [10].

Метаболизм адеметионина при заболеваниях печени

Признание того, что метаболизм метионина нарушен у пациентов с хроническими заболеваниями печени, имеет более чем 60-летнюю историю и основано на результатах исследования, которые демонстрируют снижение клиренса метионина после повреждения печени [53]. Независимо от этиологии цирроза печени пациенты имеют снижение экспрессии МАТ1А, низкую активность МАТ1/III, отсутствие компенсаторного повышения экспрессии МАТ2А и вследствие этого внутрипеченочной аккумуляции метионина и снижение уровня адеметионина [13, 30]. Показано, что промоторы оксидативного стресса – алкоголь, вирусы гепатитов, септический шок, токсины, повы-

шенный синтез оксида азота (NO) при гипоксии или провоспалительных цитокинов (например, TNF α , IL-6) – могут инактивировать остаточный МАТ1/III [67].

Гепатоцеллюлярная концентрация адеметионина может влиять на различные патологические процессы, включая оксидативный стресс, митохондриальную функцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [10]. Существуют доказательства того, что баланс между МАТ1/III и МАТII может модулировать рост и пролиферацию клеток в печени [16]. В моделях на животных была выявлена связь между уровнем внутрипеченочного адеметионина и фиброза [11, 86].

Первые исследования содержания адеметионина при заболеваниях печени были выполнены в 80-е годы и продолжены в последующие. Так, был показан дефект активности синтеза адеметионина и связанный с этим дефицит глутатиона при заболеваниях печени, который участвует в инактивации сульфгидрильных групп [17, 27]. Общей чертой в патофизиологии воспалительных процессов является участие активных форм кислорода [52], которые из-за их высокой метаболитической активности реагируют с клеточной мембраной, вызывая перекисное окисление липидов, повреждение ДНК, активирование механизмов апоптоза и некроза [26, 52].

Применение адеметионина при заболеваниях печени

Чрезвычайно важная роль адеметионина для нормального функционирования организма послужила обоснованием для его исследования в качестве потенциального терапевтического агента при заболеваниях печени. С учетом нынешнего понимания метаболизма метионина эффекты адеметионина не могут быть достигнуты путем предоставления метионина, и даже многократное увеличение потребления метионина не позволяет значительно увеличить печеночные запасы адеметионина у пациентов с циррозом печени [34, 47].



Существует множество доклинических и клинических исследований по оценке эффективности адеметионина при заболеваниях печени.

Установлено, что адеметионин, как главный донор метила, при его добавлении восстанавливает запасы глутатиона в печени и ослабляет повреждение печени [19, 59, 62]. Было показано, что адеметионин может эффективно увеличивать концентрацию внутриклеточного глутатиона в эксперименте и у пациентов с заболеваниями печени [83]. Важно отметить, что это может пополнить глутатион в митохондриях печени и нормализовать текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет решающее значение для поддержания функции клетки [25, 41]. Восстановление синтеза глутатиона с помощью адеметионина приводит к ослаблению повреждающего действия токсинов [27]. Существует доказательство того, что адеметионин модулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами в печени [73]. Повышенный уровень глутатиона может помочь уменьшить TNF α -индуцированной некроз [25]. Препреклинические исследования показали, что подавление выработки метионина может усилить (вызвать) повреждение печени, а его добавление может быть применимо в лечении [19]. Регуляция модулирования роста и пролиферации клеток в печени возможна путем назначения экзогенного адеметионина [42, 55].

Доклинические исследования показали, что дефицит адеметионина может усугубить повреждение печени и его добавки могут быть полезными в терапии, которая широко принята в ряде стран мира в качестве терапии для хронических заболеваний печени и ВПХ [19]. Авторы систематического обзора и метаанализа эффективности и безопасности адеметионина при лечении хронических заболеваний печени на основе результатов РКИ (Т. Guo и соавт., 2015) сделали заключение, что адеметионин может помочь в коррекции функции пе-

чени и быть основой терапевтических режимов [44]. По данным всех исследований, адеметионин хорошо переносится без серьезных неблагоприятных событий [10, 44].

Применение адеметионина при ВПХ

ВПХ определяется как сниженный поток желчи при отсутствии механической обструкции крупных протоков билиарного дерева [72]. Это может произойти из-за:

- 1) гепатоцеллюлярного повреждения (например, при вирусном гепатите, алкогольном гепатите, лекарственно-индуцированном поражении печени);
- 2) изменения канальцев (наиболее часто вследствие действия ЛС);
- 3) генетических дефектов транспортеров желчи (например, при ВПХ беременных);
- 4) создание препятствий для канальцев или протоков;
- 5) дуктопении.

Клинически ВПХ характеризуется наличием зуда или желтухи с повышением в сыворотке крови содержания щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), конъюгированного билирубина [10]. Холестаз приводит к накоплению потенциально токсичных желчных кислот (ЖК) в печени и крови, которые в свою очередь приводят к окислительному стрессу, гепатоцеллюлярному повреждению и, в конечном счете, фиброзу печени [26]. Механизм зуда до конца не выяснен: преобладает гипотеза о роли свойственной холестазу высокой концентрации ЖК, которые могут играть самостоятельную роль или высвободить неидентифицированные прuritогены [56]. В клинической практике для лечения ВПХ используются два ЛС – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и адеметионин. Применение адеметионина в качестве ЛС при ВПХ имеет обоснования благодаря своей известной многогранной физиологической роли. Метилирование признается в качестве

основополагающего фактора функционирования клеточной мембраны через роль фосфолипидов, влияющих на текучесть мембраны, транспортировку метаболитов, в том числе ЖК [48, 49]. В качестве основного донора метильных групп адеметионин имеет воздействие на мембранные процессы при ВПХ. Участие в обмене ЖК обеспечивает адеметионину влияние на главный патологический процесс при ВПХ – нарушение экскреции ЖК [58]. Развивающееся в результате ВПХ гепатоцеллюлярное повреждение ассоциируется с истощением глутатиона, восстановлению которого может содействовать адеметионин. Кроме эффектов адеметионина при ВПХ как таковом имеет значение его воздействие на причину ВПХ, в качестве которой могут быть токсины (например, ЛС), алкоголь, вирусы, ишемия и др.

Первые клинические исследования эффективности адеметионина датируются 90-ми годами, когда в больших группах пациентов с ВПХ различной этиологии были получены положительные результаты [35, 39, 65, 75]. Было продемонстрировано достоверное улучшение клинических симптомов (кожного зуда и слабости) и снижение лабораторных маркеров холестаза. Эффекты адеметионина наиболее доказаны при ВПХ вследствие гепатоцеллюлярного повреждения, изменения канальцев и дефектов транспортеров желчи, в первую очередь ВПХ беременных.

Применение адеметионина при ВПХ беременных

ВПХ беременных – обратимая форма холестаза, который характеризуется: а) интенсивным зудом во время беременности (у большинства начинается во втором или в третьем триместрах); б) повышением активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и тощакового уровня ЖК сыворотки крови; в) спонтанным разрешением симптомов и признаков после родов (через 4–6 недель) [43]. В европейских странах частота составляет от 0,4 до 2,0 % и наблюдается у женщин

спорадически или при наличии семейного анамнеза. Симптомы холестаза возникают в последнем триместре беременности, после 19 недель гестации (в среднем в 30 недель).

