

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаев Н.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Машкеев А.К. (Алматы)
Нерсесов А.В. (Алматы)
Нукушева С.Г. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

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 РК лекарственных
средств и различных предметов
медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25

E-mail: masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии

«Print House Geron»

г. Алматы, ул. Сатпаева, 30А/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 6 (22), 2013

Гастроэнтерология. Гепатология



Уважаемые коллеги!

Перед вами первый, в этом году, номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен таким областям медицины, как гастроэнтерология и гепатология.

Болезни органов пищеварения сегодня широко распространены, на их долю приходится порядка 8% всех заболеваний.

В рубрику «Актуальная тема» мы выделили статьи раскрывающие роль пробиотических штаммов *Vacillus clausii* и алгоритмы выбора противохеликобактерной терапии.

В последнее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира, что связано с ростом частоты выявления данной патологии, разнообразием клинических проявлений, включающих экстраэзофагеальные признаки. Авторы – Кабанец Н.С., Калашикова Н.Н., Старостин Б.Д. именно этой проблеме посвятили свои работы.

Клуб гастроэнтерологов, в этом номере посвящен современному лечению такого заболевания как панкреатит. Распространенность среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, кроме того, острый и хронический панкреатит значительно «помолодел». Возросла доля алкогольного панкреатита с 40 до 75%.

Осветили также и работу Школы гепатологов, которая прошла в рамках третьего съезда терапевтов и пятого конгресса кардиологов Казахстана.

Круг вопросов, которые мы охватываем в журнале, с каждым разом расширяется, и мы будем рады любым конструктивным замечаниям, пожеланиям и предложениям.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

КОНГРЕССЫ. СЕМИНАРЫ. СИМПОЗИУМЫ

| | |
|---|----|
| Школа гепатологов: цирроз печени и его осложнения | 5 |
| Стеатоз печени и поджелудочной железы через призму развития и прогрессирования метаболического синдрома | 10 |

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

| | |
|---|----|
| Nolinocerevel Finis sanctificat media («Не навреди» или «Цель оправдывает средства») в эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> . Новосёлов А.В., Ткаченко С.Б., Новосёлов В.С. | 18 |
| Роль пробиотических штаммов <i>Bacillus clausii</i> в антихеликобактерной терапии. Фадеев Г.Д., Можина Т.Л., Черняк А.Н. | 26 |

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

| | |
|--|----|
| Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Кабанец Н.С., Колкина В.Я., Крюк М.А. | 34 |
| Новые стратегии использования пантопразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. S. Mathews, A. Reid, C. Tian, Q. Cai | 40 |
| Исследование по сравнительной характеристике прокинетиков при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и дуоденогастральным рефлюксом. Калашикова Н.Н. | 44 |
| Сочетанная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. | 46 |

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

| | |
|--|----|
| Европейский консенсус по лечению болезни Крона | 50 |
| Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. Юрьев К.Л. | 57 |
| Особенности профилактики острых гастродуоденальных поражений в терапевтической клинике. Скотников А.С., Наумов А.В., Верткин А.Л. | 66 |
| Клинические проявления и особенности течения неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Элина А.А. | 72 |
| Применение препарата Гепадиф® у больных с заболеваниями печени разной этиологии. Корчинский М.Ч. | 78 |

ОБЗОРЫ

| | |
|--|-----|
| Клинико-патфизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста. Вялов С.С. | 84 |
| Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Иваишкин В.Т. | 90 |
| Поражение пищеварительного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани. Крюк М.А., Голубова О.А., Колкина В.Я., Кабанец Н.С., Фоменко П.Г. | 95 |
| Современный взгляд на кишечный дисбактериоз у детей. Сарсенбаева С.С., Сарсенбаева З.Б. | 99 |
| Трикалия висмута дицитрат в терапии язв, ассоциируемых с язвенной болезнью и с нестероидной гастропатией. Васильев Ю.В. | 102 |
| Эндоскопические исследования при воспалительных заболеваниях кишечника: когда, почему, как? Дорофеев А.Э., Томах О.В., Руденко Н.Н., Сибилев А.В. | 108 |

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ПАНКРЕАТИТ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

| | |
|---|-----|
| Болевой абдоминальный синдром у больных хроническим панкреатитом. Патогенетическое обоснование фармакотерапии полиферментными препаратами. Пахомова И.Г. | 114 |
| Применение полиферментного препарата «Креон 25000» в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Щербина Н.Н., Тряпицын А.В., Егоров Д.В. | 121 |

ЗАПИСКИ ПАЦИЕНТА

| | |
|------------------------------|-----|
| Береги желудок смолоду. | 126 |
|------------------------------|-----|

| | |
|---------------|-----|
| НОВОСТИ | 132 |
|---------------|-----|

Работа секции по гастроэнтерологии и гепатологии, которая прошла в рамках объединенного медицинского форума – третьего съезда терапевтов и пятого конгресса кардиологов Казахстана, была посвящена циррозу печени и его осложнениям. Были рассмотрены также эндоскопические методы лечения заболеваний пищевода. Гастросекция прошла в формате совместной школы Российского общества по изучению печени и Казахской ассоциации по изучению печени.



Школа гепатологов: цирроз печени и его осложнения

Почему из множества аспектов современной гастроэнтерологии и гепатологии организаторами были выделены именно эти моменты? Цирроз печени в структуре смертности от заболеваний желудочно-кишечного тракта стоит на первом месте, да и в целом заболевания ЖКТ по уровню распространенности занимают лидирующие позиции.

Модераторы секции – профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Чавдар Павлов и Марина Маевская и их коллега из Казахстана, профессор Александр Нерсесов из НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗ РК – известные в своих странах и за рубежом эксперты в этой отрасли знаний, умеющие ценить свое и чужое время, и потому к теме обсуждения приступили «без долгих прелюдий».

Методам диагностики цирроза печени посвятил свою презентацию заместитель директора по лечебной работе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии

им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Ч.С. Павлов.

Так как презентация профессора Павлова открывала заседание школы российско-казахстанских гепатологов, вначале докладчик напомнил аудитории (в числе приглашенных были практикующие гастроэнтерологи и гепатологи нашей страны) некоторые общетеоретические вопросы, касающиеся цирроза печени. ЦП является результатом воспаления в печени, которое происходит под воздействием таких негативных факторов, как вирусы, алкоголь (очень актуально для наших стран), наследственность и др. Правильная диагностика тут очень важна, для того чтобы врач знал, как вести такого больного, он должен знать механизм происходящего в его печени воспалительного процесса.

Фиброз – процесс сбалансированный, воздействовать на него надо очень тонко, чтобы сохранить этот баланс, предостеречь своих казахстанских коллег Чавдар Савович, и привел в подтвержде-

ние несколько клинических примеров.

Сложность диагностики ЦП в том, что у него малоинформативная клиническая симптоматика, в ней трудно ориентироваться даже опытному врачу. Воспалительный процесс, который происходит в печени, проявляется на периферии небольшим повышением уровня трансаминаз. И если это не будет зафиксировано лабораторными данными, то лечащий врач не получит вовремя нужную информацию и не сможет своевременно и правильно лечить такого больного.

Что касается конкретных методов диагностики, то в первую очередь это биопсия печени. На той стадии, когда клиницисты «не видят» картину происходящего внутри печени, это самый верный способ получить информацию напрямую из больного органа. В свое время биопсия печени произвела настоящую революцию в гепатологии, на основе этих данных проводилась вся диагностика и лечение ЦП.

Для участников школы гепатологов профессор Павлов при-



вел Таблицу соответствия стадий ФП. Это самый распространенный способ оценки фиброза печени, и он может быть полезен казахстанским гепатологам в их повседневной практике.

Следующий метод – неинвазивная диагностика. В своей клинике, рассказал российский гепатолог, они чаще всего пользуются эластографией и УЗИ. Ученые Клиники пропаганды также разработали Алгоритм оценки стадий ФП, по которым работает вся гепатологическая служба Российской Федерации. Теперь биопсия – процедура, надо признать, не такая уж легкая как для врача, так и для пациента, нужна только в том случае, если результаты всех вышеназванных методов диагностики не совпадают.

Все эти методы позволили российским врачам составить карту пациентов с хроническим гепатитом. Об актуальности этого начинания говорить не приходится – около 60 процентов больных хроническими гепатитами в России – с фиброзами печени.

О том, что новых методов диагностики ЦП не избегают и наши казахстанские гепатологи, и не только из столичных клиник, но и глубинки, показал экспресс-опрос, проведенный московским лектором. В предложенной клинической ситуации – как сделать правильный выбор: биопсия или эластография, они разобрались быстро и грамотно.

Расширить свое представление о циррозе печени и его довольно

Таблица соответствия стадий фиброза печени (Adapted after Goodman 2007)

| METAVIR | Knodel | Ishak | Kleiner | Scheuer | Brunt |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Stage of estimated fibrosis | Stage of estimated fibrosis | Stage of estimated fibrosis | Stage of estimated fibrosis | Stage of estimated fibrosis | Stage of estimated fibrosis |
| F0 | F0 | F0 | F0 | F0 | F0 |
| F1 | F1 | F1 | F1 | F1 | F1 |
| F1 | F1 | F2 | F1 | F1 | F1 |
| F2 | F3 | F3 | F2 | F2 | F2 |
| F3 | F3 | F4 | F2 | F3 | F3 |
| F4 | F4 | F5 | F3 | F4 | F4 |
| F4 | F4 | F6 | F4 | F4 | F4 |

Общие симптомы

| Жалобы | Осмотр |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Недомогание • Утомляемость • Озноб • ЖК-кровотечение • Тошнота • Рвота • Диарея • Нарушения сознания | <ul style="list-style-type: none"> • Гипертермия (37-38°C или выше) • Гипотермия (<36°C) • Тахипноэ (>20 в минуту) • Тахикардия (>90 в минуту) • Артериальная гипотензия • ↓ выделения мочи • Илеус • Желтуха • Нарастающий асцит • Нарушения сознания |

• Симптомы могут отсутствовать
• Инфекция должна быть заподозрена у любого пациента с ЦП с дезориентацией

Локальные симптомы

| Инфекции | Жалобы | Осмотр |
|-------------------------------|---|---|
| СПБ | <ul style="list-style-type: none"> • Боль в животе • Отсутствие симптомов (особенно у амбулаторных пациентов) | <ul style="list-style-type: none"> • Болезненность при пальпации • Мышечный дефанс • Симптом Blumberg |
| Инфекции мочевого тракта | <ul style="list-style-type: none"> • Дизурия • Боль в надлобковой области • Боль во фланках живота | <ul style="list-style-type: none"> • Болезненность в крестовидных зонах |
| Пневмония | <ul style="list-style-type: none"> • Кашель • Боль в груди • Диспноэ • Продукция мокроты | <ul style="list-style-type: none"> • Хрипы (аускультативно) • Уплотнение ткани легких (перкуторно, рентгенологически) |
| Инфекции кожи и мягких тканей | <ul style="list-style-type: none"> • Локальная болезненность | <ul style="list-style-type: none"> Эритема Отек Локальная температура |

тяжелых осложнениях помогла слушателям школы презентация известного казахстанского гепатолога, д.м.н., профессора Александра Нерсесова «Спонтанный бактериальный перитонит и другие инфекционные осложнения при

циррозе печени».

Инфекции при ЦП – это патологический процесс, вызванный инвазией стерильных в норме тканей, жидкостей и полостей патогенными или условно патогенными микроорганизмами. Это

довольно частое осложнение у пациентов с ЦП, находящихся на двойной (Peg-IFN/RBV) или тройной ПВТ (Peg-IFN/RBV + DAAs). Механизм связан с бактериальной транслокацией – пассажем бактериальной флоры через стенку кишечника в кровь вследствие повышения кишечной проницаемости, иммунной дисфункции, избыточного бактериального роста.

Принятая классификация инфекций при ЦП включает две группы. Первая – внутрибольничная или нозокомиальная (свыше 48 часов). Она диагностируется, как правило, у пациентов, находившихся в медицинских организациях, гемодиализных центрах; получавших в/в химиопрепараты за 30 дней до госпитализации; госпитализировавшихся, как минимум, на 2 дня или прооперированных за 90-180 дней до инфекции; получавших помощь в стационаре на дому или организациях сестринского ухода.

Вторая группа инфекций при ЦП – внебольничная (менее 48 часов).

У пациентов с ЦП инфекции приводят к 4-кратному повышению смертности: 30% пациентов умирают в первый месяц после развития инфекции, следующие 30% – в течение одного года. Риск инфицирования зависит от длительности терапии – чем дольше она длится, тем больше шансов получить инфекцию; от возраста – пациенты «в годах», находящиеся на ПВТ, входят в группу риска, а также больные сахарным диабетом, с гипергликемией. Повышает риск инфицирования наличие фиброза, что подтвердили недавние исследования, проведенные во Франции.

Наиболее коварная инфекция при ЦП – спонтанный

бактериальный перитонит (СПБ). Его частота при ЦП составляет 20-25%, а смертность – 10-25%. Инфекции мочевого пузыря – 20-25% и 10% соответственно. Частота пневмонии у пациентов с ЦП – 9-13%, и очень высокая смертность – 34% в целом и 65% в случаях респираторного дистресс-синдрома.

Эту тревожную тенденцию подтвердили и исследования, проведенные в клинике НИИ Кардиологии и внутренних болезней. Анализ показал, что среди всех инфекций при ЦП превалирует СПБ, его имели большинство умерших по этой причине больных.

На практике проявления СПБ многообразны, информирует коллег профессор Нерсесов. В 13% случаев



симптомы могут вообще отсутствовать. Лечащего врача должна насторожить даже незначительная лихорадка, т.к. для поздних стадий ЦП типична гипотермия, боль в животе (диффузная, продолжительная, менее выраженная, чем при обычном перитоните); напряжение брюшной стенки (меньше, чем при обычном перитоните); диарея, паралитический илеус, гипотензия, гипотермия, а также нарушение психического статуса и др. Лабораторные сдвиги – это лейкоцитоз, ацидоз, ухудшение функции почек.

Главное правило для врача, столкнувшегося с инфекцией при ЦП, – ранняя диагностика и интенсивная терапия инфекции.

Что касается правильного и своевременного диагноза, то гепатологам с мест помогут установленные приведенные докладчиком таблицы общих и локальных симптомов.

Методы диагностики инфекции при ЦП – это такие лабораторные тесты, как ОАК [AUC 0,7], СРБ >2 mg/dl (AUC 0,6-0,9), чувствительность 78%, специфичность 68%. Очень большие возможности дает прокальцитонин (AUC 0,7-0,9), чувствительность 73%, специфичность 63%, который, как надеется докладчик, может быть, появится вскоре и в наших клиниках.

Что касается лечения, то в первую очередь, это антибактериальная

Принципы лечения инфекций при ЦП

| | | |
|---|---|---|
| 1 | АБТ | <ul style="list-style-type: none"> • Раннее назначение в/в АБТ с учетом <ul style="list-style-type: none"> • Типа и тяжести инфекции • Природы (нозокомиальная, внебольничная) • Случаев колонизации инфекции или мультирезистентности М/О в анамнезе • Хирургические или радиологические манипуляции по показаниям |
| 2 | Профилактика ОПН при СБП | <ul style="list-style-type: none"> • 20% Альбумин в/в <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с риском ОПН (Crea > 1 mg/dl и/или Bil > 4 mg/dl) • 1,5 г/кг в день диагностики и 1 г/кг на 3 день • Отмена диуретиков • Избегать больших объемов парацентеза |
| 3 | Профилактика ОПН при других инфекциях | <ul style="list-style-type: none"> • Отмена диуретиков • Адекватная гидратация (per os или в/в) • Альбумин в/в (?) |
| 4 | Лечение /профилактика других осложнений | <ul style="list-style-type: none"> • Неадсорбируемые дисахариды (Лактулеза) для профилактики ПЭ • В-блокаторы у пациентов с риском кровотечения из ВРВ • Факторы коагуляции при наличии кровотечения (?) |

терапия. Чем раньше она начата, тем больше шансов у пациента выжить. Препараты первого выбора здесь – цефалоспорины III поколения, это «золотой стандарт» терапии инфекций при ЦП. Ранняя АБТ повышает выживаемость при септическом шоке – тоже актуальная проблема для больных ЦП. Следующий момент – профилактика острой почечной недостаточности, и здесь ставка делается главным образом на альбумин. И третья составляющая – лечение и профилактика сопутствующих инфекций.

На слайде эти принципы конретизированы:

- Отдельные пациенты с ЦП для нас – это пациенты с ХГС, получающие противовирусную терапию, – поделился профессиональными тревогами с коллегами профессор Нерсесов, – у них на первом месте стоят осложнения со стороны дыхательных путей, приводящие к тяжелым последствиям.

Как выяснилось во время дискуссии, эта тема актуальна не только для казахстанских гепатологов. Московские гости в своей клинической практике тоже сталкиваются с подобным явлением, и потому с большой осторожностью относятся к назначению ПВТ таким больным. Даже если удастся добиться вирусологического ответа у таких больных, прогнозов на будущее это не меняет. По мнению доктора Ч.С. Павлова, надо подбирать очень тщательно пациентов для ПВТ из числа больных с ЦП, в некоторых случаях им лучше вообще не назначать противовирусное лечение.