Патогенез ВПХ беременных мультифакториальный с генетическими, гормональными и средовыми факторами. При ВПХ беременных повышается ток ЖК от матери к плоду, определяемый повышенным уровнем ЖК в амниотической жидкости, пуповине и меконии [31]. Недавние генетические исследования идентифицировали варианты генов гепатоканаликулярных транспортных протеинов (ATP-binding cassette [ABC] transporter B4 = phosphatidylcholine floppase, ABC transporter B11 = bile salt transporter pump, ABC transporter C2 = conjugated organic anion transporter, ATP8B1 = FIC1) и их ре-

гуляторов (e.g. the bile acid sensor farnesoid X receptor, FXR) у некоторых пациентов [32]. Мягкое нарушение функции этих гепатоканаликулярных транспортеров может быть триггером холестаза, когда транспортные мощности гормонов и других субстратов повышены во время беременности.

Основной клинический симптом ВПХ беременных – кожный зуд («зуд беременных»), который может быть сильным, особенно в ночное время. У 20–60 % пациентов спустя 2–4 недели может появиться слабая желтуха. Наиболее чувствительный индикатор ВПХ беременных – ЖК, их повышение обычно предшествует изменению других сывороточных тестов. Легкая желтуха с небольшим повышением сывороточной концентрации конъюгированного билирубина отмечается в 10 % случаев.

Доклинические исследования показали, что дефицит адеметионина может усугубить повреждение печени и его добавки могут быть полезными в терапии, которая широко принята в ряде стран мира для лечения хронических заболеваний печени и ВПХ

Диагноз ВХБ основан на наличии кожного зуда во время беременности, повышении в сыворотке активности АЛТ и ЖК натошак, исключении других причин поражения печени или кожного зуда [15]. ВПХ беременных ассоциируется с высоким риском побочных перинатальных исходов, включая преждевременные роды (19–60 %), пассаж мекония (27 %), дистресс плода (22–41 %) и смерть плода (0,4–4,1 %) [74]. Диагноз ВПХ беременных верифицируется, когда тесты полностью нормализуются после родов.

Таблица 1. Результаты рандомизированных контролируемых исследований применения адеметионина при внутрипеченочном холестазе беременных

Автор	Пациенты	Лечение	Исход
Frezza M. et al., 1984 [38]	18 женщин в 28–32 недели гестации	Адеметионин 200 мг/сутки внутрь против 800 мг/сутки внутрь против плацебо (до наступления родов)	Адеметионин в дозе 800 мг/сутки улучшал биохимические показатели, зуд, неонатальные и материнские исходы
Frezza M. et al., 1990 [37]	18 женщин	800 мг/сутки внутривенно против плацебо до родов (в среднем 18 дней)	Адеметионин снижал уровень ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Ribalta J. et al., 1991 [76]	18 женщин до 32 недель гестации	800 мг/сутки внутривенно против плацебо (20 дней)	Не показано эффекта адеметионина в отношении ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Floreani A. et al., 1996 [36]	20 женщин до 34 недель гестации	Адеметионин 1 г/сутки против УДХК	Не показано эффектов адеметионина в отношении солей ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Nicastri P.L. et al., 1998 [71]	32 женщины в 30–37 недель гестации	Адеметионин 800 мг/сутки внутрь против УДХК против Адеметионин + УДХК против плацебо (20 дней)	Комбинация адеметионина и УДХК лучше, чем каждый из ЛС в отдельности или плацебо в отношении ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Roncaglia N. et al., [77]	46 женщин до 36 недель гестации	Адеметионин 500 мг 2 раза/сутки внутрь против УДХК 300 мг 2 раза/сутки (до наступления родов)	Оба ЛС в равной мере снижали кожный зуд, УДХК была более эффективной в коррекции сывороточной концентрации ЖК и других лабораторных тестов
Zhang L. et al., 2015 [88]	130 женщин	Адеметионин 1000 мг внутривенно против УДХК 250 мг 4 раза/сутки против комбинированного лечения (до наступления родов)	Все виды лечения значительно и в равной степени улучшали зуд. Уровни общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ в каждой группе значительно снизились после лечения (p < 0,05). УДХК более эффективна, чем адеметионин в снижении концентрации прямого билирубина (p < 0,05)



Применение адеметионина для лечения ВПХ беременных имеет наибольшее количество доказательств. Антихолестатическая активность адеметионина при ВПХ беременных связана с воздействием на фосфолипиды мембран гепатоцитов и усилением их подвижности и текучести мембраны, а также повышением уровня эндогенных детоксицирующих агентов (прежде всего глутатиона), которые смягчают холестатические эффекты метаболитов эстрогенов. В эксперименте было продемонстрировано, что препарат при внутривенном и пероральном способах введения предупреждает и редуцирует холестаза, индуцированный эстрогенами [80]. Значительное количество исследований адеметионина проведено в клинике, где изучались эффективность (уменьшение кожного зуда, снижение лабораторных показателей холестаза) и безопасность (нежелательные явления, исходы беременности для матери и плода) адеметионина в качестве монотерапии и в комбинации с УДХК (результаты РКИ адеметионина представлены в табл. 1).

В ходе большинства исследований продемонстрирована эффективность адеметионина в коррекции клинических симптомов и лабораторных показателей холестаза. При сравнении с УДХК показано, что адеметионин и УДХК в равной мере снижали кожный зуд. УДХК была более эффективной в коррекции сывороточной концентрации ЖК и других лабораторных тестов. Комбинация адеметионина и УДХК была лучше, чем каждое из ЛС в отдельности или плацебо в отношении ЖК, билирубина, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), зуда, неонатальных и материнских исходов [71]. Адеметионин и УДХК оказались эффективными и безопасными в лечении ВПХ беременных. Прием адеметионина во время беременности безопасен даже при длительных курсах лечения как для матери, так и для плода [37]. Не было зарегистрировано случаев нежелательных реакций или перинатальной смертности.

Практическое руководство по лечению холестатических болезней печени (2009) European Association for the Study of the Liver (EASL) для лечения ВПХ беременных в качестве препарата терапии первой линии называет УДХК в дозе 10–20 мг/кг/сутки. Если адекватный эффект УДХК не наступает, дозу можно увеличить до 25 мг/кг/сутки или дополнительно назначить адеметионин [14].

Применение адеметионина при ВПХ, не связанном с беременностью

Положительные эффекты адеметионина (уменьшение кожного зуда, снижение лабораторных маркеров холестаза) показаны и при других заболеваниях с явлениями ВПХ.

Эффективность адеметионина при холестазе различной этиологии являлась предметом изучения в работе С.Д. Подымовой и М.Ю. Надинской (1998): 32 пациента с холестазом, вызванным преимущественно первичным билиарным циррозом (50 %), на протяжении 16 дней получали 0,8 г адеметионина в виде инъекций и 16 дней – 1,6 г перорально.

Патогенез АБП определяется сочетанием прямого гепатотоксического воздействия алкоголя и его токсического метаболита ацетальдегида, бактериальной транслокации из кишечника с повышенным уровнем бактериальных липополисахаридов, провоспалительных цитокинов (TNF α) и других механизмов

Отмечались регрессия клинических симптомов – астенического синдрома, кожного зуда, желтухи и снижение концентрации билирубина, ЩФ, ГГТП и цитолиза – АСТ и АЛТ. Если улучшение клинической картины наблюдалось в первую фазу лечения, то снижение биохимических показателей – во вторую, то есть при пероральном приеме [4]. В метаанализе (M.L. Hardy и соавт., 2003) четырех исследований лечения ВПХ различной этиологии, не связанных с

беременностью, показано уменьшение зуда (сравнительный риск RR 0,45, 95 % CI 0,37; 0,55) и билирубина [46]. В исследовании детей с ВПХ, обусловленном лекарственно-индуцированным поражением печени, адеметионин в различных дозах (250–1000 мг внутривенно) применялся в течение 28 дней. Лечение сопровождалось уменьшением кожного зуда, восстановлением биохимических параметров и было безопасным [89].

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) остается актуальной медицинской и социальной проблемой. Избыточное потребление алкоголя (как правило >20 г/день для женщин и >30 г/день для мужчин) связано с прогрессивным повреждением печени, начиная от стеатоза, через алкогольный стеатогепатит до цирроза и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Патогенез АБП определяется сочетанием прямого гепатотоксического воздействия алкоголя и его токсического метаболита ацетальдегида, бактериальной транслокации из кишечника с повышенным уровнем бактериальных липополисахаридов, провоспалительных цитокинов (TNF α) и других механизмов [3, 10, 19, 23, 29, 40]. При остром алкогольном гепатите наблюдается резко выраженный рост продукции цитокинов – «цитокиновый взрыв».

Кроме того, пациенты с АБП часто имеют ряд нутритивных нарушений, включая белково-энергетическую недостаточность, дефицит витаминов (В1, В6, В12 и фолиевой кислоты), имеющих многофакторное происхождение (плохое питание, кишечная мальабсорбция, снижение функции печени) [45]. Эти нутриенты необходимы для нормального метаболизма метионина и образования достаточного количества глутатиона, дефицит которого не позволяет создать достаточную защиту от окислительного стресса. Подтверждением этому служат результаты биопсии печени у пациентов с алкогольным гепатитом, продемонстри-

Таблица 2. Результаты рандомизированных контролируемых исследований применения адеметионина при алкогольной болезни печени

Автор	Пациенты	Лечение	Исход
Cibin M. et al., 1988 [23]	64 пациента с алкогольной зависимостью без цирроза	200 мг/сутки против плацебо 30 дней	На фоне адеметионина снижение тревожности, депрессии, уровня ГГТП и потребления алкоголя
Mato J.M. et al., 1999 [66]	123 пациента с циррозом печени	Адеметионин 1,2 г/сутки внутрь против плацебо 24 месяца	На фоне адеметионина улучшение выживаемости пациентов и снижение потребности в трансплантации печени пациентов с циррозом класса A/B по Child-Pugh
Trespi E. et al., 1997 [82]	210 пациентов с АБП	Адеметионин 1,5 г/сутки + УДХК/ тауроУДХК против УДХК/тауроУДХК 24 недели	Более выраженное улучшение клинической биохимии на фоне адеметионина в сочетании с тауроУДХК
Medici V. et al., 2011 [69]	37 пациентов (14 – с биопсией до и после лечения)	Адеметионин 1,2 г/сутки против плацебо 24 недели	Не выявлено влияния на клинические, биохимические и гистологические показатели

ровавшие значительное снижение содержания адеметионина и экспрессии MAT1A [57]. Аналогичные результаты получены у пациентов с циррозом печени алкогольной и неалкогольной этиологии [18, 64].

Результаты добавок адеметионина при АБП были изучены в ряде экспериментальных и клинических исследований. В целом результаты доклинических исследований на разных моделях были позитивными: в обзоре Q.M. Anstee, C.P. Day (2012) представлены данные ряда исследователей, доказывающие положительное влияние адеметионина в отношении ослабления токсичности этанола, восстановления митохондриального и общего печеночного глутатиона, улучшения текучести мембран митохондрий, снижения стеатоза и некроза гепатоцитов, ослабления фиброгенеза [10]. В клинических исследованиях внимание уделялось эффектам адеметионина в отношении содержания в печени метионина и продуктов его трансформации, с одной стороны, и в отношении клинической биохимии и симптоматики, выживаемости, потребности в трансплантации печени – с другой. В результате показано снижение под влиянием адеметионина содержания в печени и/или в плазме метионина и увеличение глутатиона, таурина, цистеина [9, 24, 27–29,

83]. Так, в исследовании парентерального введения адеметионина у пациентов с АБП (алкогольный гепатит с индексом Меддрей³ 32) на 8-й и 15-й дни лечения было показано улучшение метаболических показателей (увеличение глутатиона плазмы), свидетельствующих о преимуществах адеметионина [29].

В табл. 2 представлены результаты наиболее крупных РКИ эффективности адеметионина в отношении клинической биохимии и симптоматики, выживаемости пациентов, потребности в трансплантации печени.

Обращают на себя внимание достаточно длительные сроки лечения пациентов (в том числе 24 недели и 24 месяца). Так, в наиболее крупном исследовании J.M. Mato и соавт. (1999) показано, что применение адеметионина в дозе 1,2 г на протяжении 24 месяцев (62 пациента и 61 получал плацебо) улучшало выживаемость и уменьшало потребность в трансплантации пациентов с алкогольным циррозом печени классов A/B [66]

Начальное развитие НАЖБП связывают с дисбалансом между импортом/синтезом и скоростью экспорта/катаболизма жирных кислот, что приводит к накоплению триглицеридов и развитию стеатоза.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени [20]. В настоящее время НАЖБП заняла важное место в клинической медицине как чрезвычайно частая патология печени, являясь результатом реализации комплекса генетических факторов, особенностей диеты и стиля жизни, которые формируют фенотип НАЖБП. Для установления НАЖБП требуется наличие признаков стеатоза по данным методов визуализации или морфологического исследования печени, отсутствие причин вторичной аккумуляции жира в связи с достоверным употреблением алкоголя, приемом стеатогенных лекарств или врожденных нарушений [20]. У большинства пациентов НАЖБП ассоциируется с метаболическими факторами риска – ожирением, сахарным диабетом и дислипидемией [20]. Заболевание на основании морфологических данных подразделяется на две категории: НАЖБП, когда выявляется стеатоз печени без очевидного гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии, и неалкогольный сте-



атогепатит (НАСГ), который определяется как сочетание стеатоза гепатоцитов и воспаления с повреждением гепатоцитов в виде баллонной дистрофии с/без фиброза.

Начальное развитие НАЖБП связывают с дисбалансом между импортом/синтезом и скоростью экспорта/катаболизма жирных кислот, что приводит к накоплению триглицеридов и развитию стеатоза [87]. Механизмы развития НАСГ недостаточно ясны, в качестве кандидатов называют увеличение оксидативного стресса во время окисления жирных кислот, прямую липотоксичность, роль эндотоксинов, продуцируемых кишечной микрофлорой, окисления и др. [22].