Интерактивными, не дающими аудитории повода заскучать и расслабиться ни на минуту, были и презентации профессора Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Марины Викторовны Маевской. Тема первой – «Асцит. Гепаторенальный синдром. Демонстрация клинического наблюдения». Для знакомства со сложнейшей проблемой современной гепатологии опытный

клиницист и талантливый лектор выбрала апробированную временем форму подачи сложного материала: от частного к общему, от простого к сложному.

Асцит – осложнение, с которым врачи этой специализации наиболее часто встречаются в своей клинической практике. На экране – пациент профессора Маевской, страдающий алкогольным циррозом печени, со всеми сопутствующими проявлениями – желтуха, признаки декомпенсации печени и пр. Казалось бы, сомневаться в диагнозе не приходится. Но, остерегает коллег Марина Викторовна, когда речь идет об алкогольном

ры, лихорадка. Это естественный атрибут таких больных, – объясняет доктор Маевская, – так как одновременно с воспалением мочевыводящих путей у них обнаруживается и воспаление дыхательных путей. У себя на кафедре гепатологии проводили анализ неспецифических инфекционных осложнений у своих пациентов, и выявили, что на первом месте по частоте стоят комбинированные воспаления, в которые вовлечены дыхательные пути и почки.

Лечение пациентов с асцитом проводится очень осторожно. Диуретики (вначале верошпирон, если нет эффекта – фуросемид)



циррозе печени, его трудно дифференцировать от портальной гипертензии другого генеза, тут понадобятся специальные тесты.

Чем объясняются происходящие в организме таких пациентов гемодинамические нарушения? При «закупорке» печени организм ищет параллельные пути продвижения крови, как вариант – кровь аккумулируется в кишке и других внутренних органах. Первыми на это реагируют почки, в результате чего развивается острая хроническая почечная недостаточность. Но даже гемодиализ здесь не поможет. При исследовании мочи осадок не обнаруживается. Причины почечной недостаточности у больных с ЦП могут быть самые разные.

Другая проблема пациента с асцитом – повышение температу-

назначают этапами, шаг за шагом увеличивая дозы и следя за реакцией организма. Вследствие возможного развития побочных реакций под контролем всегда держат уровень натрия, калия.

– Мы вас призываем, чтобы вы никогда не переливали гипертонический раствор таким пациентам, – обратилась к коллегам профессор Маевская, – так как в результате у них появляется жажда, и они пьют еще больше.

После лечения объемного асцита рекомендуется компенсировать потерю жидкости альбумином, но тут недопустимы, как выразился докладчик, «варварские» методы, когда в пациента вливается порой такое количество жидкости, что он впадает в кому или умирает. После эвакуации жидкости врач должен подобрать больному инди-



видуальную антидиуретическую терапию.

И еще один важный совет от доктора Маевской – исследуйте асцитическую жидкость! Исследуйте так же, как кровь, мочу и другие жидкости организма – считайте эритроциты и лейкоциты, высевайте взятый анализ и наблюдайте. Без этого невозможно понять истинной причины асцита.

Так, на основе одного клинического случая, вовлекая аудиторию в процесс постановки диагноза, выбора лечения, знакомя с результатами самых авторитетных международных исследований, предоставляя массу высокопрофессиональной информации, лектор рассмотрела все проблемы такой актуальной гепатологической проблемы, как асцит.

В аналогичном формате профессор Маевская провела и вторую лекцию «Печеночная энцефалопатия. Демонстрация клинического наблюдения». Вновь на экране пациент: госпитализирован с признаками декомпенсации печени. Уже на первом осмотре по шкале West Haven выставляется диагноз – печеночная энцефалопатия второй стадии.

И здесь актуальна дифференциация диагноза – часто печеночную энцефалопатию путают с алкогольным циррозом. Аспектов этой проблемы много. Так, в настоящее время ученые обсуждают

вопрос, обладают ли цитокины способностью угнетать мозговую деятельность? Профессор Маевская, беря за основу международную практику, в которой нет привычки все выписанные больному препараты давать одномоментно, как говорится, целой горстью, призывает и своих казахстанских коллег к этому. Печеночная энцефалопатия – довольно коварное заболевание, пациент может вести обычный образ жизни, а потом попасть в отделение интенсивной терапии или впасть в кому.

Тот же принцип презентации, когда за основу сообщения берется клинический случай, и та или иная проблема современной гепатологии рассматривается сквозь призму конкретного больного, с успехом был апробирован на школе и нашими докладчиками. «Демонстрация клинического наблюдения», проведенная старшим преподавателем кафедры гастроэнтерологии, гепатологии с курсом эндоскопии НИИ Кардиологии и внутренних болезней Алмагуль Джумабаевой, вызвала в аудитории большой интерес, и докладчику было задано много вопросов, как московскими лекторами, так и нашими врачами-практиками.

В целом, новаторства и наглядности на заседании школы российско-казахстанских гепатологов было в достатке. Теория и практика здесь соседствовали очень

тесно. Так, ведущий эндоскопист нашей страны, доцент НИИ Кардиологии и внутренних болезней Ирина Львовна Меньшикова в начале заседания провела презентацию на тему «Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: основы гемостаза и профилактики». А затем, уже со своего рабочего места, в лаборатории эндоскопии, в режиме онлайн-конференции показала методику проведения таких эндоскопических исследований. Участники секции смогли увидеть на экране, установленном не только в зале конгресса, но и в медицинских центрах других городов, весь ход эндоскопического исследования, забора пробы на биопсию желудка пациентки с пищеводом Барретта.

В итоге такого взвешенного, разностороннего подбора спикеров, благодаря их авторитетным именам, убедительным презентациям, очень хорошей организации мероприятия, российско-казахстанская школа гепатологов, проведенная в рамках конгресса кардиологов и терапевтов Казахстана и посвященная циррозу печени и его осложнениям, получилась очень интересной, емкой по полученной ее участниками профессиональной информацией.

Подготовила
Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Стеатоз печени и поджелудочной железы
через призму развития и прогрессирования
метаболического синдрома

Гепатопротекторы в лечении поражений печени у пациентов с метаболическим синдромом

В последние годы проблема поражений печени различной этиологии стала необычайно актуальной. Причин тому несколько. Во-первых, по мере появления новых препаратов для лечения различных заболеваний и включения этих средств в клиническую практику увеличивается и лекарственная нагрузка на организм пациентов. Во-вторых, в популяции до сих пор широко распространены проблемы алкоголизма, наркомании, хронических инфекционных гепатитов. И, наконец, не следует забывать о таком важном и распространенном факторе риска развития стеатоза печени и стеатогепатита, как избыточный вес. Вне зависимости от того, идет ли речь об алкогольной болезни печени или о поражении этого органа вследствие метаболических нарушений, больной нуждается в препаратах группы гепатопротекторов, подобранных с учетом особенностей организма пациента. Обсуждению роли немецкого препарата Резалют® в лечении больных, у которых поражение печени сопровождается метаболическим синдромом, был посвящен сателлитный симпозиум «Стеатоз печени и поджелудочной железы через призму развития и прогрессирования метаболического синдрома», состоявшийся 10 октября 2011 г.

Свое выступление, посвященное новым технологиям разработки гепатопротективных препаратов, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами нутрициологии и клинического питания СПбГМА им. И.И. Мечникова Ю.П. Успенский (д.м.н., член правления Научного общества гастроэнтерологов России) начал с обсуждения проблемы алкоголизма, тесно связанной с заболеваниями печени. Этот вопрос сегодня крайне актуален, поскольку злоупотребление спиртным является одной из ведущих причин развития болезней печени наряду с такими этиологическими факторами, как влияние неблагоприятной экологической среды, инфекции, генетическая предрасположенность.

Среди причин развития стеатозов и стеатогепатитов алкоголизм занимает лидирующую позицию.

Как известно, алкоголь заглушает чувство тревоги, помогает почувствовать себя более раскованным и общительным. Однако не следует забывать, что если однократный прием алкоголя обладает анксиолитическим действием, то длительное его употребление способствует усилению тревожности и ухудшению общего психологического состояния. Именно эта двойная природа алкоголя и лежит, по мнению профессора Ю.П. Успенского, в основе формирования зависимости от спиртных напитков. Следует также помнить,



Профессор Ю.П. Успенский

что спиртные напитки пагубно влияют не только на психику человека, но и на состояние внутренних органов, в первую очередь печени (табл. 1). Гепатотоксический эффект алкоголя дозозависим: чем большее количество алкоголя человек принимает в сутки, тем выше риск развития и прогрессирования поражений печени. При этом важна и концентрация этанола в употребляемом спиртном: чем выше содержание спирта в напитке, тем выше риск развития алкогольной болезни печени (АБП).

Ю.П. Успенский отметил, что основные формы АБП – стеатоз, гепатит и цирроз – по существу являются стадиями одного и того же заболевания, которое усугубляется, если пациент продолжает принимать алкоголь в гепатотоксических дозах. Наличие у больного вирусного гепатита ускоряет темпы развития цирроза. Немаловажную роль в развитии поражений печени играет употребление так

Таблица 1. Риск развития алкогольного стеатогепатита и цирроза печени при регулярном употреблении алкоголя*

| Алкоголь, г/сут | n | АСГ, n (%) | Цирроз, n (%) | Odds ratio | |
|-----------------|------|------------|---------------|------------|--------|
| | | | | гепатит | цирроз |
| < 30 | 2666 | 13 (0,5) | 4 (0,15) | – | – |
| 31–60 | 745 | 14 (1,8) | 8 (1,0) | 7,5 | 10,9 |
| 61–90 | 276 | 14 (4,7) | 7 (2,3) | 20,2 | 25,0 |
| 91–120 | 132 | 5 (3,5) | 7 (4,9) | 25,1 | 52,9 |
| > 120 | 122 | 11 (7,8) | 8 (5,7) | 35,8 | 62,3 |

* Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., Tiribelli C., Manenti F., Sodde M., Saveria Crocè L., Sasso F., Pozzato G., Cristianini G., Brandi G. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group // Gut. 1997. Vol. 41. № 6. P. 845–850.

называемых продуктов быстрого питания. То же можно сказать и о нерациональном использовании антибиотикотерапии, которое привело к изменению сформировавшихся в процессе эволюции взаимоотношений человеческого организма с бактериями-симбионтами. Нарушение качественного и количественного состава кишечной микробиоты увеличивает риск развития метаболического синдрома (рис. 1), ведь в норме бактерии, присутствующие в кишечнике, способствуют экскреции холестерина или окислению его до жирных кислот, защищая организм от дислипидемии и ожирения. Итак, факторы, негативно влияющие на состояние печени и организма в целом, известны. А существуют ли методы уменьшения этого вредного воздействия? Конечно, в первую очередь это отказ от употребления алкоголя, нормализация рациона и тому подобные мероприятия. Однако полностью элиминировать неблагоприятный фактор не всегда возможно, идет ли речь о вирусных гепатитах или просто об особенностях образа жизни пациента.

Улучшить состояние печени можно при помощи препаратов, известных под общим названием гепатопротекторов.

Эти средства повышают функциональную способность печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, кроме того, гепатопротекторы поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям.



Рисунок 1. Механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения*

* Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., Tiribelli C., Manenti F., Sodde M., Saveria Crocè L., Sasso F., Pozzato G., Cristianini G., Brandi G. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group // Gut. 1997. Vol. 41. № 6. P. 845–850.

* DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R., Decker G.A., Rittmann B.E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83. № 4. P. 460–469.

На фармацевтическом рынке сегодня представлен целый ряд гепатопротективных препаратов разного происхождения, чаще всего встречаются гепатопротекторы растительного и животного происхождения, а также в отдельную большую группу выделены препараты на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). К сожалению, большая часть традиционно применяемых в медицине средств на основе трав или веществ животного происхождения не обладает достаточной доказательной базой, благоприятные эффекты некоторых из этих препаратов выражаются лишь в улучшении биохимических показателей

или вовсе отсутствуют. Более того, в ряде случаев применение гепатопротекторов животного происхождения связано с опасностью инфицирования пациента вследствие недостаточной микробиологической чистоты препарата. Этих недостатков лишены препараты ЭФЛ, получаемые из бобов сои.

В народной медицине соя используется в течение многих веков, а эссенциальные фосфолипиды для предотвращения ожирения печени стали применять еще в 30-х годах прошлого века и несколько позже – в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Эссенциальные фосфолипиды способны встраиваться в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов, что способствует восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и ее фосфолипидзависимых ферментативных систем.

На фоне приема ЭФЛ нормализуются функции печени и ферментная активность гепатоцитов, улучшается метаболизм нейтральных жиров и холестерина, а также замедляются процессы фибрирования печени. Однако в составе природного лецитина содержание активной субстанции – фосфатидилхолина – относительно невелико, не более 20%, именно поэтому еще в 50-х годах XX века была разработана технология, позволяющая производить препараты эссенциальных фосфолипидов на основе полиненасыщенного фосфатидилхолина, причем долю последнего удалось увеличить до 76%. При этом препараты, изготовленные при помощи данной технологии, обладают всеми преимуществами натуральных средств: высокая безопасность, практически полное отсутствие побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Кроме того, к препаратам на основе полиненасыщенного фосфатидилхолина не вырабатывается толерантность, а значит, отсутствует необходимость в коррекции доз. Препараты на основе ЭФЛ имеют серьезную доказательную базу. Профессор Ю.П. Успенский привел следующие цифры: всего в мире было проведено 121 экспериментальное и 217 клинических исследований эффективности эссенциальных фосфолипидов. В ходе клинических исследований использовались клинические, биохимические и гистологические методы, а также электронная микроскопия; в различных исследованиях участвовали пациенты с хроническими гепатитами, жировой инфильтрацией, фиброзом и циррозом печени, а также больные, перенесшие печеночную кому.

В качестве примера работы,



Рисунок 2. Модель алкогольных поражений печени, разработанная Ch.S. Lieber и соавт. в Медицинском центре Нью-Йорка

наглядно продемонстрировавшей эффективность применения эссенциальных фосфолипидов при злоупотреблении алкоголем, Ю.П. Успенский привел работу Чарльза Либера (Ch.S. Lieber) и соавт., введивших в рацион павианов гепатотоксичные дозы алкоголя и наблюдавших за развитием у них поражений печени. В этом исследовании было наглядно показано, что эссенциальные фосфолипиды достоверно замедляют темпы прогрессирования негативных морфологических изменений печени и препятствуют развитию фиброза (рис. 2). Безусловно интересным является исследование Клауса Нидерау (C. Niderau) и соавт. (1998), показавших, что одновременное назначение альфа-интерферона и препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов пациентам с хроническими гепатитами В и С повышает вероятность ответа на противовирусную терапию.¹

В ходе своего выступления профессор Ю.П. Успенский остановился на еще одном важном аспекте

назначения ЭФЛ, на этот раз не связанном непосредственно с работой печени. Дело в том, что естественными источниками веществ данной группы являются продукты с высоким содержанием холестерина. Если же человек соблюдает гипохолестериновую диету, ограничивает потребление яиц, красного мяса и тому подобных продуктов, он нуждается в дополнительных источниках ЭФЛ. «В этом случае, – подчеркнул Ю.П. Успенский, – эссенциальные фосфолипиды можно рассматривать как функциональное питание». Итак, препараты эссенциальных фосфолипидов давно и прочно заняли место в арсенале гепатологов, гастроэнтерологов, инфекционистов и врачей других специальностей.

Одним из новых препаратов этой группы является Резалют®. Чем же он отличается от своих предшественников? Профессор Успенский назвал два отличия данного средства: во-первых, в нем не используются потенциально опасные для печени красители и стабилиза-

¹ Niderau C., Strohmeyer G., Heintges T., Peter K., Gopfert E. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45. № 21. P. 797–804.

торы, а во-вторых, что важнее, при производстве препарата Резалют® используется жидкий азот, а не кислород, что позволяет избежать образования гидроперекисей и сохранить свойства нативного продукта.

Благодаря новейшей технологии производства Резалют® оказался, с одной стороны, безопасным, а с другой – очень эффективным средством.

Кроме того, присущие ему отличительные свойства позволили зарегистрировать для него еще одно показание: Резалют® используется для лечения дислипидемии. Назначение его одновременно со статинами позволяет снизить дозу последних, а в некоторых случаях и вовсе отказаться от использования препаратов данной группы.

Итак, Резалют® является не просто гепатопротектором, а препаратом, обладающим огромным терапевтическим потенциалом, который можно использовать не только в терапии алкогольных и неалкогольных форм болезни печени, но и для нормализации липидного профиля. При этом понимание механизмов, лежащих в основе действия данного препарата, является важным условием успешного использования препарата в клинической практике.

Открывая свое выступление, **профессор О.С. Шифрин** (зав. отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова, д.м.н.) кратко изложил некоторые важные аспекты развития и течения липоматоза поджелудочной железы. В частности, он рассказал о выявленной еще в 1978 г. корреляции между наличием липоматоза, избыточным весом и сахарным диабетом 2 типа. Более поздние исследования показали увеличение внутريدолькового и общего содержания жира в поджелудочной железе у тучных мышей, что коррелировало с результатами работ, еще в начале XX века установивших взаимосвязь между массой поджелудочной железы и весом тела у людей.

Кроме того, у мышей с избыточным весом отмечалось повышение уровня триглицеридов, холестерина и фактора некроза опухолей, что позволяет рассматривать панкреатическое ожирение как фактор риска развития воспаления ткани поджелудочной железы (неалкогольного стеатопанкреатита).

О.С. Шифрин рассказал собравшимся об исследовании, которое он провел совместно с коллегами. Из 720 больных, направленных с диагнозом «обострение хронического панкреатита», были выделены группы пациентов со среднетяжелым течением панкреатита и пациентов со стеатозом поджелудочной железы (290 и 49 человек соответственно). Пациенты со стеатозом предъявляли жалобы на характерную абдоминальную боль, усиливающуюся после еды (рис. 3). Вторым диагностическим критерием стало снижение денситометрических показате-



Профессор О.С. Шифрин

лей ткани поджелудочной железы по данным компьютерной томографии (рис. 4).

В ходе исследования было получено большое количество данных относительно факторов риска развития стеатоза поджелудочной железы (СПЖ). Так, выяснилось, что у мужчин СПЖ развивается раньше, что может быть связано со злоупотреблением алкоголем и табакокурением, которые в большей степени распространены среди мужчин. В ходе исследования также была установлена достоверная взаимосвязь между индексом массы тела и наличием СПЖ – средний ИМТ пациента со стеатозом составил около $28,4 \pm 0,4$ кг/м², в то время как у больных панкреатитом – $23,8 \pm 0,5$ кг/м². Сопутствующие заболевания, характерные для группы пациентов с СПЖ (в первую очередь стеатоз печени и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), также были во многом ассоциированы с избыточным весом пациентов.

Какова же взаимосвязь между

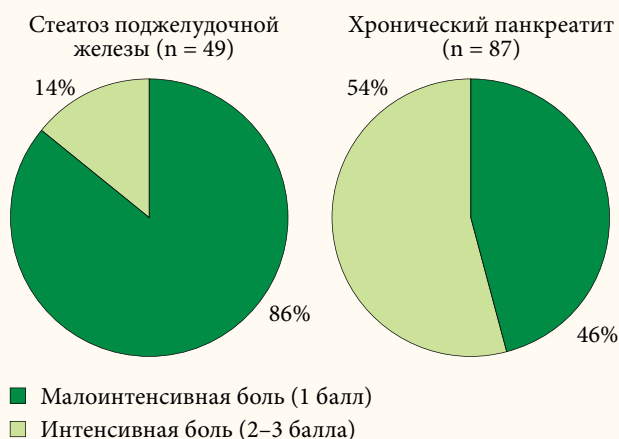


Рисунок 3. Выраженность боли у больных с заболеваниями поджелудочной железы

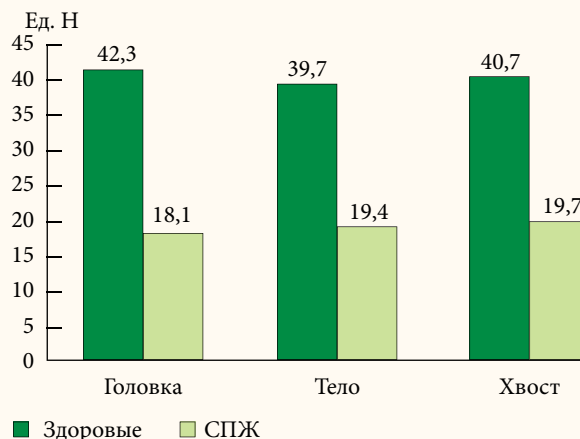


Рисунок 4. Денситометрические показатели анатомических отделов поджелудочной железы у больных СПЖ и здоровых лиц



Стенд компании «Берлин-Хеми / Менарини Фарма ГмбХ» на XVII Российской гастроэнтерологической неделе

СПЖ и метаболическим синдромом? Профессор О.С. Шифрин описал патогенез этих нарушений следующим образом: «Совокупность неблагоприятных наследственных факторов, пищевых привычек, алкоголя, курения, с одной стороны, приводит к развитию вялотекущего воспалительного процесса поджелудочной железы, а с другой – к возникновению метаболического синдрома, после чего эти патологии начинают взаимодействовать между собой».

Говоря о принципах лечебной тактики в ведении таких пациентов, О.С. Шифрин подчеркнул важность снижения веса и избавления от гиперлипидемии. **Что касается терапии, пациентам с СПЖ показаны ферментные препараты, такие как Мезим® 10 000, так как он является предпочтительным при наличии панкреатической боли и невыраженной панкреатической недостаточности;** кроме этого, пациентам с СПЖ показан препарат Резалют®, применение которого обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, стеатоз поджелудочной железы нередко сопровождается стеатозом печени, а во-вторых, Резалют® способствует нормализации уровня липидов. В подтверждение своих слов О.С. Шифрин привел клинический пример: у пациента с ИМТ около 30 кг/м² на фоне приема пре-

парата Резалют® не только снизился уровень печеночных трансаминаз, но и существенно снизился уровень триглицеридов в сыворотке крови. Таким образом, **двойное действие препарата Резалют® существенно расширяет возможности терапии не только болезней печени, но и стеатоза поджелудочной железы.**

В конце выступления профессор О.С. Шифрин сделал следующие выводы.

Сочетание склонности к избыточному питанию, гиперлипидемии заставляют рассматривать формирование стеатоза поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в рамках системных нарушений жирового обмена.

Злоупотребление алкоголем, возможно, вызывает дополнительные изменения метаболизма, способствующие более раннему формированию жировой перестройки поджелудочной железы.

КТ – метод выбора в диагностике стеатоза поджелудочной железы, позволяющий реально объективизировать полученные результаты исследования.

Резалют® расширяет возможности терапии: нормализует липидограмму и печеночные пробы у пациентов со стеатозом поджелудочной железы.

В последние годы метаболический синдром (МС) стал предметом

пристального внимания врачей самых разных специальностей, хотя еще относительно недавно этим заболеванием занимались исключительно кардиологи и эндокринологи. По словам к.м.н. Е.В. Балуковой (ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами нутрициологии и клинического питания СПбГМА им. И.И. Мечникова), причина заключается в широкой распространенности метаболического синдрома: по данным ВОЗ, данным расстройством страдают около 42% населения в возрасте старше 60 лет и 10-30% людей старше 30. Более того, в последнее время все чаще регистрируются случаи метаболического синдрома у детей и подростков. Диагности-



К.м.н. Е.В. Балукова

ческие критерии МС неоднократно пересматривались и ужесточались, на сегодняшний день основным критерием является окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, диагноз же ставится при наличии основного и как минимум двух дополнительных критериев (табл. 2). При этом неалкогольная жировая болезнь печени не включена ни в алгоритм обследования пациентов, ни в диагностические критерии МС, однако **именно больные, страдающие ожирением и сахарным диабетом, имеют максимальный риск развития поражений печени.** Более того, при сочетании этих патологий печень одновременно является органом-мишенью и участвует в патогенезе атерогенной дислипидемии (рис. 5). Однако клиническая картина неалкогольной жировой болезни печени

(НАЖБП), как отметила Е.В. Балукова, скудна и неспецифична, что очень затрудняет диагностику. Для НАЖБП характерно умеренное (не более чем в 4-5 раз) повышение активности АЛТ и АСТ, повышение активности ЩФ и ГГТ, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия. На УЗИ, КТ или МРТ печени могут выявляться признаки гепатомегалии, жировой дистрофии и портальной гипертензии.

Говоря о скрининговых методах, позволяющих выявить НАЖБП на стадии доклинических проявлений метаболического синдрома, Е.В. Балукова подчеркнула важность правильно собранного анамнеза, корректно проведенных антропометрических измерений, оценки липидограммы, а также определения уровня глюкозы натощак, мониторинга АД и определения инсулина крови натощак.

В лечении НАЖБП, помимо нормализации веса и коррекции гипергликемии, важную роль играет назначение препаратов, защищающих печень и помогающих бороться с гиперлипидемией, таких как Резалют®.

Применяется он и при метаболическом синдроме: в начале заболевания – как стартовая терапия гиперлипидемии, на более поздних стадиях при проведении статинотерапии – для уменьшения нежелательных явлений, возникающих на фоне приема статинов (рис. 6).

Завершая свое выступление, Е.В. Балукова рассказала о клиническом исследовании, проведенном на базе Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова, еще раз подтвердившем эффективность и безопасность препарата Резалют® у пациентов с метаболическим синдромом. На основе проведенных исследований было сделано следующее заключение:

- печень – основной орган-мишень при МС;
- компоненты МС – это факторы риска, приводящие к формированию фиброза и цирроза печени;
- применение препарата Резалют® при МС и НАЖБП явля-

Таблица 2. Критерии диагностики метаболического синдрома*

| Патология | Характеристика |
|--|--|
| Основной критерий | |
| Центральный (абдоминальный) тип ожирения | ♀ окружность талии > 80 см ♂ окружность талии > 94 см |
| Дополнительный критерий | |
| Артериальная гипертензия | АД ≥ 130/85 мм рт. ст. |
| Повышение уровня ТГ | ≥ 1,7 ммоль/л |
| Снижение уровня ХС ЛПВП | ♀ < 1,2 ммоль/л ♂ < 1,0 ммоль/л |
| Повышение уровня ХС ЛПНП | > 3,0 ммоль/л |
| Нарушение толерантности к глюкозе | Glu в плазме крови через 2 часа после нагрузки Glu в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л |
| Гипергликемия натощак | Glu в крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л |



Рисунок 5. Формирование дислипидемии при метаболическом синдроме

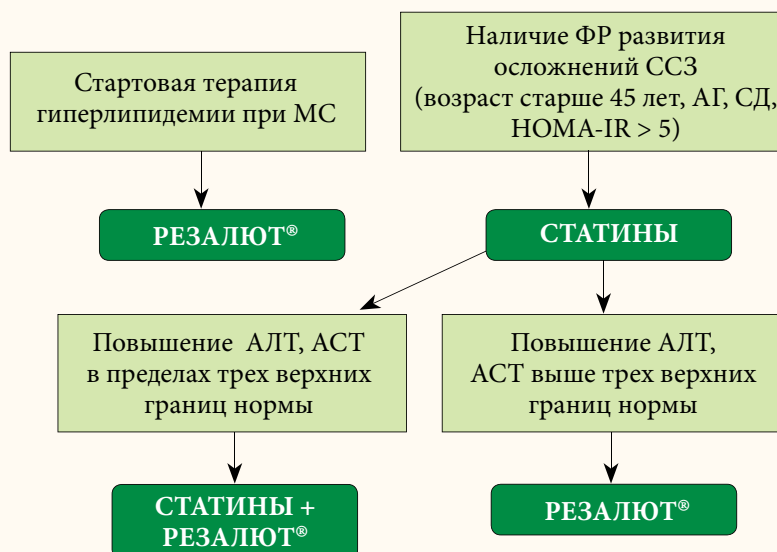


Рисунок 6. Место препарата Резалют® в терапии метаболического синдрома

ется патогенетически обоснованным.

При этом применение препарата Резалют® обеспечивает регрессию клинических проявлений заболевания; нормализацию функциональных печеночных проб; снижение уровня атерогенных фракций липопротеидов; улучшение показателей антиоксидантной системы.

В своем докладе профессор И.Г. Бакулин (д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии МИУВМГУПП) подчеркнул актуальность проблемы дислипидемии при НАЖБП. Согласно данным эпидемиологического исследования DIREG, проведенного в России в 2007 г., распространенность дислипидемии в общей популяции составляет 37,6%, а у больных с НАЖБП она выявлена в 75,9% случаев.

НАЖБП – опасное заболевание, которое может приводить к развитию осложнений и увеличению риска смерти, является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, артериальной гипертензии и метаболического синдрома у пациентов с ожирением.

Тесная взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ обуславливает необходимость поиска оптимального подхода к лечению пациентов, страдающих как жировой болезнью печени, так и сердечно-сосудистыми патологиями. Назначение статинов – препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в качестве средств для первичной и вторичной профилактики ССЗ, – не противопоказано при НАЖБП. Но статины не должны назначаться пациентам с активным заболеванием печени или при длительном повышении уровня аминотрансфераз. Надо помнить, что прием статинов сам по себе может привести к повышению АЛТ/АСТ, что вынуждает искать более щадящий подход к лечению пациентов с сочетанной патологией НАЖБП и ССЗ.

В большинстве случаев у пациентов с НАЖБП имеются липидные нарушения, а признаки патологии сердечно-сосудистой системы отсутствуют. Следует ли



Профессор И.Г. Бакулин

в таком случае лечить нарушение липидного обмена? Докладчик дал утвердительный ответ на этот вопрос, отметив, что одним из оптимальных препаратов для терапии таких пациентов является Резалют® (рис. 7). Продолжая свое выступление, И.Г. Бакулин рассказал собравшимся о результатах исследования REZALUT-01, в которое были включены 602 пациента с НАЖБП и/или гиперхолестеринемией, хроническим вирусным гепатитом, а также больные с алкогольным и другими поражениями печени. В ходе исследования контролировалась динамика лабораторных показателей, а также учитывалась субъективная и объективная оценка изменений состояния здоровья. Препарат Резалют® продемонстрировал хорошую переносимость, серьезных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было, явления дискомфорта наблюдались лишь у 3% пациентов. Улучшение состояния здоровья по оценке вра-

ча было отмечено в 90% случаев, по оценке самих пациентов – в 84%.

Согласно результатам национального эпидемиологического исследования REZALUT-01, препарат Резалют® может быть использован в качестве средства для стартовой терапии при дислипидемии у пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе при НАЖБП. Больным с ИБС и МС, получающим статины или другие гиполлипидемические препараты, Резалют® может быть назначен в качестве препарата, уменьшающего их негативное влияние на печень и улучшающего результаты коррекции дислипидемии.

По мере накопления знаний о механизмах, лежащих в основе тех или иных заболеваний, меняются и подходы к лечению. В настоящее время специалисты стараются подбирать препараты, воздействующие на различные звенья патогенеза, особое внимание при этом уделяется препаратам, обладающим комплексным действием и способным решить одновременно несколько проблем. К таким препаратам относится Резалют® – гепатопротектор с доказанной эффективностью в отношении гиперхолестеринемии. Резалют® может применяться как самостоятельно, так и в составе комплексной терапии – он не взаимодействует с другими препаратами и способен скорректировать нежелательные эффекты гепатотоксичных средств, полностью или частично метаболизирующихся в печени.

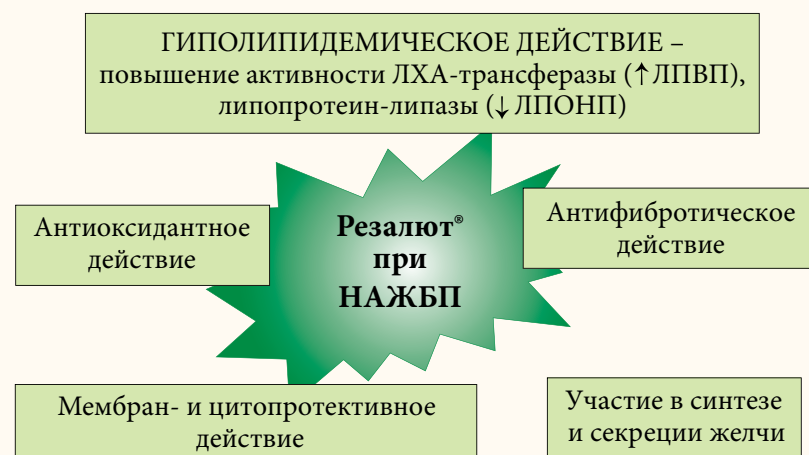


Рисунок 7. Патогенетическое обоснование применения препарата Резалют® при НАЖБП

Резалют® Про

НОВЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

С ХОЛЕСТЕРИНСНИЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Помогает печени
утром, днем и вечером!

- Без красителей, стабилизаторов, ароматизаторов
- Обеспечивает не только защиту печени, но и снижает уровень холестерина

Состав

Одна мягкая капсула содержит активное вещество - обезжиренные и обогащенные соевые фосфолипиды 300 мг: эссенциальные фосфолипиды.

Показания к применению

- жировая дистрофия печени различной этиологии
- токсические поражения печени
- хронический гепатит
- легкая форма гиперхолестеринемии, в случае, если диета или прочие немедикаментозные меры (физическая активность и снижение веса) не дают достаточного эффекта

Способ применения и дозы

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше принимают внутрь по 2 капсулы Резалюта® про 3 раза в сутки до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Длительность применения зависит от течения болезни.



Побочные действия

- ощущение дискомфорта в области живота
- диарея

Противопоказания

- известная повышенная чувствительность к фосфолипидам, арахису, сое или другим компонентам лекарственного средства
- наличие антифосфолипидного синдрома
- беременность и период лактации
- детский возраст до 12 лет

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК
Г.Алматы, ул.Луганского № 54, коттедж №2
Тел. +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85

Перед применением необходимо изучить инструкцию к медицинскому применению.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Nolinocerevel Finis sanctificat media

«Не навреди» или «Цель оправдывает средства» в эрадикации *Helicobacter pylori*



Новоселов А.В., Ткаченко С.Б., Новоселов В.С.
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

В последние годы тема эрадикации *Helicobacter pylori* становится все более актуальной, к чему подталкивает все более возрастающая резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам. В 2010 году состоялся IV Маастрихтский Консенсус, посвященный оптимизации диагностики и лечения хеликобактерного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На нем был принят ряд решений, направленных на устранение постоянно увеличивающегося количества терапевтических затруднений. В частности, было принято весьма рациональное решение об использовании в эрадикационных схемах нормализаторов микрофлоры (пробиотиков), внедрении последовательной схемы приема антибиотиков [7+7 дней], отказе от тройной 7-дневной схемы эрадикации, а также ряд других конструктивных доработок [18, 20].