Адеметионин может участвовать в патогенезе НАЖБП как через свою роль в качестве прекурсора для глутатиона, а также как донор метильных групп в синтезе фосфатидилхолина, который требуется для экспорта триглицеридов.

В настоящее время ЛС, специально лицензируемых для лечения НАЖБП, нет. Обнадёживающие результаты показали исследования витамина Е как средства с антиоксидантной активностью [12]. Другое ЛС с доказанным положительным эффектом при НАЖБП – бетаин, являющийся участником путей трансметилирования [7]. Это дает возможность рассчитывать на антиоксидантные эффекты адеметионина.

В исследовании у больных АБП и НАЖБП в сравнении с контрольной группой здоровых лиц было показано, что у всех пациентов до лечения уровни глутатиона в печени были значительно снижены. В результате лечения адеметионином в сравнении с плацебо было обнаружено значительное увеличение глутатиона у больных АБП и НАЖБП, что еще раз доказывает роль адеметионина в восстановлении глутатиона у пациентов с заболеваниями печени [83].

Вирусные гепатиты

Еще в 1999–2000 годах было показано, что адеметионин может использоваться как безопасное и

эффективное ЛС для уменьшения клинических и лабораторных симптомов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В [51].

В эксперименте *in vitro* продемонстрировано, что адеметионин повышает антивирусный эффект интерферона и адеметионина, рассматривается как первый сенситизатор интерферона [32]. На основе исследований, касающихся вирусного ответа, показано, что с уровнем адеметионина может быть связан ранний вирусный ответ, но не устойчивый вирусный ответ [33]. Эти результаты показывают, что адеметионин может использоваться как адъювантное ЛС в лечении хронических вирусных гепатитов [10].

Изучение канцерогенных эффектов вируса гепатита В показало, что уровень гепаоцеллюлярного цитоплазматического белка Х (НВх) сильно коррелирует с экспрессией МАТ2А в образцах ГЦР [61]. Кроме того, НВх и/или гиперэкспрессия МАТ2А смогли препятствовать апоптозу в клетках ГЦК [61]. В моделях ГЦР на животных дефицит адеметионина повышал риск ГЦР, а его добавки снижали риск при вирусном гепатите С [70]. Хотя полученные данные не были убедительно подтверждены клиническими исследованиями, они дают биологическое обоснование для применения адеметионина для предотвращения ГЦР при вирусных гепатитах, но для проверки этого положения требуются крупные клинические исследования.

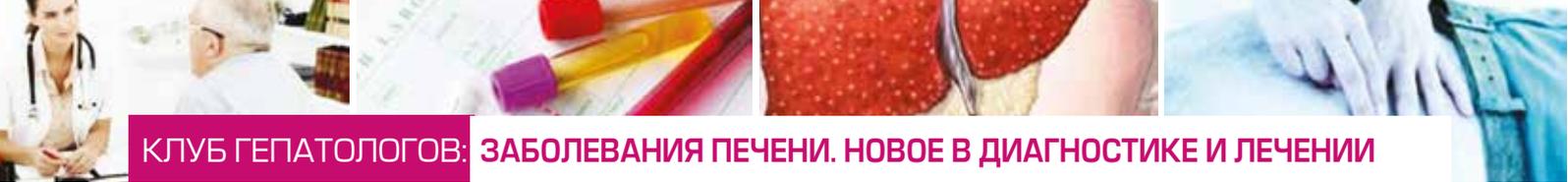
Лекарственно-индуцированные поражения печени

Токсическое воздействие на печень отмечается в процессе лечения большинством химиотерапевтических ЛС и является основной причиной снижения дозы или откладывания химиотерапии [2, 79, 84, 85]. С учетом данных о ключевой роли адеметионина в синтезе полиаминов и продукции глутатиона, имеются основания для рассмотрения адеметионина в качестве важного эндогенного гепатопротективного агента.

Известен ряд клинических исследований применения адеметионина у пациентов в области онкологии. Так, в исследовании роли добавки адеметионина у 50 пациентов на фоне химиотерапии рака (без указания локализации и стадии) показано снижение уровней АЛТ, АСТ через 2 недели лечения, что указывает на протективный эффект лечения адеметионином в процессе химиотерапии [79]. В другом исследовании показана возможность применения адеметионина в качестве адъювантного средства при химиотерапии колоректального рака (FOLFOX режим, включающий 5-фторурацил, оксалиплатин): отмечено снижение гепатотоксичности (статистически значимое снижение АСТ, АЛТ, билирубина, ГГТП), уменьшение числа случаев откладывания химиотерапии и снижения дозы химиотерапевтических ЛС [85]. В исследовании 79 пациентов с циррозом печени после резекции по поводу ГЦР было проведено лечение адеметионином (39 лиц получали адеметионин 1000 мг внутривенно 7 дней, 40 – составили контрольную группу) и оценена послеоперационная резидуальная функция печени. Согласно полученным данным, послеоперационная терапия адеметионином может быть полезной у пациентов с циррозом печени, особенно в коррекции реперфузионного повреждения печени [81].

Об улучшении биохимических маркеров повреждения печени, связанных с химиотерапией, на фоне адеметионина описано в трех ретроспективных обсервационных исследованиях [79, 84, 85], хотя в них уровни печеночного глутатиона не были измерены, что требует дальнейшей оценки перспектив такого лечения.

Показан положительный эффект адеметионина у пациентов с билиарной аденокарциномой, не подлежащей резекции: при паллиативной помощи в течение 6-месячного лечения отмечено улучшение контроля боли, биохимических показателей и качества жизни без побочных эффектов [50]. В иссле-



довании Е.Н. Божко и Г.Г. Божко (Гродно, 2014) в ходе применения адеметионина у 23 пациентов с метастатическим поражением печени (колоректальный рак – 12 случаев, рак желудка – 7 и рак поджелудочной железы – 4) у 18 наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных параметров, состоявшая в уменьшении болевого синдрома, диспепсических явлений и слабости, улучшении параметров биохимического анализа крови. Значительным положительным

свойством адеметионина является его антидепрессивный эффект, улучшающий качество жизни пациентов и имеющий большое значение в паллиативной медицине. Динамика клинических и лабораторных показателей свидетельствует о пользе применения адеметионина в симптоматическом лечении метастатического рака печени [1].

Заключение

Имеющиеся сведения о роли адеметионина в организме челове-

ка, экспериментальные и клинические данные о результатах его применения при заболеваниях печени позволяют видеть пользу данного ЛС в лечении заболеваний печени различного происхождения. Хотя существует потребность в крупных, высокого уровня исследованиях эффективности адеметионина, тем не менее анализ имеющихся литературных данных и собственного опыта позволяет оценить значение этого ЛС для клиники уже сегодня.