Тем не менее, предложенные принципы не во всем соответствуют потребностям пациентов. Так, предложенные алгоритмы не учитывают побочные эффекты проводимой терапии. Они предлагают весьма ограниченный перечень антибиотиков, рекомендованных к эрадикации [20]. При этом рекомендация использования пробиотиков не предполагает конкретных методов применения последних в рамках эрадикационных схем, что приводит к снижению эффективности рекомендованного алгоритма.

Ингибиторы протонной помпы

Мы оценили эффективность и безопасность различных ингибиторов протонной помпы (ИПП) в эрадикации, включая дополнительную рекомендацию в рамках Маастрихт IV об использовании двойных доз ИПП. Следует отметить, что двукратное увеличение дозы ИПП существенно увеличивает риск развития таких побочных эффектов, как тошнота и отрыжка, поскольку ИПП достоверно ухудшают качество моторики верхних отделов ЖКТ. Таким же образом явления изжоги при гастроэзофаге-

альной рефлюксной болезни (ГЭРБ) нивелируются, но явления отрыжки могут усугубляться. В связи с этим, оптимальным видится использование исходных дозировок ИПП (для большинства ИПП – не более 20 мг 2 раза в день за 1 час до еды) и только при условии отсутствия у пациентов жалоб на тошноту и отрыжку до начала лечения. Максимальная эффективность препарата достигается в случае его приема натощак, за 30-60 минут до еды. Чтобы препарат не входил в конфликт с солью висмута, которую рекомендовано принимать строго за полчаса до еды, целесообразно осуществлять прием ИПП в интервале 1 часа до завтрака и ужина.

Еще более важным аспектом применения ИПП является состояние слизистой оболочки желудка. Известно, что у лиц преклонного возраста уровень кислотности естественным образом снижается.

Новоселов Александр Викторович – врач-дерматогастроэнтеролог. Сотрудник лаборатории репаративных процессов в коже Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Ученый секретарь Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова.

Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДVK), Европейской ассоциации дерматологов и венерологов (EADV) и Международного общества дерматологов (ISD).

Это обусловлено наличием инволютивных изменений со стороны париетальных клеток желудка. В условиях сниженной кислотности дополнительное уменьшение количества кислоты в желудке может привести к прогрессированию атрофических явлений и возникновению кишечной метаплазии. Такие риски особенно высоки у лиц молодого и зрелого возраста, имеющих хеликобактер-ассоциированный атрофический гастрит. В связи с этим назначение ИПП настоятельно не рекомендуется пациентам с атрофическим гастритом, а также лицам преклонного и старческого возраста, как правило, уже имеющим дистрофические изменения в слизистой оболочке желудка [19].

Еще один специфический симптом связан с приемом дженерика омепразола – **Ультопа**. По необъяснимым на сегодняшний день причинам ряд пациентов мужского пола предъявляют жалобы на интенсивные боли в области яичек при приеме данного ИПП. Вероятно, это связано с недостаточно качественной субстанцией наполнителя препарата, поскольку ни один другой омепразол подобным побочным эффектом не обладает. В связи с этим, целесообразно избегать назначения данного ИПП у мужчин.

При выборе ИПП наиболее рационален подход, позволяющий ориентироваться на финансовые возможности пациентов. При всем многообразии ИПП, к которым относятся пять международных непатентованных наименований (лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол), их ключевые качества и побочные эффекты эквивалентны. Поэтому целесообразно исходить из соотношения «цена-качество». На наш взгляд, в этом плане лучше отдавать предпочтение препаратам **Нексиум** (эзомепразол) и **Контролок** (пантопразол).

Нексиум является одним из мировых лидеров в эрадикации НР. Это единственный ИПП, официально разрешенный для лечения детей с 12-летнего возраста. Практи-

ческий опыт применения данного медикамента подтверждает его высокие профили эффективности и безопасности. При этом, он в 2 раза доступнее наиболее дорогого из существующих ИПП – **Париета** (рабепразол), но, опираясь на отзывы пациентов, прием **Нексиума** в меньшей степени сопровождается побочными эффектами.

Контролок – это ИПП, являющийся препаратом выбора на грани полипрагмазии, поскольку среди всех ИПП он обладает наименьшим перечнем препаратов, с которыми может вступать в лекарственное взаимодействие.

Многие специалисты отмечают факт обострения ГЭРБ после проведения эрадикационного курса терапии. Мы склонны рассматривать данное состояние как результат воздействия ИПП, для которого характерно наличие побочного эффекта в виде ослабления моторики ЖКТ, вследствие чего симптомы рефлюкса (отрыжка, тошнота) обостряются. В связи с этим достаточно интересным является препарат **Омез Д**, представляющий собой сочетание двух компонентов: ИПП – омепразола (10 мг) и прокинетики – домперидона (10 мг). Данная комбинация обладает высокой комплаентностью и может быть использована у лиц, имеющих наряду с хеликобактерным поражением ЖКТ, вышеперечисленные симптомы ГЭРБ. В этом случае прокинетический компонент препарата будет нивелировать побочное действие ИПП, проявляющееся в дискоординации моторики верхних отделов ЖКТ. Тем не менее препарат обладает свойственными его компонентам побочными эффектами, что необходимо учитывать при его назначении. Ввиду относительно невысокой стоимости **Омеза Д** его можно рассматривать для применения в рамках бюджетной схемы эрадикации.

Рекомендация к использованию ИПП (**Нексиума** и **Контролока**): по 20 мг 2 раза в день за 1 час до еды, 2 недели.

Соль висмута

Единственным высокоэффективным препаратом соли висмута на сегодняшний день является

Де-Нол. В числе его безусловных достоинств – защита пораженных участков слизистой оболочки от воздействия агрессивных сред желудка (соляная кислота) и 12-перстной кишки (желчь).

Специалисты, назначающие данный медикамент, редко учитывают его способность инактивироваться некоторыми щелочными веществами, оказывающимися в желудке незадолго до или сразу после приема **Де-Нола**. В связи с этим рекомендуется исключать прием молочных продуктов и газированных напитков в интервале получаса до и после приема **Де-Нола**. По той же причине недопустимо запивать **Де-Нол** щелочной минеральной водой. Еще реже учитывается тот факт, что ИПП, оказывая нейтрализующий эффект по отношению к соляной кислоте, могут негативно влиять на активность соли висмута. В связи с этим целесообразно разводить во времени прием ИПП и **Де-Нола** не менее, чем на полчаса.

Рекомендация к использованию соли висмута: по 240 мг, 2 р/д, за 30 мин. до еды, 4 недели [8].

Антибиотики

Амоксициллин

Данный антибиотик, безусловно, является препаратом выбора при проведении эрадикации. Высокая эффективность обусловлена стойким хеликоцидным действием, связанным с крайне низкой динамической резистентностью. Хеликобактер в абсолютном большинстве случаев не может приспособиться к действию амоксициллина. При этом, поскольку хеликобактер не синтезирует бета-лактамазы, наличие в препарате клавулановой кислоты не является необходимым условием успешной эрадикации. Учитывая достаточно токсичное действие клавуланата на печень, видится вполне обоснованным использование амоксициллина без данного компонента.

Наиболее безопасным из препаратов амоксициллина себя зарекомендовал **Флемоксин Солютаб**. Препарат очень хорошо переносит-

сится пациентами и, как правило, не вызывает побочных эффектов. Единственное условие жесткого превентивного контроля – это риск развития пенициллин-ассоциированных аллергических реакций. Поэтому пациенты должны в обязательном порядке проходить контроль на отсутствие сенсibilизации к антибиотикам пенициллинового ряда.

Рекомендация к использованию амоксициллина: по 1 г 2 раза в день за 15 минут до еды, 7 дней [8].

Кларитромицин

Данный антибиотик относится к категории препаратов первой линии при проведении эрадикации. В литературе приводятся данные об устойчивом росте резистентности НР к кларитромицину (до 40% при допустимом значении не более 20% в популяции), наиболее выраженном в мегаполисах [7]. Более того, основные препараты кларитромицина (**Кладид**, **Фромилид**) воспринимаются пациентами весьма негативно. Более половины больных предъявляют жалобы на сильное чувство горечи во рту, максимально выраженное в утренние часы и в течение 1-2 часов после приема кларитромицина [18]. У ряда пациентов эти явления сопровождаются дискомфортом или болью в правом подреберье. Причинами этих побочных эффектов может быть как прямое действие на печень, так и то, что метаболит кларитромицина выделяется со слюной и, обладая горьким привкусом, раздражает прикорневые сосочки языка, ответственные за восприятие чувства горечи. Данное обстоятельство весьма негативно влияет на качество жизни пациента, в связи с чем мы не рекомендуем использование кларитромицина в эрадикационных схемах.

Единственно возможный вариант безопасного использования кларитромицина, на наш взгляд, заключается в его сочетанном использовании с гепатопротектором. Наиболее оптимальным представляется прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (оригинальный препарат – **Урсофальк**) на протяжении всего

времени приема кларитромицина. Но данный подход значительно снижает комплаентность терапии и не оказывает существенного влияния на имеющийся горький привкус. В связи с этим рекомендация не использовать кларитромицин для эрадикации хеликобактера является приоритетной.

Схема использования кларитромицина: по 500 мг 2 раза в день за 15 мин до еды + **Урсофальк** – по 1 капс. на 25 кг массы тела, на ночь, либо во время приема пищи, сочетанного с применением кларитромицина, 7 дней [8].

Джозамицин

Данный антибиотик (**Вильпрафен Соллютаб**) обладает высокой эффективностью в отношении хеликобактера. Вместе с тем он имеет побочные эффекты, которые схожи с эффектами, возникающими при приеме кларитромицина, но с меньшей степенью интенсивности. Кроме того, в ряде случаев отмечается возникновение крапивницы.

Рекомендация к использованию джозамицина: по 1 г 2 раза в день между приемами пищи, 7 дней [8].

Левифлоксацин

Этот антибиотик (**Таваник**) входит в группу резерва в связи с его принадлежностью к препаратам, применяемым в сфере фтизиатрии. Обладает достаточно высокими профилями эффективности и безопасности. Джереник левифлоксацина **Глево** переносится несколько хуже, периодически проявляя гепатотоксические свойства с характерными побочными эффектами.

Рекомендация к использованию левифлоксацина: по 500 мг 2 раза в день за 15 минут до еды, 5-7 дней [8].

Нифурател

Препарат из категории нитрофуранов (**Макмирор**). Производитель заявляет об очень высоких профилях эффективности и безопасности, основываясь на разрешении к использованию в педиатрической практике у самых младших возрастных групп. Не приводит к возникновению антибиотик-ассоциированного кандидоза, на-

против, препятствуя развитию дрожжевых грибов. Тем не менее, пациенты нередко отмечают дискомфорт, обусловленный диспептическими явлениями, а противохеликобактерные схемы, в которых используется данный медикамент, далеко не всегда позволяют достичь эрадикации.

Рекомендуемая схема применения нифуратела: по 400 мг 2 раза в день во время еды, 7 дней [8].

Метронидазол

Препарат из категории 5-нитроимидазола (**Трихопол**). Ранее активно использовался в рамках эрадикационных схем, но в последнее время устойчивость хеликобактера к данному препарату превысила все нормы и его использование для эрадикации видится нецелесообразным [10].

Есть некоторые наблюдения, в соответствии с которыми использование метронидазола в сочетании с кларитромицином позволяет нивелировать перекрестную резистентность. Тем не менее, учитывая гепатотоксичность обоих препаратов, их применение неоправданно.

Рекомендуемая схема использования метронидазола: по 500 мг 3 раза в день между приемами пищи + кларитромицин по 500 мг 2 раза в день за 15 минут до еды + **Урсофальк** по 1 капсуле на 25 кг массы тела на ночь [8].

Тинидазол

Перекрестно наследует недостатки метронидазола как препарат той же категории.

Рекомендуемая схема использования тинидазола аналогична таковой при использовании метронидазола [8].

Фуразолидон

Препарат из категории нитрофуранов. Уступает нифурателу в безопасности и комплаентности, но превосходит его в эффективности, являясь, наряду с амоксициллином, одним из немногих антибиотиков, к которым хеликобактер не способен адаптироваться. В отличие от нифуратела, необходим четырехкратный прием в сутки. Фуразолидон относится к категории

наименее дорогих антибиотиков, в связи с чем может рассматриваться для назначения малообеспеченным пациентам. Препарат необходимо запивать большим количеством воды.

Рекомендуемая схема использования: 100 мг после еды каждые 6 часов, 7 дней [8].

Нифуроксазид

Данный антибиотик также относится к категории нитрофуранов. Представлен такими препаратами, как **Энтерофурил** и **Эрсефурил**. Этот медикамент почти не всасывается в системный кровоток, в связи с чем оказывает свое воздействие только на уровне ЖКТ. Не влияет на нормальную микрофлору кишечника, в связи с чем не требует приема нормализаторов микрофлоры. Обладает невысокой комплаентностью в связи с необходимостью четырехразового приема.

Рекомендуемая схема использования: 200 мг каждые 6 часов (независимо от приема пищи), 7 дней [8].

Тетрациклин

Антибиотик, входящий в группу препаратов второй линии. Считается достаточно токсичным вследствие высокой частоты побочных эффектов со стороны почек и слабокомплаентным в связи с необходимостью четырехразового приема. В силу невысокой стоимости может использоваться пациентами, ориентированными на бюджетные схемы лечения.

Рекомендуемая схема использования: 500 мг каждые 6 часов между приемами пищи, 7 дней [8].

Доксициклин

Антибиотик из категории тетрациклинов. Переносится лучше, чем тетрациклин. Может использоваться при почечной недостаточности. Представлен на фармрынке как **Юнидокс Солютаб**. Высокоэффективен при наличии сочетанных патологий бактериального генеза со стороны как ЖКТ, так и кожных покровов.

Рекомендуемая схема использования: 100 мг 2 раза в день после еды, 7 дней [8].

Рифаксимин

Данный антибиотик выпускается под названием **Альфа Нормикс**. Он не всасывается в системный кровоток, поэтому не оказывает системных побочных эффектов. При этом он обладает наиболее высокой эффективностью при борьбе с патогенными микроорганизмами, паразитирующими в ЖКТ, включая *H. pylori*. Ввиду этого настоятельно рекомендуется сочетание рифаксимины с нормализаторами микрофлоры во избежание развития антибиотик-ассоциированных побочных эффектов.

Рекомендуемая схема использования: 400 мг 2 раза в день 5-7 дней [8].

Азитромицин

Макролид широкого спектра действия, имеющий хорошую репутацию высокоэффективного и безопасного антибиотика с высокой комплаентностью. Учитывая высокую скорость накопления субстанции в плазме крови (более 15 норм МПК₉₀ за 2 приема) и длительный период элиминации (до 5 суток), может рассматриваться как препарат выбора для ультракоротких курсов эрадикации [4].

Представлен брендом – **Сумамед** и дженериками: **Хемомицин**, **Азитрал** и т.д. Для ультракоротких курсов целесообразно применение оригинального азитромицина.

Рекомендуемая схема использования: 500 мг 1 раз в день между завтраком и обедом, 6 дней (для ультракоротких курсов в соответствии с аннотацией к препарату – 1 г, 3 дня) [8].

Рифабутин

Антибиотик из категории рифамицина. Мало распространен вследствие принадлежности к категории препаратов выбора для лечения туберкулеза. Может использоваться для эрадикации при наличии полирезистентного штамма [6, 14, 17].

Рекомендуемая схема использования: 300 мг 2 раза в день за 15 минут до еды, 7 дней [8].

Цефтибутен

Цефалоспорин III поколения

(**Цедекс**). Обладает высокой комплаентностью и эффективностью. При приеме по 400 мг/сут. МПК₉₀ (8 мг/л) превышает более чем в 2 раза (18 мг/л). Может рассматриваться как препарат выбора для проведения эрадикации [3].

Рекомендуемая схема использования: 400 мг 1 раз в день между завтраком и обедом, 5 дней [8].

Эрадикационные наборы таблеток

Пилобакт

Упаковка содержит 7 стрипов. Каждый стрип рассчитан на 1 день лечения и состоит из 2 капсул омепразола (20 мг), 2 таблеток кларитромицина (250 мг) и 2 таблеток тинидазола (500 мг) [8].

Пилобакт АМ

Упаковка набора таблеток также состоит из 7 стрипов. Каждый стрип состоит из 2 капсул омепразола (20 мг), 2 таблеток кларитромицина (500 мг) и 4 капсул амоксициллина (500 мг) [8].

Пилобакт НЕО

Аналогичная предыдущим концепция реализации эрадикационного набора таблеток, состоящая из 7 стрипов в упаковке. Каждый стрип содержит 2 капсулы омепразола (20 мг), 2 таблетки кларитромицина (500 мг) и 2 таблетки амоксициллина (1 г) [8].

Вышеизложенные примеры эрадикационных наборов таблеток, безусловно, обладают максимальной комплаентностью вследствие наглядности предложенных методов лечения. Тем не менее, практика показывает, что эти наборы таблеток (в частности, **Пилобакт АМ**) до крайней степени снижают качество жизни пациентов вследствие максимально выраженных побочных эффектов, в первую очередь, свидетельствующих о токсическом воздействии препаратов на печень, а также о существенном снижении качества моторики верхних отделов ЖКТ. Использование подобных эрадикационных наборов представляется возможным только при полноценной защите печени со сто-

роны УДХК, прокинетиков (**Ганатон, Мотилиум**) и нормализаторов микрофлоры. В стандартных обстоятельствах, допускающих использование отдельно взятых медикаментов, применение подобных наборов таблеток не рекомендуется [8].

Другие противохеликобактерные препараты

HP-fighter

БАД производства компании NSP (США), целенаправленно разработанный для борьбы с *H. pylori*. Основан на сочетании 5 растительных производных, каждое из которых предположительно обладает хеликоцидным/хеликостатическим эффектом: деглицирризированный экстракт

корня солодки, концентраты коры По д'Арко и цветов гвоздики, экстракт корня девясила и плоды перца однолетнего. БАД реализуется посредством сетевого маркетинга по всему миру, включая Россию, но эффективность данного состава научно не подтверждена.

Рекомендованная производителем схема применения: по 1 капсуле 2 раза в день во время еды + 1 капсула на ночь, 20 дней.

АнтиХелик

БАД производства компании Альтера Холдинг (РФ-США), имеющий состав, примерно аналогичный вышеуказанной добавке: По д'Арко, гвоздика, девясил, солодка, ромашка, алоэ вера, папаин, бромелайн.

Рекомендованная производителем схема применения: по 1 капсуле 2 раза в день во время еды, 30 дней.

Нормализаторы кишечной микрофлоры

- Эта группа препаратов делится на три основные категории:
- Пробиотики (живые микроорганизмы);
- Пребиотики (субстрат для поддержания жизнедеятельности микроорганизмов);
- Синбиотики (препараты, сочетающие в себе пробиотическую и пребиотическую субстанции).
- Пробиотики представлены двумя формами: лиофилизированные (сухие) и жидкие.

Пробиотики

Жидкие пробиотики (Нормофлорины, Габрифлорины, Биовестины и другие представители жидких форм) характеризуются бы-

Таблица 1. Рекомендуемый формат эрадикационной схемы

| Недели | ИПП | Де-Нол | Антибиотик 1 | Антибиотик 2 | Пробиотик |
|--------|-----|--------|--------------|--------------|-----------|
| 1 | (V) | V | | | V |
| 2 | V | V | V | | V |
| 3 | V | V | | V | V |
| 4 | (V) | V | | | V |

Таблица 2. Ассортимент антибиотиков для эрадикации

| 1-я линия | 2-я линия |
|--|---|
| Флемоксин Соллютаб (по 1 г, 2 р/д, у/в, за 15 мин. до еды, 7 дней) | Таваник (по 500 мг, 2 р/д, у/в, за 15 мин. до еды, 7 дней) |
| Альфа Нормикс (по 400 мг, 2 р/д, 6 дней) | Макмирор (по 400 мг, 2 р/д, у/в, за 15 мин. до еды, 7 дней) |
| Вильпрафен Соллютаб (по 1 г, 2 р/д, между приемами пищи, 7 дней) | Сумамед (ультракороткий курс) (по 500 мг 1 р/д, между завтраком и обедом, 3 дня) |
| Цедекс (короткий курс) (по 400 мг, 1 р/д, 5 дней) | Юнидокс Соллютаб (по 100 мг, 2 р/д, после еды, 7 дней) |
| Сумамед (по 500 мг, 1 р/д, между завтраком и обедом, 6 дней) | Рифабутин (по 150 мг, 2 р/д, за 15 мин. до еды, 7 дней) |
| Энтерофурил (для бюджетной схемы; не требует приема пробиотика) (по 200 мг, каждые 6 часов, 7 дней) | Фуразолидон (для бюджетной схемы) (по 100 мг, после еды, каждые 6 часов, 7 дней) |
| Эрсефурил (для бюджетной схемы; не требует приема пробиотика) (по 200 мг, каждые 6 часов, 7 дней) | Тетрациклин (для бюджетной схемы) (по 500 мг, каждые 6 часов, между приемами пищи, 7 дней) |
| Хемомицин (для бюджетной схемы) (по 500 мг, 1 р/д, между завтраком и обедом, 6 дней) | Глево (для бюджетной схемы) (по 500 мг, 2 р/д, у/в, за 15 мин. до еды, 7 дней) |

Таблица 3. Ассортимент ингибиторов протонной помпы

| 1-я линия | 2-я линия |
|--|--|
| Омес Д (для бюджетной схемы / при наличии ГЭРБ) (по 10 мг, 2 р/д, за 1 ч. до еды, 2-4 нед.) | Контролок (по 20 мг, 2 р/д, за 1 ч. до еды, 2 нед.) |
| | Нексиум (по 20 мг, 2 р/д, за 1 ч. до еды, 2 нед.) |

стрым началом действия и, как правило, содержат более высокую концентрацию биомассы, по сравнению с пробиотиками в сухих формах. Но при этом имеют ряд недостатков, в числе которых не всегда приятный вкус, ограниченный срок годности, строгие условия хранения, более высокая стоимость по сравнению с сухими пробиотиками.

Сухие пробиотики начинают действовать несколько медленнее, но срок их действия может быть более длительным. При этом у них менее жесткие условия хранения, меньшая стоимость и более высокая комплаентность, в связи с чем в большинстве случаев их применение предпочтительно. Эффективность пробиотиков повышается, если начать их использовать за 1 неделю до начала антибиотикотерапии [8].

Бифиформ, Аципол, Линекс, Бион 3

Наиболее широко известные пробиотики. Содержат 2-3 штамма в количестве 10-12 млн микроорганизмов. Сам факт того, что в 1 мл кисломолочных продуктов содержится до 10 млн микроорганизмов, свидетельствует, что стакан такой закваски эквивалентен 200-250 капсулам каждого из этих препаратов, что более чем красноречиво характеризует их потенциальную эффективность. Их использование для защиты от антибиотик-ассоциированных побочных эффектов (как и в других целях) не рекомендуется [8].

Супер 8 Пробиотик

Канадский нормализатор микрофлоры, состоящий из 8 штаммов и содержащий 42 млрд колониеобразующих единиц. Наиболее удобен в применении вследствие необходимости однократного приема в сутки. Учитывая тот факт, что все пробиотики должны храниться в холодиль-

нике, это наиболее оптимальный вариант пробиотика для лиц, ведущих интенсивный образ жизни.

Рекомендуемая схема применения: по 1 капсуле после завтрака, 4 недели [8].

Примадофилус Бифидус

Пробиотик, содержащий 4 штамма микроорганизмов общей численностью около 3 млрд колониеобразующих единиц. Может рассматриваться как бюджетная альтернатива другим пробиотическим составам.

Рекомендуемая схема применения: по 1 капсуле во время каждого приема пищи, 4 недели [8].

Лакто-G

Пробиотик, получивший особое распространение в странах Центральноазиатского региона. Содержит 4 штамма в количестве 5 млрд колониеобразующих единиц.

Рекомендуемая схема применения: по 1 капсуле во время каждого приема пищи, 4 недели.

Бифидум БАГ

Пробиотическая субстанция, содержащая в суточной порции 12 трлн (!) микроорганизмов (эквивалентно 1 000 000 капсул **Линекса**). Содержит витаминно-минеральный комплекс. Рассматривается как единственный препарат из числа бифидумсодержащих пробиотиков, способный сформировать биопленку, активируя при этом собственные полезные бактерии организма. Необходимо принимать в свежем виде, поскольку срок годности препарата составляет 3 месяца. Целесообразен к использованию в комплексе с **Трилактом** (естественным биосорбентом с антибактериальным эффектом, одновременно обладающим иммуномодулирующими свойствами) и **Экофлором** (селективным сорбен-

том-детоксикантом). В рамках эрадикации используется в качестве самостоятельного пробиотика.

Рекомендованная схема применения: по ½ флакона, 2 раза в день, утром – натощак, вечером – на ночь, 4 недели.

Продолжение схемы лечения после завершения эрадикации рекомендуется в следующем виде:

Эфоклор – 1 доза утром, натощак, **Бифидум БАГ** – 1 доза вечером, перед сном – 10 дней. Далее: **Трилакт** – 1 доза утром, натощак, **Бифидум БАГ** – 1 доза вечером, перед сном – 20 дней [15].

Бактистатин

Пробиотический препарат на основе *Bacillus Subtilis*, потенцирующий эффективность эрадикационной терапии посредством хеликостатического действия.

Рекомендованная схема применения: 2 капсулы 2 раза в день во время еды, 4 недели [8].

Энтерол

Пробиотик на основе *Saccharomyces boulardii*. Его назначение при эрадикации хеликобактера является весьма распространенной рекомендацией, но по наблюдениям ряда ведущих гастроэнтерологов, отсутствие антибиотик-ассоциированной диареи при его использовании не гарантировано.

Рекомендованная схема применения: по 1 капсуле 2 раза в день после еды, 4 недели [8].

Синбиотики

Нормоспектрум

По нашим наблюдениям, один из лучших лиофилизированных синбиотиков, доступных на территории России. Содержит 500 млн микроорганизмов, представленных 9 штаммами, а также пребиотическую субстанцию (инулин)

и витаминно-минеральный комплекс, которые поддерживают жизнедеятельность микробных единиц. Обладает максимальной эффективностью. В рамках проводимого нами исследования, среди нескольких сотен пациентов, проводивших эрадикационную терапию, не было ни одного случая антибиотик-ассоциированной диареи, что характеризует данный синбиотик с самой лучшей стороны и позволяет его рекомендовать для использования в любых случаях назначения антибиотикотерапии [11]. С начала 10-х годов стал уступать позиции более современным аналогам, перечисленным ниже, превосходящим его в комплаентности.

Использованная нами схема: по 1 капсуле во время каждого приема пищи, 4 недели [8].

Риофлора Баланс

Японский синбиотик, состоящий из 8 штаммов в количестве 2,5 млрд колониеобразующих единиц. Содержит в составе пребиотик инулин.

Рекомендуемая схема применения: 2 капсулы 2 раза в день, во время еды, 4 недели.

Корал Пробиотик

Канадский синбиотик, состоящий из 2 штаммов в количестве 5 млрд колониеобразующих единиц, а также инулина. Так же удобен в применении, как Супер 8 Пробиотик.

Рекомендуемая схема применения: 2 капсулы во время завтрака, 4 недели [8].

Препараты реабилитационной схемы лечения

Как известно, *H. pylori* является микроорганизмом, способствующим развитию локального патологического иммунного ответа на уровне слизистой оболочки желудка, вызывая нейтрофильный лейкоцитоз и дифференцировку наивных Т-хелперов в субпопуляцию Th-1, ответственную в большей степени за внутриклеточный иммунитет и не способную противостоять хеликобактерной контаминации. В соответствии с феноменом реципрокной супрессии развитие Т-клеточного иммунитета по неправильному пути дополнительно уменьшает субпопуляцию Th-2, ответственную за внеклеточный иммунитет и способную воздействовать на *H. pylori*. В результате этого формируется хронизация процесса и торпидность его течения [5].

По данным авторов, аутоиммунное воспаление, представленное нейтрофильным лейкоцитозом, самостоятельно перезапускается еще на протяжении полугода уже после достигнутой эрадикации. Для разрыва данного порочного круга мы рекомендуем схему, содержащую прокинетики, анксиолитики и гепатопротекторы [8].

Прокинетики

Особенно показаны к применению после использования эрадикационной схемы, включавшей ИПП, для которых свойственно наличие побочного эффекта в виде дискоординации моторики верхних отделов ЖКТ (особенно в мак-

симальных дозах, рекомендуемых Maastricht-IV) и расслабления нижнего пищеводного сфинктера.

Домперидон

Представлен на фармрынке под названием **Мотилиум**. Входит в состав препарата **Омес Д**.

Рекомендуемая схема: по 10 мг 3 раза в день за 20 минут до еды (плюс при необходимости – на ночь), 4 недели [8].

Итоприд

Известен как **Ганатон**. Обладает более высокой эффективностью по сравнению с **Мотилиумом**. В отличие от последнего не метаболизируется печенью, поэтому имеет более высокий профиль безопасности. Иногда отмечается повышение уровня пролактина в крови.

Рекомендуемая схема применения: по 50 мг 3 раза в день за 15 минут до еды, 4 недели. При необходимости (в тяжелых случаях ГЭРБ) возможно сочетание с **Омезом Д** или **Мотилиумом**, обладающими более широкими терапевтическими рамками (до 8 таблеток в сутки) [8].

Анксиолитики

Сульпирид

Торговое наименование – **Эглонил**. Препарат двойного действия. В минимальных дозировках оказывает гастроэнтеропротекторное действие, характеризующееся противовоспалительным эффектом. В больших дозировках используется в психиатрической практике. Тем не менее доступен без рецепта, что характеризует его как достаточно безопасный препарат. Обладает очень большой терапевтической широтой. Гастроэнтерологические

Таблица 4. Ассортимент нормализаторов микрофлоры

| 1-я линия | 2-я линия |
|--|---|
| Супер 8 пробиотик (по 1 капс. после завтрака, 4 нед.) | Бактистатин (по 2 капс, 2 р/д, во время еды, 4 нед.) |
| Бифидум БАГ (по ½ флакона, 2 р/д, утром – натощак, вечером – на ночь, 4 нед.) | Лакто G (по 1 капс. во время каждого приема пищи, 4 нед.) |
| Корал Пробиотик (по 2 капс. во время завтрака, 4 нед.) | Примадофилус бифидус (по 1 капс. во время каждого приема пищи, 4 нед.) |
| Риофлора Баланс (по 2 капс. 2 р/д, во время еды, 4 нед.) | Нормоспектрум (по 1 капс. во время каждого приема пищи, 4 нед.) |

Таблица 5. Рекомендуемый формат реабилитационной схемы

| Линии терапии | Прокинетик | Анксиолитик | Гепатопротектор |
|------------------|---|---|--|
| 1-я линия | Ганатон 50 мг 3 раза в день за 15 минут до еды, 4 недели | Эглонил 50 мг 3 раза в день после еды, 4 недели | Урсофальк 1 капсула на 25 кг массы тела на ночь, 4 недели |
| 2-я линия | Мотилиум 10 мг 3 раза в день за 15 минут до еды, 4 недели | | Урсодекс/Урсосан 1 капсула на 25 кг массы тела на ночь, 4 недели |

дозировки не достигают и 5% от максимальной суточной дозы (3200 мг). Примерно к середине курса пациенты отмечают дополнительный положительный эффект, очевидно, обусловленный кумулятивным действием и проявляющийся в виде повышения стрессоустойчивости. При возникновении нечастого побочного эффекта в виде сонливости целесообразно переносить начало суточного приема на середину дня, принимая препарат в обеденные часы, в 17 часов и после ужина, либо объединяя утреннюю и вечернюю порции, принимая на ночь двойную дозу (100 мг) вместо утреннего приема. В крайнем случае – полный отказ от утренней дозы препарата [2].

Рекомендуемая терапевтическая доза: по 50 мг 3 раза в день после еды, 4 недели.

Гепатопротекторы

Урсодезоксихолевая кислота

Как указывалось выше, УДХК – наиболее эффективный гепатопротектор, ведущим представителем которого является **Урсофальк**. Обладает как гепатотропным, так и гастрохолецистопротекторным действием, регулируя образование и выделение желчи и препятствуя ее рефлюксу в желудок. Эффективность данного препарата подтверждается правилом «двух 6 и 90», заключающемся в том, что 6-миллиметровые в диаметре камни желчного пузыря растворяются на 90% за 6 месяцев с вероятностью 90%. Высокоэффективен при билиарном сладж-синдроме [1].

Для пациентов, имеющих ограниченные финансовые возможности, можно рассматривать в качестве препаратов выбора дженерики УДХК (**Урсосан**, **Урсодекс**, **Урсолив** и др.), но они проявляют меньшую активность по сравне-

нию с **Урсофальком** вследствие того, что **Урсофальк** повышает концентрацию УДХК в билиарной желчи до 64%, а аналоги – не более чем до 50% [13].

Рекомендуемая схема применения: по 1 капсуле на 25 кг массы тела на ночь, 4 недели.

Адеметионин

Оригинальный представитель – **Гептрал**. Обладает столь высокой эффективностью, что способен восстанавливать пораженные гепатоциты на стадии предракового состояния у потаторов (лиц, страдающих алкоголизмом). Активный компонент склонен к быстрому распаду, проявляющемуся в недостаточно высокой эффективности дженериков, в связи с чем целесообразно применение оригинального адеметионина. Вынимать таблетки из блистера рекомендуется непосредственно перед ее употреблением [12].

Рекомендуемая схема применения: по 800 мг между завтраком и обедом, 4 недели.

Эссенциальные фосфолипиды

Попытки использования препаратов этой категории (**Эссенциале форте Н**, **Эссливер форте**, **Фосфоглив** и др.) для нивелирования гепатотоксичных эффектов макролидов не увенчались успехом, вследствие чего использование препаратов этой категории в рамках эрадикационных схем не представляется целесообразным [8].