Список литературы:

1. Божко Е.Н., Божко Г.Г. // Семейный доктор. – 2014. – №3. – С.81–82.
2. Климов И.Н. // Леч. дело. – 2014. – №5. – С.68–73.
3. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Тихонова Л.В. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2013. – №1. – С.56–60.
4. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. // Клини. мед. – 1998. – №10. – С.45–48.
5. Силивончик Н.Н. // Здравоохранение. – 2002. – №5. – С.45–47.
6. Силивончик Н.Н., Мараховский Ю.Х. Программа мониторинга и лечения портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени. Инструкция по применению (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 2002 г.). – Минск, 2002. – 16 с.
7. Abdelmalek M.F., Sanderson S.O., Angulo P., et al. // Hepatology. – 2009. – Vol.50. – P.1818–1826.
8. Allen R.H., Stabler S.P., Lindenbaum J. // Metab. Clin. Exp. – 1993. – Vol.42. – P.1448–1460.
9. Altomare E., Vendemiale G., Marchesini G., et al. // Biomed. Soc. Aspects Alcohol Alcohol. – 1988. – Vol.805. – P.353–356.
10. Anstee Q.M., Day C.P. // J. Hepatol. – 2012. – Vol.57. – P.1097–1109.
11. Anstee Q.M., Goldin R.D. // Int. J. Exp. Pathol. – 2006. – Vol.87. – P.1–16.
12. Anstee Q.M., McPherson S., Day C.P. // BMJ. – 2011. – Vol.343. – d3897.
13. Avila M.A., Berasain C., Torres L., et al. // J. Hepatol. – 2000. – Vol.33. – P.907–914.
14. Binder T., Salai P., Zima T., Vitek L. // J. Perinat. Med. – 2006. – Vol.34. – P.383–391.
15. Brites D. // Ann. Hepatol. – 2002. – Vol.1. – P.20–28.
16. Cai J., Mao Z., Hwang J.J., Lu S.C. // Cancer Res. 1998. – Vol.58. – P.1444–1450.
17. Cai J., Sun W.M., Hwang J.J., et al. // Hepatology. – 1996. – Vol.24. – P.1090–1097.
18. Cabrero C., Duce A.M., Ortiz P., et al. // Hepatology. 1988. – Vol.8. – P.1530–1534.
19. Cederbaum A.I. // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.16. – P.1366–1376.
20. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. // Gastroenterology. – 2012. – Vol.142. – P.1592–1609.
21. Chavez M. // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2000. – Vol.57. – P.119–123.
22. Chawla R.K., Watson W.H., Eastin C.E., et al. // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol.275 (Pt.1). – G125–129.
23. Cibirn M., Gentile N., Ferri M., et al. // Biomed. Soc. Aspects Alcohol Alcohol. – 1988. – Vol.805. – P.357–360.
24. Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., et al. // Gastroenterology. – 1998. – Vol.115. – P.1541–1551.
25. Colell A., Morales A., et al. // Hepatology. – 1997. – Vol.26. – P.699–708.
26. Coppole B.L., Jaeschke H., Klaassen C.D. // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol.30. – P.195–204.
27. Corrales F., Alvarez L., Pajares M.A., et al. // Drug Invest. – 1992. – Vol.4 (Suppl.4). – P.8013.
28. Corrales F., Pajares M., Pliego M., et al. // J. Hepatol. – 1991. – Vol.13 (Suppl.2). – S111.
29. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. // An. Med. Interna. – 1996. – Vol.13. – P.9–15.
30. Duce A.M., Ortiz P., Cabrero C., Mato J.M. // Hepatology. – 1988. – Vol.8. – P.65–68.
31. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver disease // J. Hepatol. – 2009. – Vol.51. – P.237–267.
32. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R., et al. // Gastroenterology. – 2011. – Vol.140. – P.830–839.
33. Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L., et al. // PLoS One. – 2010. – Vol.5. – e15492.
34. Finkelstein J.D., Martin J.J. // J. Biol. Chem. 1986. – Vol.261. – P.1582–1587.
35. Fiorelli G. // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. – 1999. – Vol.60. – P.335–348.
36. Floreani A., Paternoster D., Melis A., Grella P.V. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1996. – Vol.67. – P.109–113.
37. Frezza M., Gentini G., Cammerari G., et al. // Hepatogastroenterol. – 1990. – Vol.37 (Suppl.II). – P.122–125.
38. Frezza M., Pozzato G., Chiesa L., et al. // Hepatology. – 1984. – Vol.4. – P.274–278.
39. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., et al. // Gastroenterology. – 1990. – Vol.99. – P.211–215.
40. Gao B., Bataller R. // Gastroenterology. – 2011. – Vol.141. – P.572–1585.
41. Garcia-Ruiz C., Morales A., Colell A., et al. // Hepatology. – 1995. – Vol.21. – P.207–214.
42. Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U., Carretero M.V., et al. // FASEB J. – 2000. – Vol.14. – P.2511–2518.
43. Greenes V., Williamson C. // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.15. – P.2049–2046.



44. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. // PLoS One. – 2015. – Vol.10. Published online 2015 Mar 16.
45. Halsted C.H., Medici V. // Adv. Nutr. – 2011. – Vol.2. – P.421–427
46. Hardwick D.F., Applegarth D.A., Cockcroft D.M., et al. // Metabolism. – 1970. – Vol.19. – P.381–391.
47. Hardy M.L., Coulter I., Morton S.C., et al. // Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ). – 2003. – Vol.64. – P.1.
48. Hirata F., Axelrod J. // Science. – 1980. – Vol.209. – P.1082–1090.
49. Hirata F., Toyoshima S., Axelrod J., Waxdal M.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1980. – Vol.77. – P.862–865.
50. Hoang B.X., Tran H.Q., Vu U.V., et al. // Pain Palliat. Care Pharmacother. – 2014. – Vol.28. – P.206–211.
51. Horowitz S. // Altern. Complement. Ther. – 1999. – Vol.5. – P.266–270.
52. Jaeschke H. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol.26 (Suppl.1). – P.173–179.
53. Kinsell L.W., Harper H.A., Barton H.C., et al. // J. Clin. Invest. – 1948. – Vol.27. – P.677–688.
54. Kotb M., Mudd S.H., Mato J.M., et al. // Trends Genet. TIG. – 1997. – Vol.13. – P.51–52.
55. Latasa M.U., Boukaba A., Garcia-Trevijano E.R., et al. // FASEB J. – 2001. – Vol.15. – P.1248–1250.
56. Lee N.M., Brady C.W. // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.15. – P.897–906.
57. Lee T.D., Satta M.R., Mendler M.H., et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2004. – Vol.28. – P.173–181.
58. Lieber C.S. // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.76. – P.1183S–1187S.
59. Lieber C.S., Casini A., DeCarli L.M., et al. // Hepatology. – 1990. – Vol.11. – P.165–172.
60. Lieber C.S., Packer L. // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.76, N5. – P.1148S–1150S.
61. Liu Q., Chen J., Liu L., et al. // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol.286. – P.17168–17180.
62. Loenen W.A. // Biochem. Soc. Trans. – 2006. – Vol.34. – P.330–333.
63. Lu S.C. // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2000. – Vol.32. – P.391–395.
64. Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol.98. – P.5560–5565.
65. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., et al. // Drug Invest. – 1992. – Vol.4 (Suppl.4). – P.90–100.
66. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., et al. // J. Hepatol. – 1999. – Vol.30. – P.1081–1089.
67. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. // FASEB J. – 2002. – Vol.16. – P.15–26.
68. Mato J.M., Lu S.C. // Hepatology. – 2007. – Vol.45. – P.1306–1312.
69. Medici V., Virata M.C., Peerson J.M., et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2011. – Vol.35. – P.1960–1965.
70. Morgan T.R., Osann K., Bottiglieri T., et al. // Cancer Prev. Res. (Phila). – 2015. – Vol.8. – P.864–872.
71. Nicastrì P.L., Diaferia A., Tartagni M., et al. // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol.105. – P.1205–1207.
72. Popper H. // Hepatology. – 1981. – Vol.1. – P.187–191.
73. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol.86. – P.14–24.
74. Pust T., Beuers U. // Orphanet. J. Rare Disease. – 2007. – Vol.2. – P.26–32.
75. Qin B., Guo S., Zhao Y., et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – Vol.8. – P.158–160.
76. Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. // Hepatology. – 1991. – Vol.13. – P.1084–1089.
77. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A., et al. // BJOG. – 2004. – Vol.111. – P.17–21.
78. Sanchez-Gongora E., Ruiz F., Mingorance J., et al. // FASEB J. – 1997. – Vol.11. – P.1013–1019.
79. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., et al. // Anti-cancer Res. – 2003. – Vol.23. – P.5173–5179.
80. Stramentinoli G., Di Padova G., Gualano M., et al. // Gastroenterol. – 1981. – Vol.80. – P.154–158.
81. Su Z.R., Cui Z.L., Ma J.L., et al. // Hepatogastroenterol. – 2013. – Vol.60. – P.1136–1141.
82. Trespi E., Vigoni R., Matti C., Colla C. // J. Hepatol. – 1997. – Vol.26 (Suppl.1). – P.128.
83. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., et al. // Scand. J. Gastroenterol. 1989. – Vol.24. – P.407–415.
84. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., et al. // Support Care Cancer. – 2012. – Vol.20. – P.135–139.
85. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., et al. // Expert. Opin. Drug Saf. – 2011. – Vol.10. – P.345–349.
86. Wortham M., He L., Gyamfi M., et al. // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol.53. – P.2761–2774.
87. Yamaguchi K., Yang L., McCall S., et al. // Hepatology. – 2007. – Vol.45. – P.1366–1374.
88. Zhang L., Liu X.H., Qi H.B., et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol.19. – P.3770–3776.
89. Zhu S.S., Dong Y., Gan Y., et al. // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2010. – Vol.24. – P.136–138.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН)

Впервые опубликовано в журнале: «Медицинские новости» – 2017. – N 2. – стр. 32–38.

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



Гептрал®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и
фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «09» марта 2021г.
№N037315

Торговое наименование

Гептрал®

Международное непатентованное название

Адеметионин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушения обмена веществ другие. Аминокислоты и их производные. Адеметионин

Код АТХ А16АА02

Показания к применению

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

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- пациенты с генетическим нарушением, влияющим на метаболизм метионина и/или гомоцистинурии и/или гипергомоцистеинемией (например, дефицитом фермента цистатион бета-синтетазы, нарушением метаболизма витамина В12)

Если у Вас есть одно из перечисленных выше заболеваний/состояний или факторов риска, перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

Необходимые меры предосторожности при применении

Необходимо обратиться к врачу при отсутствии улучшения или ухудшении состояния.

У пациентов с прецирротическими состояниями и циррозом печени с гиперкреатининемией следует контролировать уровень креатинина во время приема таблеток Гептрал®.

Поскольку дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов 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 В12 и/или фолиевой кислоты до начала лечения или одновременный прием с адеметионином. Препарат Гептрал® не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию при лечении адеметионином.

Необходимо проинформировать врача если во время терапии препаратом Гептрал® 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.

Имеется сообщение о серотониновом синдроме у пациента, получавшего адеметионин и кломипрамин. Следует с осторожностью применять препарат 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 препаратом Гептрал® (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 препаратом Гептрал® (адеметионином). У данной категории пациентов рекомендуется использовать не иммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови.

Суицид / суицидальные мысли (у пациентов с депрессивными синдромами)

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, членовредительства и самоубийства (самоубийство/связанные события). Этот риск сохраняется до тех пор, пока не произойдет ремиссия. Если у Вас до начала лечения адеметионином была история суицидальных мыслей или поведения, Вам необходим тщательный контроль врача, так как Вы можете подвергаться большему риску суицидальных мыслей или попыток самоубийства. Вы (или те, кто заботится о Вас) должны немедленно сообщить своему лечащему врачу о любом ухудшении состояния, начале суицидального поведения или мыслей, изменении в поведении.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Если Вы применяете нижеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные) перед применением препарата Гептрал® проконсультируйтесь с врачом. Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно, и следует с осторожностью применять адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также лекарственными средствами, содержащими триптофан (в том числе, растительного происхождения).

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Эффективность и безопасность применения адеметионина у детей не установлена

Во время беременности или лактации

Применение препарата Гептрал® при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется без наблюдения у врача.

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

При применении препарата Гептрал® возможны головокружение и снижение артериального давления. В случае появления данных нежелательных реакций следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до их исчезновения.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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 препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. В случае изменения цвета таблеток от первоначального от белого до желтого (вследствие повреждения алюминиевой оболочки блистера) необходимо воздержаться от их применения.

Взрослым

Начальная терапия

Длительность начальной терапии – 14 дней.

При проведении начальной терапии препаратом Гептрал® 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:

В дозе 500-1500 мг/сутки.

Особые группы пациентов

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

Фармакокинетические параметры в норме и у больных с печеночной недостаточностью одинаковы.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Передозировка препаратом Гептрал® маловероятна.

В случае передозировки препаратом Гептрал® следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение: симптоматическое.

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

Необходимо обратиться к врачу при отсутствии улучшения или ухудшении состояния.

В случае возникновения вопросов относительно применения препарата необходима консультация медицинского работника.

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

Не было сообщений о каких-либо случаях привыкания или лекарственной зависимости. Редко, особенно у чувствительных пациентов, препарат Гептрал® вызывал нарушения ритма сон/бодрствование. У некоторых пациентов были зарегистрированы изжога и чувство тяжести в эпигастриальной области. У пациентов с депрессивным синдромом сообщалось о суицидальных мыслях/ поведении. Среди наиболее частых нежелательных реакций были: головная боль, тошнота и диарея.

Часто:

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

Нечасто:

- инфекции мочевыводящих путей
- реакции гиперчувствительности,
- анафилактикоидные или анафилактические реакции (в том числе покраснение кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, изменение артериального давления (снижение артериального давления, повышение артериального давления) или частоты пульса (учащение, урежение))
- агитация (сильное эмоциональное возбуждение, сопровождающееся двигательным беспокойством), спутанность сознания
- головокружение, парестезия, дисгевзия (расстройство вкуса, характеризующиеся утратой вкуса или извращением вкусовых восприятий
- «приливы», снижение артериального давления, флебит
- отек гортани
- сухость во рту, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечные боли, желудочно-кишечные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, рвота, эзофагит
- повышенное потоотделение, ангионевротический отек, кожно-аллергические реакции (в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема)

- артралгия, мышечные спазмы

- отек, лихорадка, озноб

Редко:

- суицид / суицидальные мысли
- вздутие живота
- желчная колика
- недомогание

Неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным):

- цирроз печени
- гриппоподобные симптомы
- сердечно-сосудистые нарушения

Если у Вас отмечаются нежелательные реакции, указанные в инструкции, или они усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество - адеметионина 1,4-бутандисульфонат 949 мг (эквивалентно 500 мг катиона адеметионина), вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат (тип А), магния стеарат

состав кишечнорастворимой оболочки: сополимер кислота метакриловая – этилакрилат (1:1), макрогол 6000, полисорбат 80, симетикона эмульсия (30%), натрия гидроксид, тальк, вода очищенная.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

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 казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 лет

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Аббви С.р.л., Италия (S.R. 148 Pontina Km 52 snc 04011 Campoverde di Aprilia (LT) Italy).