Основываясь на опыте эффективного лечения хеликобактерного поражения ЖКТ – как своим, так и ведущих специалистов-гастроэнтерологов, мы предлагаем алгоритм подбора оптимальной эрадикаци-

онной схемы, учитывающей состояние здоровья пациента, его жалобы, а также финансовые возможности. В таблицах 1-5 представлены шаблоны, позволяющие подобрать индивидуальную схему лечения для каждого пациента, страдающего хеликобактер-ассоциированными поражениями ЖКТ.

Заключение

Гастроэнтерологи нередко отказываются от проведения эрадикации, ссылаясь на некую концепцию, в соответствии с которой хеликобактер можно не уничтожать. Но, как говорит один из ведущих хеликобактериологов мира Д. Грэхем – «Хороший хеликобактер – мертвый хеликобактер». Считать условно-патогенной инфекцию, которая с различной степенью вероятности может приводить к развитию язвенной болезни и рака желудка (подтверждением чему является каскад Корреа), по меньшей мере, халатно. Вероятно, причиной сомнений в необходимости эрадикации является своеобразная интерпретация соотношения «риск-польза», обусловленная существенными побочными эффектами, развивающимися при назначении несбалансированной схемы лечения [4, 16].

По нашему убеждению, нет плохих препаратов – есть плохие назначения. И хочется надеяться, что данный аналитический обзор позволит специалистам найти оптимальные алгоритмы, позволяющие их пациентам с высокой степенью эффективности излечиться от нежелательной инфекции без существенных потерь в качестве жизни.

Список литературы
находится в редакции

Роль пробиотических штаммов *Bacillus clausii* в антихеликобактерной терапии



Фадеев Г.Д., Можина Т.Л., Черняк А.Н.
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины»,
г. Харьков

Многочисленные исследования, проведенные с момента открытия микроорганизма *Helicobacter pylori*, продемонстрировали высокую распространенность хеликобактерной инфекции во всем мире (около 60% населения земного шара инфицировано этой бактерией), доказали связь между инфицированностью хеликобактериями и развитием функциональной диспепсии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического атрофического гастрита, аденокарциномы желудка, MALT-лимфомы. Группой международных экспертов-гастроэнтерологов были разработаны стандарты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (Маастрихтский консенсус III, 2005).

Существующие терапевтические схемы, применяемые для эрадикации *Helicobacter pylori*, основаны на сочетанном применении нескольких антибиотиков и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Одновременное назначение нескольких антибактериальных препаратов не может не повлиять на микробиоценоз тонкого и толстого кишечника. Выраженность побочных явлений вследствие проводимой антибиотикотерапии (диарея, тошнота, рвота, вздутие кишечника, нарушение вкусовых ощущений) регистрируется в 18,2% случаев и часто приводит к досрочному прекращению приема антибактериальных препаратов, что обуславливает неудачную эрадикацию *Helicobacter pylori*. Оптимизация лечебных схем должна, с одной стороны, обеспечивать достижение высокого процента эрадикации хеликобактерий, с другой – способствовать сохранению нормального состояния

микрофлоры толстого кишечника. Одним из перспективных направлений по предупреждению развития антибиотик-ассоциированных нарушений со стороны кишечной микрофлоры и повышения приверженности пациентов к антихеликобактерной терапии является применение пробиотических препаратов.

Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ) по применению пробиотиков и пребиотиков Probiotics and prebiotics, 2008 [1], а также данные мета-анализа 14 рандомизированных исследований [2] отмечают, что дополнительное назначение пробиотиков к стандартной схеме эрадикации *H. pylori* способствует нивелированию побочных эффектов антибиотикотерапии и улучшает приверженность пациентов к проводимому лечению.

Но, как известно, эффект от назначения пробиотических препаратов может существенно сни-

жаться на фоне комбинированной терапии с использованием антибактериальных лекарственных средств. Именно поэтому в клинической практике желательно использовать пробиотические штаммы, устойчивые к воздействию антибиотиков.

Среди существующих пробиотиков наше внимание привлеч препарат Энтерожермина (Sanofi-Aventis), содержащий антибиотикорезистентные штаммы *Bacillus clausii*. В состав препарата входят четыре антибиотикорезистентных штамма *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN). Штаммам *Bacillus clausii* было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, который позволяет им сохранять все свои пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами (табл. 1).

Кроме уже указанных анти-

Таблица 1. Спектр антибиотикорезистентности *Bacillus clausii* в составе препарата Энтерожермина

| Название группы антибиотиков | Количество штаммов в препарате, резистентных к данному антибиотику |
|--|--|
| Пенициллины | 4/4 |
| Цефалоспорины | 4/4 |
| Аминогликозиды (канамицин, тобрамицин, амикацин) | ¼ (SIN) |
| Макролиды | 4/4 |
| Тетрациклин | ¼ (T) |
| Хлорамфеникол | 4/4 |
| Рифампицин | ¼ (NR) |

бактериальных препаратов, штаммы *Bacillus clausii* обладают резистентностью к тиамфениколу, линкомицину, изониазиду, циклосерину, налидиксовой и пипемидиновой кислотам [3]. В то же время *Bacillus clausii* чувствительны к карбапенемам, котримоксазолу, фторхинолонам, гликопептидам, оксазолидинонам, стрептограминам [4].

Появление на фармацевтическом рынке Украины пробиотика, содержащего антибиотикорезистентные штаммы *Bacillus clausii*, сопровождалось опасением, что широкое клиническое применение препарата может привести к передаче гена антибиотикорезистентности патогенным микроорганизмам.

Известно, что приобретенная антибиотикорезистентность может возникать вследствие двух различных механизмов: мутаций в конституциональных генах (в этом случае передача гена резистентности не происходит) и приобретения экзогенных детерминант резистентности от других микроорганизмов путем горизонтального (латерального) переноса генов (в этом случае возможна дальнейшая передача гена). В ходе лабораторных исследований штамма *Bacillus clausii* SIN все попытки передать ген резистентности таким микроорганизмам, как *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, которые являются представителя-

ми нормальной кишечной микрофлоры, или *Bacillus subtilis*, являющемуся филогенетически родственным видом, оказались неудачными. В настоящее время считается, что риск переноса гена антибиотикорезистентности от штаммов *Bacillus clausii* к другим микроорганизмам является минимальным [4].

Кроме устойчивости к влиянию антибактериальных препаратов, споры *Bacillus clausii* высокорезистентны к воздействию химических и физических факторов, поэтому легко преодолевают барьер желудочного сока, желчи и попадают в тонкий кишечник, где трансформируются в метаболически активные формы [3, 5]. В тонком кишечнике вегетативные формы *Bacillus clausii* могут фиксироваться к энтероцитам, заселять слизистую кишечника и оказывать опосредованное влияние на выраженность воспалительной реакции, процессы апоптоза, клеточного роста и дифференциации, трансдукции и транскрипции [6]. Также штаммы *Bacillus clausii* принимают активное участие в синтезе ряда витаминов, в частности витаминов группы В [3].

Вегетативные формы *Bacillus clausii* способны индуцировать активность синтетазы NOS II, усиливать синтез интерферона-γ, стимулировать пролиферацию CD4 Т-клеток

[7]. В настоящее время рассматривается возможность применения *Bacillus clausii* в качестве транспортного средства для пероральных вакцин [7].

Кроме того, все штаммы *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN), входящие в состав препарата Энтерожермина, обладают способностью продуцировать субстанции, обладающие антимикробными свойствами в отношении некоторых грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*, а также ротавирусов и аденовирусов [7]. Однако ни один из пробиотических штаммов *Bacillus clausii* не обладает активностью в отношении грамотрицательных бактерий, грибов.

В некоторых экспериментальных исследованиях *in vitro* показано отсутствие антигенотоксичности у штаммов *Bacillus clausii* [8]. Результаты исследования свидетельствуют, что пробиотические препараты, содержащие штаммы *Bacillus clausii*, могут быть использованы в клинической практике для достижения неспецифического антигенного и антитоксического эффектов [3, 8] при поражении желудочно-кишечного тракта.

В ходе клинических исследований пробиотика Энтерожермина (Sanofi-Aventis), содержащего *Bacillus clausii*, была доказана эффективность пре-

парата в профилактике диарейного синдрома, обусловленного применением антибиотиков, в лечении нарушений микрофлоры кишечника при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* [9].

С момента начала успешного клинического использования препарата в мировой практике (середина 60-х годов XX в.) до настоящего времени данных о возникновении побочных действий вследствие применения *Bacillus clausii* не поступало [3]. Одной из вероятных причин хорошей переносимости препарата может быть отсутствие каких-либо балластных веществ, стабилизаторов и консервантов в составе лекарственного средства. Единственным вспомогательным веществом в Энтерожермине является высокоочищенная вода.

Часто при проведении антихеликобактерной терапии используют пробиотические препараты, содержащие штаммы *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii* или комбинации различных штаммов. Согласно данным некоторых исследований [1], добавление указанных пробиотиков улучшало переносимость эрадикационных терапевтических схем, но не оказывало значительного влияния на приверженность пациентов к проводимому лечению.

Экспериментальные и клинические данные показывают, что *Bacillus clausii* не только предупреждает развитие антибиотик-ассоциированной диареи, повышают приверженность к лечению, но и увеличивают эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* [1]. Данный постулат базируется на данных рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (E. Nista, 2004) [9]. Именно в этом исследовании впервые была убедительно показана более низкая вероятность развития тошноты,

рвоты, диареи, абдоминальной боли у пациентов, дополнительно получавших Энтерожермину (*Bacillus clausii*) в составе схемы эрадикационной терапии.

Энтерожермина является новым препаратом для фармацевтического рынка Украины, что обуславливает актуальность проведения данного исследования.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности пробиотического препарата Энтерожермина в предупреждении возникновения побочных эффектов на фоне проводимой антихеликобактерной терапии, сохранении видового состава микрофлоры толстого кишечника во время и после окончания эрадикационной терапии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники ДУ «Институт терапии имени Л.Т. Мало́й АМН Украины», г. Харьков. В исследование были последовательно включены 57 пациентов, у которых в ходе обследования была диагностирована пептическая язва двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

В исследование включали лиц обоих полов в возрасте от 18 до 55 лет, страдавших неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, инфицированных *Helicobacter pylori*.

Критерии исключения из исследования:

- неудачная эрадикация *Helicobacter pylori* в анамнезе болезни;
- осложненное течение язвенной болезни (кровотечение, стеноз, перфорация, малигнизация) или перенесенное оперативное вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта;
- тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе психические расстройства;

- беременность и кормление грудью;
- недавнее (менее 3 месяцев назад) применение антибактериальных препаратов, соединений висмута, ингибиторов протонной помпы, ингибиторов H_2 -рецепторов, слабительных и антидиарейных препаратов, пробиотиков;
- злоупотребление алкоголем или наркотиками.

Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз пептической язвы двенадцатиперстной кишки устанавливали на основании данных верхней эндоскопии желудочно-кишечного тракта с использованием видеоэзофагогастродуоденоскопа Olympus (Япония), которую проводили в соответствии с общепринятой методикой. Инфицированность *Helicobacter pylori* диагностировали на основании результатов быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптата.

Бактериологическое исследование микрофлоры толстого кишечника проводили в динамике терапии: до начала эрадикационной терапии и через 28 дней от момента начала терапии. Изучение микробиоты толстого кишечника проводили при помощи посева кала на дисбиоз в соответствии с действующими методическими рекомендациями. Кал гомогенизировали в физиологическом растворе и готовили ряд последовательных десятикратных разведений 10^3 , 10^5 , 10^7 , 10^8 , 10^9 . Посевы культивировали при температуре 37°C . Идентификацию энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов проводили после микроскопии колоний и определения цитохромоксидазной активности. Оценку степени нарушения микробного состава в толстом

кишечнике (кроме идентификации культур) проводили при помощи количественного учета с перерасчетом на 1 г фекалий. С этой целью подсчитывали количество выросших колоний на чашках, рост в жидких и полужидких питательных средах, количество посеянных фекалий и степень их разведения.

Нарушения видового и комплексного состава микрофлоры толстого кишечника оценивали в зависимости от выраженности и степени этих изменений:

- 1-ю степень дисбиоза диагностировали при условии уменьшения количества бифидобактерий менее 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ);
- 2-ю степень дисбиоза устанавливали при условии изолированных изменений количественного и качественного состава кишечных палочек в комплексе с уменьшением количества бифидобактерий менее 10^7 КОЕ;
- 3-ю степень — при появлении условно-патогенной флоры более 10^4 КОЕ в комплексе с уменьшением количества бифидобактерий менее 10^7 КОЕ и/или изменением количественного и качественного состава кишечной палочки.

Эрадикацию *Helicobacter pylori* проводили в соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса III (2005); пробиотический препарат назначали, опираясь на рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологов по использованию пробиотиков [1, 10].

Для проведения исследования пациенты были распределены на две группы:

- основная группа состояла из 31 пациента, которые были отобраны для получения трехкомпонентной терапии, основанной на применении кларитромицина 500 мг два раза в день, амоксициллина 1000 мг два раза в день, рабепразола 20 мг два раза в день в течение 7 дней и пробиотического препарата Энтерожермина;
- один флакон три раза в день (каждый флакон содержит 2×10^9 спор *Bacillus clausii*) на протяжении 21 дня с момента начала антихеликобактерной терапии;
- контрольная группа в составе 26 пациентов, которые были отобраны для проведения антихеликобактерной терапии в соответствии со стандартной схемой эрадикационной терапии на протяжении 7 дней без дополнительного назначения

препарата Энтерожермина. Эффективность проводимой терапии оценивали через 28 дней от момента начала терапии с использованием следующих параметров:

- субъективная оценка ощущений пациентом;
- оценка эрадикации *Helicobacter pylori* (по данным stool-теста);
- оценка микробного спектра фекалий (признаками нормализации микробиоценоза толстого кишечника считали отсутствие патогенной и условно-патогенной флоры, восстановление качественно-количественных взаимоотношений микрофлоры).

Полученные в ходе работы данные обрабатывали при помощи методов вариационной статистики. Полученные данные считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$ [11]. Все данные представлены в виде $M \pm m$, где M – медиана, m – стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, как в основной, так и в контрольной группе, завершили исследование по протоколу. Досрочного выхода из исследования зафиксировано не было.

Таблица 2. Демографические характеристики обследованных групп

| Демографические данные | Основная группа (Энтерожермина), n=31 | Контрольная группа, n=26 |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Мужчины, n (%) | 19 (61,3) | 15 (57,7) |
| Женщины, n (%) | 12 (38,7) | 11 (42,3) |
| Возраст, лет | 43,2 \pm 10,7 | 41,7 \pm 10,8 |

Таблица 3. Сроки купирования основных клинических синдромов

| Группы пациентов | Срок купирования синдрома (дни) | |
|-------------------|---------------------------------|-----------------|
| | абдоминально-болевого | диспептического |
| Основная, n=31 | 2 \pm 0,28 | 6 \pm 0,59 |
| Контрольная, n=26 | 3 \pm 0,45 | 10 \pm 1,11 |

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с основной группой

Основная и контрольная группы были демографически сопоставимы – существенных различий в отношении возраста и гендерной структуры обследованных пациентов между указанными группами не выявлено (табл. 2).

При анализе исходных данных выявлено, что в клинической картине заболевания доминировали болевой и диспептический синдромы. Синдром эпигастральной боли зафиксирован у 93,5 и 92,3% больных основной и контрольной групп соответственно. Наиболее часто отмечались умеренные боли в эпигастрии и пилородуоденальной зоне, возникающие натощак и в ночное время. Практически у всех обследованных пациентов имел место диспептический синдром – у 96,8 и 92,3% больных основной и контрольной групп соответственно. Наиболее часто больные жаловались на изжогу, отрыжку воздухом, несколько реже – на метеоризм и тошноту.

В динамике наблюдения у всех пациентов была отмечена положительная клиническая динамика симптомов, при этом у больных основной группы, получавших Энтерожермину, купирование диспептического синдрома регистрировали в

более ранние сроки, в то время как нивелирование абдоминально-болевого синдрома не имело достоверных различий по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Проведенное исследование микробиоценоза толстого кишечника до начала антихеликобактерной терапии продемонстрировало, что у 48 больных (26 пациентов (83,9 %) основной и 22 пациентов (84,6 %) контрольной группы) имели место нарушения микробиоты разной степени выраженности. Только 9 больных (5 пациентов (16,1 %) основной и 4 пациента (15,4 %) контрольной группы) не имели нарушений в составе микрофлоры кишечника, т.е. у них диагностировали эубиоз.

Выявленные нарушения состава микрофлоры толстого кишечника характеризовались уменьшением или увеличением количества нормальных представителей микрофлоры кишечника, а также увеличением количества условно-патогенной флоры, патогенная микрофлора выделена не была (табл. 4, 5).

До начала эрадикационной терапии дисбиоз 1-й степени диагностирован у 19 больных (61,3%) основной и 16 больных (61,5%) контрольной группы, 2-й степени – у 10 (32,6%) и 8 (30,8%)

больных основной и контрольной группы, 3-й степени – у 1 (3,2%) и 0 (0%) пациентов основной и контрольной групп соответственно (рис. 1, 2). Можно предположить, что выявленные нарушения микробиоценоза толстого кишечника у пациентов обеих групп до начала эрадикационной терапии являются следствием персистенции хеликобактерной инфекции.