тел. +39 06928321

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмбХ, Фройндалее 9А,

30173 Ганновер, Германия

тел. +49 (0) 511 6750 3366, факс +49 (0) 511 6750 3566,

email: pv.qppv@abbott.com.

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:

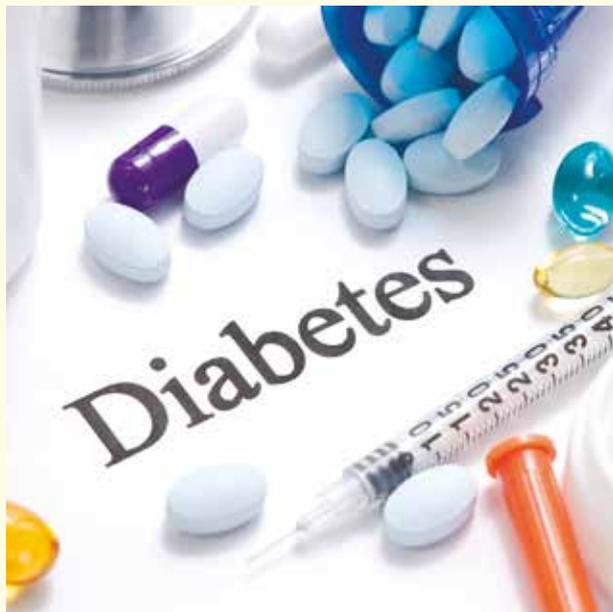
ТОО «Абботт Казахстан»
050060 г. Алматы, Республика Казахстан.
ул. Ходжанова 92, офис 90
тел.: +7 727 244 75 44, +7 727 244 76 44,
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Микрофлора кишечника влияет на эффективность противодиабетических препаратов

Результаты исследования американских ученых

Количество или качество?

В ходе нового исследования, целью которого было изучение влияния микробиоты кишечника на эффективность лекарств, назначаемых при сахарном диабете 2 типа, американские ученые получили результаты, которые позволяют предположить, что от количественного и качественного состава кишечной микрофлоры может зависеть успешность достижения гликемического контроля у пациентов с нарушением углеводного обмена. Результаты работы опубликованы в журнале «EBioMedicine».



По оценкам специалистов, на сегодня в мире насчитывается около 415 млн человек с сахарным диабетом 2-го типа. Это подтолкнуло ученых говорить о «глобальной пандемии» этого заболевания. Хотя радикального лечения для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на данный момент не существует, определенная лекарственная терапия и изменения в образе жизни могут помочь тем, кто живет с этой болезнью.

Эффективность противодиабетических препаратов

Известно, что эффективность препаратов, назначаемых при сахарном диабете, очень разнится и может зависеть не только от формы введения, но и от персональных особенностей пациента. В ходе нового исследования ученые из Баптистского медицинско-

го центра Уэйк Форест (Wake Forest Baptist Health), США, изучали одну из возможных причин различий в эффективности – микрофлору кишечника. В предыдущих работах ученые обращали внимание, что некоторые представители кишечного микробиома могут «провоцировать» развитие ожирения и сахарного диабета 2-го типа и что у пациентов с диабетом часто имеет место дисбаланс в составе кишечных бактерий. Кроме того, ученые отметили, что некоторые гипогликемические препараты эффективны при внутривенном введении, но не проявляют никакой активности при приеме внутрь. Возможной причиной этого может быть метаболическая активность микрофлоры кишечника.

Руководитель работы доктор Хариом Ядав (Hariom Yadav) привел в пример метформин, широко применяемое антидиабетическое средство, которое очень эффективно при пероральном приеме, но абсолютно бесполезно при внутривенном введении. Основываясь на подобных наблюдениях, исследователи задались вопросом, влияет ли состав кишечной микрофлоры на эффективность некоторых лекарств от диабета. Для этого они проанализировали данные более 100 исследований, участниками которых были как лабораторные животные, так и люди.

Как микрофлора может влиять на препараты?

В ходе работы внимание ученых было сосредоточено на изучении того, как микробиом усиливал либо подавлял эффективность лекарственных препаратов. Установлено, что медикаментозное модулирование состава микрофлоры кишечника может помочь повысить, изменить или снизить эффективность лекарств, применяемых при сахарном диабете 2 типа. Оказалось, что метаболическая способность микробиома пациента может влиять на всасывание и функцию препаратов, делая их фармакологически активными, неактивными или даже токсичными.

Ученые подчеркнули, что такие результаты позволяют ответить на вопрос о том, почему отдельные препараты демонстрируют высокую эффективность у 90 % или у 50 % пациентов, но никогда не у 100 %. Тем не менее они отметили, что необходимо проведение дополнительных исследований для продолжения изучения особенностей взаимодействия между кишечными бактериями и препаратами, применяемыми при сахарном диабете 2 типа.

Ученые надеются, что в будущем удастся разработать методы лечения, в которых будут учитываться различия в микрофлоре кишечника, которые сопровождают конкретные заболевания.

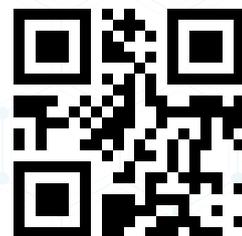
Sandoiu A. (2018) Type 2 diabetes: Gut bacteria may influence drug effectiveness. *Medical News Today*. December 18 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/324024.php>).

Ю.С. Котикович

Впервые опубликовано в редакции «Украинского медицинского журнала»

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



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

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

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

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

Желчнокаменная болезнь: не пропустите рак!

Холецистэктомия – одно из наиболее частых хирургических вмешательств при заболеваниях органов брюшной полости. Самым распространенным видом вмешательства является лапароскопический, составляющий более 90 % всех вмешательств. Кроме признаков явного воспалительного процесса, в последнее время при рутинном гистологическом обследовании повысилась частота «случайных» находок, включая карциному желчного пузыря, билиарную интраэпителиальную неоплазию, эпителиальную дисплазию или метастазы в других органах. Частота таких находок во время обычного гистологического обследования составляет 0,17–3,30 %, и согласно современным требованиям, является обязательной диагностической процедурой. В то же время многие авторы ввиду низкой частоты выявляемости онкопатологии и высоких экономических затрат на обследовании предлагают выборочное обследование. Более того, обязательное проведение рутинного ультразвукового исследования (УЗИ) должно помочь выявить пациентов с высоким риском. Целью настоящего исследования, проведенного Катаржиной Бартосяк (Katarzyna Bartosiak) и соавторами, стало определение общей частоты «случайных» патологических находок у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию по поводу симптомного заболевания желчного пузыря, а также изучить, является ли макроскопический вид желчного пузыря при УЗИ достоверным методом идентификации пациентов с иной патологией, кроме желчнокаменной. Работа выполнена в Военно-медицинском институте (Department of General, Oncologic, Metabolic and Thoracic Surgery, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland), Варшава, Польша, результаты ее опубликованы в журнале «Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne» («Видеохирургия и другие малоинвазивные технологии») в 2018 г.

В анализ включены результаты хирургического лечения 1131 пациента, которому проведено удаление желчного пузыря: 356 (31,47 %) мужчин и 774 (68,43 %) женщины в 2013–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 55 ± 15 лет (19–92 года). Лапароскопическая холецистэктомия проведена 1064 (94 %) пациентам, открытая хирургия – 16 (1,4 %). У 43 (3,8 %) пациентов из-за технических сложностей выполнена конверсия лапароскопической холецистэктомии в открытое хирургическое вмешательство. Средняя продолжительность госпитализации составила 3,7 ± 2,3 дня. Как пишут авторы исследования, большая часть патологического процесса была представлена хроническим воспалением – 382 (33,8 %), гнойным холециститом – 312 (27,6 %), желчнокаменной болезнью – 273 (21,5 %) и полипами желчного пузыря – 17 (1,5 %). Неожиданные патологические находки выявлены у 21 (1,86 %) пациента. Частота распространенности и вид патологии представлены в таблице ниже.

Таблица. Анализ патогистологических находок при 1131 удалении желчного пузыря (21 случай)

Патогистологическое заключение (находка)	n (%)
Протоковая аденокарцинома	7 (0,61)
Гепатоцеллюлярная карцинома	1 (0,09)
Высокодифференцированная аденокарцинома	1 (0,09)
Аденокарцинома с умеренной степенью метаплазии железистого эпителия	1 (0,09)
Билиарная интраэпителиальная неоплазия высокой степени метаплазии (BillIN-3)	1 (0,09)
Билиарная интраэпителиальная неоплазия низкой степени метаплазии (BillIN-1)	2 (0,18)
Псевдопилорическая метаплазия	4 (0,35)
Низкодифференцированная эпителиальная дисплазия	3 (0,27)
Метастазы из молочной железы	1 (0,09)

Наиболее частые «случайные» находки у 21 пациента, как сообщают исследователи, были представлены частично трубчатой, частично – папиллярной аденокарциномой 0,61 %, псевдопилорической метаплазией – 0,35 % и низкодифференцированной эпителиальной дисплазией – 0,27 %. Проведенный статистический анализ методом логистической регрессии подтвердил корреляцию между возрастом и частотой случайных находок (отношение риска (ОР) = 1,047, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,010–1,085; p = 0,0125). При этом ИМТ и пол не были факторами риска дополнительных находок: ОР = 0,957, 95 % ДИ 0,861–1,064; p = 0,417 и ОР = 0,939, 95 % ДИ 0,32–2,758; p = 0,908 соответственно. Результаты предоперационного УЗИ были проанализированы в 21 случае, где выявлены случайные патогистологические находки. При этом подозрительная УЗИ-картина желчного пузыря определена только у 5 пациентов, имевших патогистологическое несоответствие. Остальные 16 случаев имели нормальное УЗИ-заключение. Положительное прогностическое значение УЗИ при выявлении «случайных» гистологических находок составило 0,238 и было очень низким, подчеркивают авторы исследования.

Выводы

Как отмечают исследователи, «случайные» находки при гистологическом исследовании желчного пузыря, удаленного по поводу острого калькулезного холецистита у симптомных пациентов, составили 1,86 %.

Авторы исследования также установили низкую диагностическую ценность предоперационной ультрасонографии для выявления неоплазий различного генеза, что предполагает обязательное рутинное проведение гистопатологического контроля всех образцов удаленных желчных пузырей.

Bartosiak K., Liszka M., Drazba T. et al. (2018) *Unexpected pathological findings after laparoscopic cholecystectomy – analysis of 1131 cases. Videosurgery Miniinv.*, 13(1): 62–66 (DOI: <https://doi.org/10.5114>).

А.И. Осадчий
Впервые опубликовано в редакции «Украинского
медицинского журнала»

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.

PK-ЛС-5№016211 от 18.12.2019 г. без ограничения срока действия

ТРИМЕДАТ®



ЖИВОТ & ПОРЯДОК

БОЛЬ В ЖИВОТЕ, ЧУВСТВО ТЯЖЕСТИ, ВЗДУТИЕ?

ТРИМЕДАТ ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ СРАЗУ НЕСКОЛЬКО СИМПТОМОВ, ВОЗДЕЙСТВУЯ НА ПРИЧИНУ ИХ ПОЯВЛЕНИЯ

Торговое наименование
Тримедат® форте

Международное непатентованное название
Тримебутин

Лекарственная форма, дозировка
Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытие пленочной оболочкой, 300 мг

Фармакотерапевтическая группа
Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Синтетические холиноблокаторы – эфиры с третичной аминогруппой, Тримебутин.
Код АТХ: A03AA05

Показания к применению
- Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта в области живота; ощущения вздутия (метеоризма), моторных расстройств кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсии, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, связанных с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и желчных путей (неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; желчнокаменная болезнь; дисфункция жел-выводящих путей; синдром раздраженного кишечника; дисфункция сфинктера Одди; постхолецистэктомический синдром).
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость.

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания
• Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
• Период беременности.
• Детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

Необходимые меры предосторожности при применении
Применение во время беременности и лактации.

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.
В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Тем не менее, в связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата Тримедат® форте в период беременности противопоказано.

Рекомендации по применению:
Режим дозирования:
Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке.
Метод и путь введения:
Внутрь, независимо от времени приема пищи, заливая достаточным для проглатывания таблетки количеством жидкости.
Частота применения с указанием времени приема:
2 раза в день с перерывом в 12 часов.

Длительность лечения:
Курс лечения абдоминальной боли, связанной с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта и желчных путей – 28 дней.
При необходимости длительность приема препарата может быть увеличена. Перерыва между курсами приема препарата не требуется.
Для предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения в период ремиссии рекомендуется продолжить прием в дозе 300 мг в сутки в течение 12 недель.

Побочное действие:
Частота не известна
- Сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор
- сонливость, усталость, головокружение, головная боль, беспокойство
- задержка мочи, нарушения менструального цикла, кожная сыпь, болезненное увеличение грудных желез.

Срок хранения 2 года
Не применять по истечении срока годности

Условия хранения
Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!
Условия отпуска из аптек
Отпускают без рецепта.

Сведения о производителе
Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

Держатель регистрационного удостоверения
Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)
141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63
Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

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 «Валента Азия»
Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1102
Тел./факс: +7 (7271) 3341551 вн.4027
Моб. +7 771 779 79 37
Электронный адрес: asia@valentapharm.com

PK-JC-SN024536 дата регистрации 28.04.2020
дата истечения 28.04.2025

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