Исследование микробиоты толстого кишечника через 28 дней после начала антихеликобактерной терапии продемонстрировало нормализацию состава микрофлоры толстого кишечника у пациентов обеих групп, при этом число лиц с эубиозом было несколько выше в основной группе.

На момент окончания исследования у 22 (70,9%) пациентов, получавших Энтерожермину, было отмечено нивелирование начальных нарушений микробиоценоза с восстановлением эубиоза.

Прием пробиотического препарата сопровождался изменением структуры тяжести дисбиоза: отсутствием больных с дисбиозом 3-й степени, уменьшением числа больных с дисбиозом 2-й степени ($p = 0,05$) и увеличением количества больных с дисбиозом 1-й степени ($p < 0,05$)

Таблица 4. Показатели бактериологического анализа кала у пациентов основной группы в динамике наблюдения

| Состав микробиоты толстого кишечника | | До начала терапии | После лечения |
|--------------------------------------|---|-------------------|----------------|
| E. coli | общее число, $\times 10^6$ КОЕ/г | 5,6 \pm 0,2 | 5,4 \pm 0,7 |
| | слабая ферментативная активность, $\times 10^6$ КОЕ/г | 3,2 \pm 1,6 | 3,1 \pm 0,9* |
| | лактозонегативные, $\times 10^6$ КОЕ/г | 2,1 \pm 1,5 | 2,0 \pm 0,9* |
| | гемолизирующие, $\times 10^3$ КОЕ/г | 0,3 \pm 0,01 | - |
| Bifidobacteria, $\times 10^7$ КОЕ/г | | 4,7 \pm 1,3 | 6,9 \pm 2,8 |
| Lactobacteria, $\times 10^6$ КОЕ/г | | 2,5 \pm 0,7 | 3,6 \pm 0,8 |
| Staphylococcus | золотистый, $> 10^4$ КОЕ/г | 2,0 \pm 0,9 | - |
| | эпидермальный | 2,7 \pm 0,7 | - |
| | гемолизирующий | 1,4 \pm 0,3 | - |

Примечание: * - $p=0,05$ по сравнению с данными до начала терапии

(рис. 1). Данным изменениям сопутствовало возрастание количества пациентов с нормальным содержанием общего числа кишечной палочки, бифидобактерий, снижением количества кишечной палочки с измененными свойствами, эпидермального стафилококка, исчезновением золотистого и гемолитического стафилококков (табл. 5).

Антихеликобактерная терапия в контрольной группе также сопровождалась увеличением числа пациентов с эубиозом ($p < 0,05$) и дисбиозом 1-й степени ($p > 0,05$), уменьшением количества больных с дисбиозом 2-й степени ($p = 0,06$), однако данные изменения не имели достоверных значений (рис. 2).

При проведении сравнительного анализа выраженности дисбиоза между основной и контрольной группами была зафиксирована более высокая частота достижения эубиоза у лиц, получавших Энтерожермину в ходе проводимой терапии (70,9%) ($p = 0,05$), по сравнению с контрольной группой (42,3%). При сравнении количества пациентов с дисбиозом кишечника 1-й степени была отмечена тенденция к появлению достоверных различий у пациентов, дополнительно получавших Энтерожермину (38,7% больных основной группы, 50,0% больных контрольной группы), т.е. у больных, принимавших только стандартную антихеликобактерную терапию, более часто наблюдали развитие дисбиоза 1-й степени. Достоверных различий между формированием дисбиоза 2-й степени у пациентов основной и контрольной групп в ходе антихеликобактерной терапии зафиксировано не было ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа состава микрофлоры толстого кишечника до начала и после завершения антихеликобактерной терапии в основной и контрольной группах было установлено, что дополни-

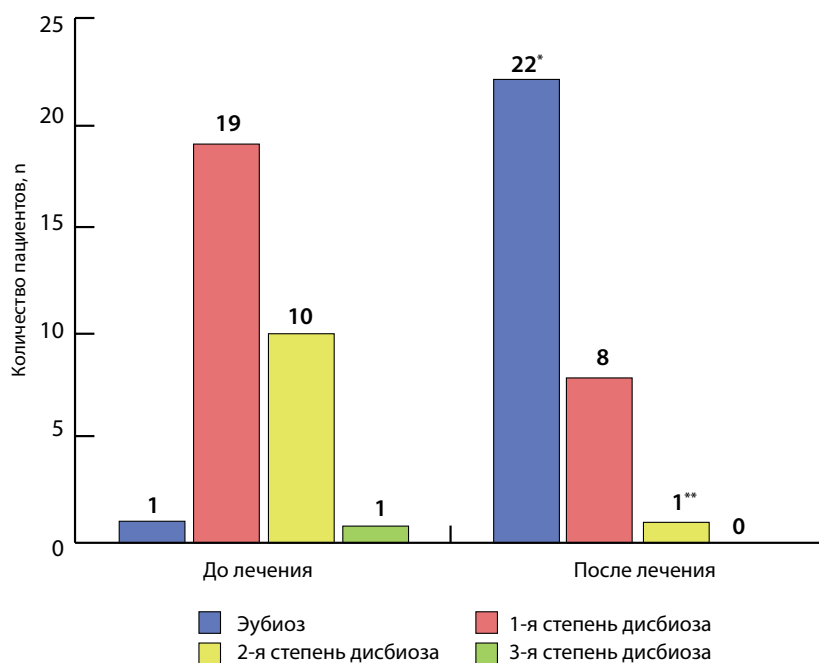


Рисунок 1. Динамика показателей бактериологического анализа кала у пациентов основной группы (*Bacillus clausii*)

Примечания: * – $p < 0,5$ по сравнению с данными до начала терапии;

** – $p = 0,5$ по сравнению с данными до начала терапии.

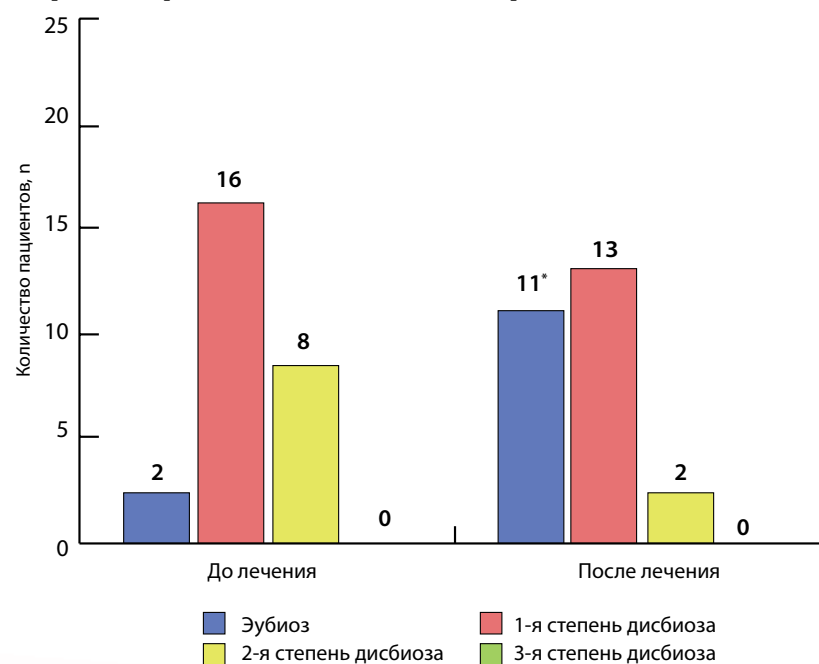


Рисунок 2. Динамика показателей бактериологического анализа кала у пациентов контрольной группы

Примечания: * – $p < 0,5$ по сравнению с данными до начала терапии

тельный прием пробиотика Энтерожермина не сопровождался достоверным увеличением общего количества *E. coli* ($p = 0,08$), однако способствовал уменьшению числа пациентов, у которых в фекалиях обнаруживались лактозонегативные *E. coli* и *E. coli* со

слабо выраженными ферментативными свойствами и гемолитической активностью (табл. 4). Назначение Энтерожермины больным основной группы не оказало достоверного влияния на содержание бифидо- и лактобактерий ($p < 0,05$).

Таблица 5. Показатели бактериологического анализа кала у пациентов контрольной группы в динамике наблюдения

| Состав микробиоты толстого кишечника | | До начала терапии | После лечения |
|--|--|-------------------|---------------|
| E. coli | общее число, *10 ⁶ КОЕ/г | 6,2±0,5 | 5,9±0,1 |
| | слабая ферментативная активность, *10 ⁶ КОЕ/г | 4,2±0,9 | 3,0±0,7 |
| | лактозонегативные, *10 ⁶ КОЕ/г | 2,8±0,6 | 2,4±0,2 |
| | гемолизирующие, *10 ³ КОЕ/г | 0,3±0,01 | - |
| Bifidobacteria, *10 ⁷ КОЕ/г | | 4,2±1,2 | 5,8±1,1 |
| Lactobacteria, *10 ⁶ КОЕ/г | | 2,1±0,4 | 3,1±0,3 |
| Staphylococcus | золотистый, >10 ⁴ КОЕ/г | 1,9±0,2 | - |
| | эпидермальный | 2,2±0,3 | - |
| | гемолизирующий | 1,5±0,8 | - |

Примечание: * - p=0,05 по сравнению с данными до начала терапии

Антихеликобактерная терапия в контрольной группе достоверно не влияла на состав микробиоты толстого кишечника (табл. 5).

Успешная эрадикация хеликобактерной инфекции была достигнута у 28 (90,3±6,71%) пациентов основной группы и у 23 (88,4±8,77%) пациентов группы контроля. Данные, приведенные выше, свидетельствуют о некотором повышении эрадикационной активности антихеликобактерной терапии при дополнительном назначении Энтерожермины. Вместе с тем ограниченное количество пациентов, дополнительно принимавших препарат Энтерожермина, не позволяет дать окончательную оценку полученным данным, хотя результат является обнадеживающим и открывает перспективы для дальнейших исследований в этом направлении.

Проводимая терапия не сопровождалась развитием значительных побочных эффектов препаратов в обеих группах, хотя 1 пациент (3,2%) основной группы и 2 больных (7,7%) контрольной группы отмечали послабление стула, 3 больных (11,5%) контрольной группы жаловались на вздутие живота и дискомфорт в эпигастрии, кото-

рые не беспокоили их до начала антихеликобактерной терапии. Все пациенты основной группы, получавшие дополнительно Энтерожермину, расценивали свое состояние во время терапии как удовлетворительное, в то время как больные, не принимавшие пробиотик, оценивали свое самочувствие как удовлетворительное в 61,5% случаев, неудовлетворительное – в 30,8% случаев и как крайне неудовлетворительное – в 7,7% случаев.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что схема эрадикационной терапии, которая предусматривает дополнительное назначение Энтерожермины при проведении антихеликобактерной терапии, способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания, активному восстановлению микробиоценоза толстого кишечника (снижению числа условно-патогенных микроорганизмов и повышению числа бифидо- и лактобактерий), что сопровождается повышением эрадикационной активности лечения на фоне хорошей переносимости фармакотерапии.

Полученные данные позволяют рассматривать пробиотический препарат Энтерожермина, содержащий штаммы *Bacillus clausii*, как перспективное ле-

карственное средство в качестве дополнения стандартной схемы антихеликобактерной терапии при лечении пептических язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Выводы

1. Дополнительное назначение препарата Энтерожермина в составе стандартной антихеликобактерной терапии способствует достоверно более быстрому купированию диспептического синдрома и восстановлению качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника.

2. Назначение препарата Энтерожермина может быть рекомендовано при проведении эрадикации *Helicobacter pylori* с целью предупреждения развития нарушений микрофлоры толстого кишечника.

3. Уровень эрадикации *Helicobacter pylori* при применении пробиотика Энтерожермина является удовлетворительным и составляет 90,3%.

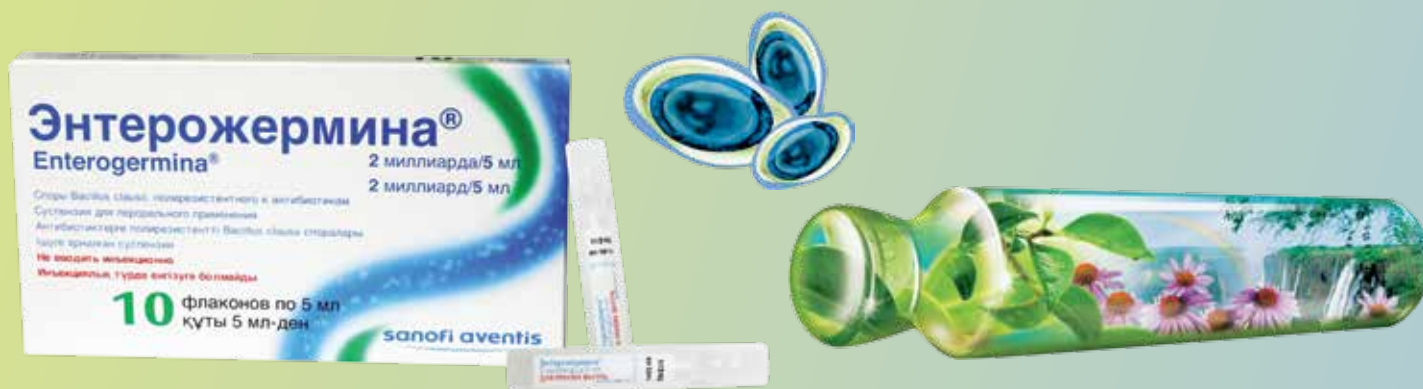
4. Пробиотическая терапия с использованием препарата Энтерожермина хорошо переносится пациентами и не сопровождается возникновением побочных эффектов.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 11-12(285-286) 2009

Энтерожермина®

Споры «*Bacillus Clausii*»

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КИШЕЧНИКА



**Споры устойчивы
к химическим
(желудочный сок)
и физическим
факторам**

**Возможен прием
во время лечения
антибиотиками**

**Вырабатывает
витамины,
в частности,
группы «В»**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника и последующего эндогенного нарушения витаминного баланса
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста, характерные для интоксикации или нарушений микробной флоры кишечника и нарушений витаминного баланса.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в возрасте от 1 месяца до 2 лет: 1-2 флакона (5-10 мл) в день.

Детям от 2 до 12 лет: 1-2 флакона (5-10 мл) в день.

Детям старше 12 лет и взрослым: 2-3 флакона (10-15 мл) в день. Флаконы назначают с соблюдением регулярных интервалов (3-4 часа). Продолжительность лечения определяется индивидуально врачом и составляет от 6 до 14 дней. Содержимое флаконов принимают без разведения или разводя в воде, молоке, чае, апельсиновом соке.

Перед использованием содержимое флакона необходимо встряхнуть.

Этот препарат предназначен для приема внутрь. Не вводить парентерально и не применять другим способом!

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо из ингредиентов препарата.
- детский возраст до 1 месяца

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Возможное наличие видимых включений во флаконах Энтерожермины обусловлено агрегатами спор *Bacillus clausii*, поэтому оно не означает, что препарат претерпел изменения. Встряхивайте флакон перед применением.

Данный препарат не противопоказан для применения при целиакии.

Во время антибиотической терапии препарат следует принимать в перерывах между отдельными дозами антибиотика.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Приём данного лекарственного препарата не противопоказан во время беременности и в период лактации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Без рецепта.

ТОО «Санофи-Авентис Казахстан»

050016, г. Алматы, ул. Кунаева, 216

Тел.: +7 727 244 50 96, 244 50 97, Факс: +7 727 258 25 96

www.sanofi-aventis.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

РК-БП-5-№013056 от 05.12.2008 г.
Разрешение №3211 от 08 ноября 2011

**Для приема внутрь
Не вводить инъекционно**



SANOFI

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



Кабанец Н.С., Колкина В.Я., Крюк М.А.
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, г. Донецк

В статье проанализированы данные литературы о клинических проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Представлены как типичные симптомы (пищеводные), так и атипичные (внепищеводные). Проведен анализ частоты их встречаемости, а также приведен дифференциальный диагностический алгоритм при внепищеводных проявлениях.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является заболеванием с развитием характерных симптомов воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

В настоящее время ГЭРБ по своей частоте, возможным тяжелым проявлениям и опасным последствиям признана ведущим заболеванием пищеварительной системы, в основе которого лежат первичные расстройства моторики сфинктерного аппарата желудочно-пищеварительного перехода. Так, в Европе ГЭРБ страдают порядка 50 миллионов человек, в США эта цифра приближается к 20 миллионам, а в нашей стране распространенность в различных регионах колеблется от 40 до 60%. При этом 67% пациентов отмечают основной симптом ГЭРБ, изжогу, в дневное время, а 49% – и днем, и ночью. Более 90% больных оценивают выраженность симптомов заболеваний как умеренную и тяжелую.

Целенаправленные исследования, которые проводились в России, указывают, что реальные частота и прогностическая неблагоприятность этого заболевания существенно выше

предполагавшихся ранее. Совершенствование методов диагностики и внедрение в клиническую практику таких наиболее чувствительных и адекватных для оценки состояния пищевода-желудочного перехода функциональных исследований, как манометрия и 24-часовая рН-метрия пищевода, расширили представления о патогенетической основе гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и изменили отношение к нему клиницистов.

Главными причинами развития ГЭРБ являются двигательные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта. Именно с этим связаны патологический заброс в пищевод и длительное пребывание в нем желудочного содержимого. Основными механизмами, находящимися в основе развития ГЭРБ, являются:

- снижение функции антирефлюксного барьера;
- уменьшение клиренса пищевода, как химического, так и объемного;
- снижение тканевой резистентности пищевода;
- агрессивные свойства рефлюктата.

Различают два варианта заболевания: эндоскопически позитивная,

или собственно гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, и эндоскопически негативный ее вариант, на долю которого приходится порядка 65% случаев. На рефлюкс-эзофагит и собственно ГЭРБ с повреждением пищевода около 25% и осложненные формы ГЭРБ, пищевод Баррета приходится порядка 10% случаев. В 2006 г. в Монреале 40 экспертов из 18 стран определили, что существует типичный рефлюксный синдром, включающий изжогу, отрыжку, боль в эпигастрии, синдром с повреждением пищевода – рефлюкс-эзофагит, рефлюксная стриктура, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода. Также были выделены экстраэзофагеальные синдромы. Эксперты сошлись во мнении, что доказана связь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом рефлюксного кашля, синдромом рефлюксного ларингита, рефлюксной астмой, синдромом рефлюксных эрозий зубов. В то же время эксперты не пришли к единому мнению и считают, что можно предположить связь между ГЭРБ, фарингитом, синуситом, идиопатическим фиброзом легких и идиопатическим рецидивирующим средним отитом.

Диагностика при неэрозивной форме ГЭРБ в большинстве случаев

несложна. Косвенными признаками патологического рефлюкса считаются: пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод, особенно при рвоте; истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы; заброс желудочно-дуоденального содержимого в пищевод. Определяют их при эзофагогастрокопии. Основным методом диагностики ГЭРБ служит рН-метрия. Результаты оценивают: по общему времени, в течение которого рН в пищеводе не превышает 4,0; количеству рефлюксов в сутки; количеству рефлюксов продолжительностью более 5 мин; наибольшей длительности рефлюкса. Чувствительность метода составляет 88-95%. Рентгенологическое исследование также помогает выявить грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, стриктуры пищевода, диффузный эзофагоспазм и сам рефлюкс. Вместе с тем именно незрозивная форма ГЭРБ наиболее часто сопровождается внепищеводными проявлениями заболевания.

Клинические проявления ГЭРБ делятся на следующие группы:

1. Наиболее часто встречающиеся симптомы ГЭРБ – изжога за грудиной и/или в эпигастральной области, отрыжка; при прогрессировании болезни возможно появление дисфагии и одиофагии.

2. Симптомы, ассоциируемые с нарушением моторики пищевода и желудка, – чувство раннего насыщения, тяжести, вздутия, переполнения желудка во время или после еды.

3. Атипичные (внепищеводные) симптомы.

Заподозрить заболевание в большинстве случаев несложно при типичном течении болезни. Однако у части пациентов с ГЭРБ имеются атипичные проявления – рефлюкс-ассоциированные сердечные, легочные, оториноларингологические. В последние годы более пристальное внимание стали уделять именно этим атипичным признакам ГЭРБ в связи с их возможностью стимулировать другие заболевания, приводить к гиподиагностике и неправильной тактике ведения пациентов

с ГЭРБ. При этом не только начальные стадии рефлюкс-эзофагита, но и внепищеводные проявления болезни могут быть подтверждены результатами функциональных исследований пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Классификация внепищеводных проявлений ГЭРБ:

- орофарингеальные;
- отоларингеальные;
- бронхолегочные;
- кардиальные.

К редким внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят халитоз, икоту, боли в спине, гипохромную анемию, фобии и психическую неустойчивость.

Орофарингеальный синдром

К стоматологическим проявлениям ГЭРБ относятся: кариес, периодонтит, хронический катаральный гингивит, ангулярный и эксфолиативный хейлит, лейкоплакия, налет на языке. Когда мы говорим о стоматологических проявлениях рефлюксной болезни, то действие различных химических субстанций на ротовую полость широко известно, однако соляная кислота была признана причиной патологических изменений ротовой полости сравнительно недавно. Лишь в 1971 году G. Howden впервые описал патологические изменения в полости рта у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

В результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод и далее в ротовую полость в ней происходит смещение кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. При этом ротовая жидкость приобретает деминерализующие свойства, происходит очаговая деминерализация эмали зубов. Другие проявления включают в себя воспаление носоглотки и подъязычной миндалины, снижение порога вкусовой чувствительности, фарингит, халитоз.

Отоларингеальный синдром

Признаками ГЭРБ при этом синдроме могут быть: функциональная дисфония, грубый лающий кашель, ларингит, редко ларингеальный круп, язвы, гранулемы, полипы голо-

совых связок, подглоточный стеноз гортани, рак гортани, средний отит, оталгии, ринит, ощущение комка в горле.

Говоря о ларингофарингеальных проявлениях рефлюксной болезни, следует сказать, что изменения слизистой оболочки глотки и гортани встречаются у пациентов с ГЭРБ в 1,5-2 раза чаще, чем у пациентов без таковой. Наиболее частой формой поражения служит *laryngitis posterior*, так называемый задний ларингит, при котором ларингоскопически в области задней трети голосовых связок обнаруживают отек, гиперемию, эрозии и воспалительные гранулемы.

В основе этих клинических симптомов и патологических состояний лежит заброс из желудка в пищевод. Чувство комка в горле появляется компенсаторно при повышении тонуса верхнего пищеводного сфинктера. Причиной ларингита является эзофагофарингеальный рефлюкс, присоединяющийся к дистальному пищеводному рефлюксу. Как осложнение кислотозависимого состояния у некоторых больных описано возникновение подглоточного стеноза вследствие развития рубцовой ткани в ответ на повреждение слизистой оболочки гортани, что приводит к появлению стридорозного дыхания.

Эти патологические состояния, ассоциированные с ГЭРБ, как правило, диагноз исключения. Они могут быть установлены при проведении специфических исследований в ларингологии без получения подтверждения наличия патологических изменений. Диагноз ГЭРБ подтверждается исследованиями для выявления ГЭР и проведением курса лечения антисекреторными препаратами, на фоне которых исчезают или уменьшаются клинические симптомы.

Бронхолегочный синдром

О взаимосвязи между бронхоспазмами и ГЭР еще в 1892 году писал выдающийся английский врач Уильям Ослер, который описал приступ удушья, возникший после еды. Он же первым высказал предположение о развитии бронхоспазма

в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода. Позднее, в 1946 году, Мендельсон описал случай бронхоспазма, вызванный аспирацией желудочного содержимого. Таким образом, на сегодняшний день имеются две теории развития бронхоспазма при ГЭРБ: рефлекторная и микроаспирационная. То есть если идет высокий заброс содержимого желудка, кислого желудочного содержимого, возможна микроаспирация этого содержимого в трахею и бронхи и затем развитие симптомов со стороны органов дыхания (механическая обструкция, химический пневмонит, бактериальная пневмония). В том случае, если имеется дистальный рефлюкс, то есть кислота не забрасывается высоко, можно говорить о рефлекторном бронхоспазме. Повидимому, в жизни имеют место оба случая, и разграничить, где в чистом виде имеется проксимальный рефлюкс и микроаспирация, а где – лишь рефлекторная бронхоконстрикция, сложно.

Клинические проявления бронхиального синдрома при ГЭРБ: дисфония, стридор, хронический кашель, бронхообструктивный синдром. Они зависят от частоты аспирации, состава и количества рефлюктата. Наиболее опасно попадание в дыхательные пути соляной кислоты и ферментов поджелудочной железы. Это может вызвать повреждение стенок бронхов, истончение альвеолярных перегородок, нарушение продукции сурфактанта, появление ателектазов, повышение проницаемости легочных сосудов, отек альвеол.

Хронический кашель – это кашель, наблюдающийся в течение 3 и более недель. Наиболее частой причиной такого кашля является бронхиальная астма (БА), применение назальных сосудосуживающих капель, ГЭР. На долю этих факторов приходится около 90% случаев хронического кашля. Описаны случаи заболевания ГЭРБ, когда кашель являлся единственным проявлением желудочно-пищеводного рефлюкса. В таких случаях кашель носит непродуктивный характер. Многие больные

связывают его начало с инфекцией верхних дыхательных путей. У пациентов с микроаспирацией развиваются такие симптомы, как свистящее дыхание, диспноэ, загрудинные боли. В данной ситуации должны отсутствовать кровохарканье, анамнез хронического респираторного заболевания, которое могло бы привести к кашлю, при условии, что проведено рентгенологическое обследование, не выявившее патологии со стороны органов грудной клетки.

Многие исследования доказали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой и тяжесть ее течения у больных с ГЭРБ. Выявлена связь между этими, казалось бы, абсолютно разными болезнями. Так, патологический ГЭР, по различным данным, выявляют у 30-90% больных бронхиальной астмой. В ряде случаев ГЭР может быть единственным клиническим проявлением бронхиальной астмы и стать причиной ее неэффективного лечения. В литературе имеется достаточно результатов, свидетельствующих о том, что адекватная терапия ГЭР или ГЭРБ может способствовать заметному уменьшению или исчезновению кашля и диспноэ.

Согласно современным представлениям, патогенез респираторных нарушений, в том числе и БА, возникающей на фоне ГЭРБ, связан с двумя механизмами: прямым, с развитием механической окклюзии просвета трахеобронхиального дерева аспирационным материалом; непрямым (невральным или механическим) в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода с развитием дискринии, отека и бронхоспазма.

Прямой путь развития респираторных нарушений у людей, страдающих ГЭРБ, обусловлен в первую очередь макроаспирацией желудочного содержимого с развитием механической бронхообструкции и (реже) пневмонии. Макроаспирация кислого материала ($\text{pH} < 2,5$) может вызывать рефлекторное закрытие просвета дыхательных путей, снижение целостности сурфактанта, повреждение эпителия, в тяжелых случаях – отек легких и кровотечения.

На практике, как правило, столь драматическое развитие событий бывает редко. Обычно врач общей практики сталкивается с клиническими проявлениями часто рецидивирующего ларингита, хронического кашля или бронхиальной обструкции различной степени выраженности. В таких случаях к мысли о возможной роли ГЭР в генезе респираторных расстройств приводит торпидность течения, резистентность к терапии и развитие клинических проявлений преимущественно в ночное время или в горизонтальном положении. Ведущим механизмом чаще является микроаспирация рефлюктата во время рефлюкса, провоцирующая развитие ларинго- или бронхоспазма рефлекторным путем с формированием таких заболеваний, как хронический бронхит, повторные пневмонии, пневмофиброз, апноэ.

Защита от бронхолегочной аспирации включает координацию глотательного рефлекса и закрытие голосовой щели во время глотания. Исходя из этого, особое значение в ряде случаев приобретает состояние надгортанника. Последнее обстоятельство редко становится предметом раздумий ЛОР-врачей и эндоскопистов, несмотря на то что визуально можно определить особенности анатомического строения надгортанника, а также особенности его функционирования у конкретного пациента. Кроме этого, развитию микроаспирации при ГЭР способствует состояние верхнего пищеводного сфинктера и перистальтика пищевода.

Непрямой (невральный) путь развития ГЭР-зависимых респираторных проявлений реализуется по афферентным волокнам вагуса с развитием системы бронхосуживающих рефлексов и, как следствие, бронхоспазма. Существует точка зрения, согласно которой необходимым атрибутом для развития бронхоспазма у больных бронхиальной астмой является эзофагит, раздражающий афферентные вагусные рецепторы. Схематично описанный механизм выглядит так: ГЭР – эзофагит – раздражение афферентных рецепторов вагуса – повышение реактивности

трахеобронхиального дерева – увеличение лабильности мускулатуры бронхов – бронхоспазм.

Какие же факторы могут указывать на вероятную роль ГЭР в развитии и усугублении симптомов бронхиальной астмы? Прежде всего, это позднее начало бронхиальной астмы; усугубление симптомов астмы после еды, в положении лежа, при наклонах, в ночное время, после приема снотворных средств; совпадение кашля, хрипов, диспноэ с симптомами рефлюкса.

Система доказательств в подобных случаях выстраивается на основе достоверной диагностики ГЭР с помощью всех доступных методов, как гастроэнтерологических, так и пульмонологических (аллергологических). Золотым стандартом определения патологического ГЭР является проведение суточного рН-мониторирования, позволяющего не только зафиксировать факт рефлюкса, но и определить его характер (физиологический или патологический). Суточный или многочасовой мониторинг рН пищевода позволяет определить наличие и количество рефлюксов, их высоту и силу.

Правильно выполненные эндоскопическое исследование и суточный рН-мониторинг позволяют уточнить наличие и степень воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и позволяют назначить адекватное лечение, что приводит к исчезновению ГЭР, улучшает течение БА, позволяет снизить дозу базисных противоастматических препаратов.

Для диагностики атипично протекающей ГЭРБ с респираторными проявлениями специально разработан алгоритм. Основой его является пробное лечение заболевания при помощи антисекреторных средств из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). В случае достижения положительного результата (уменьшение или исчезновение симптомов болезни) связь хронического респираторного заболевания с ГЭРБ считается доказанной. Дальнейшее лечение направлено на устранение патологического рефлюкса и попадания рефлюктата в респираторную систему.

Кардиальный синдром

Кардиальные симптомы при ГЭРБ также встречаются часто. По данным коронарографии, почти у трети больных патология сосудов сердца не выявляется, вместе с тем у значительной части таких больных обнаруживается патология пищевода. Кардиальные симптомы при ГЭРБ, как правило, бывают следующими: боли за грудиной и транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости.

Загрудинная боль всегда вызывает повышенную настороженность и в соответствии со сформировавшимся стереотипом расценивается как стенокардическая. Как уже отмечалось выше, эти боли почти у трети пациентов имеют не кардиальное происхождение, а связаны с патологией пищевода, в подавляющем большинстве – с ГЭРБ. Более чем в 50% случаев у пациентов с некоронарогенными болями обнаруживаются характерные признаки ГЭРБ (по данным мониторинга рН и эндоскопии пищевода).

Рассмотрим механизмы возникновения загрудинной боли, связанной с рефлюксом. Раздражение рецепторов слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым при его попадании в пищевод способствует нарушению его моторной функции, приводит к хаотическим непропульсивным сокращениям нижней трети пищевода, спазму его мышц, гипертензии мышц нижнего пищеводного сфинктера, которые могут быть причиной болевых ощущений за грудиной.

При болевом синдроме рефлюксного происхождения повышена висцеральная чувствительность. В связи с этим повышение возбудимости дорсальных столбов нейронов или изменение центральных нервных процессов афферентной стимуляции могут самостоятельно вызывать появление боли за грудиной. Псевдокардиальная боль при нарушении функции пищевода может в ряде случаев приводить к уменьшению коронарного кровотока и ишемии миокарда через висцеро-висцеральный рефлекс.

Помимо псевдокоронарных болей к кардиальным проявлениям

ГЭРБ относятся также транзиторные нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее частым нарушением ритма при ГЭРБ является экстрасистолическая аритмия. Следует отметить, что нарушения ритма, обусловленные ГЭРБ, всегда сочетаются с признаками вегетативной дисфункции: чувством страха, тревоги, жаром или ознобом, головокружением, потливостью, одышкой, эмоциональной лабильностью.

Механизм возникновения дисритмических проявлений ГЭРБ также опосредован возбуждением кислым рефлюктатом рефлексогенной зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, моделирующихся через *n.vagus* и приводящих к коронарному спазму и аритмиям.

Кардиальный синдром при ГЭРБ может встречаться не только в так называемом чистом виде, когда истинная коронарная патология отсутствует и загрудинные боли с признаками нарушений на ЭКГ носят исключительно рефлекторный характер. Достаточно часто у больного ГЭРБ одновременно имеет место и ИБС, течение которой вследствие дополнительного индуцирования рефлюксами коронарного спазма и нарушениями ритма может существенно отягощаться. В таких случаях выделить ведущие механизмы генеза кардиальных нарушений весьма затруднительно, и только специальная фармакологическая проба для диагностики ГЭРБ может внести окончательную ясность.

Взаимосвязь между гастроэзофагеальным рефлюксом и нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы может быть опосредована через *n.vagus*. Кардиалгии у больных ГЭРБ часто сочетаются с проявлениями вегетативной дисфункции на фоне регургитации желудочного содержимого в пищевод: тахикардией, нарушением проводимости, одышкой, потливостью, чувством жара или озноба, эмоциональной лабильностью (частая смена настроений, плаксивость, немотивированные страх, тревога и т.д.), головокружением, головной болью. Окончательно доказать или опровер-

гнуть предположение о пищеводном характере загрудинной боли возможно путем проведения инструментального обследования.

Клинически при ГЭРБ загрудинная боль может иметь двойственный характер, то есть псевдокоронарный и истинно коронарогенный, поэтому очень важно уметь их различать. Такая боль имеет подобный характер, локализацию, иррадиацию. Это можно объяснить одинаковой иннервацией пищевода и сердца. Боль, связанная со спазмом пищевода при ГЭРБ, может быть загрудинной локализации с иррадиацией в шею, спину, нижнюю челюсть, левую руку. Подобный механизм боли характерен и для ИБС (стенокардии). При обоих заболеваниях боль может иметь жгучий, сжимающий или раздирающий характер. Длительность ее при ГЭРБ может варьировать в широких границах: от нескольких минут (как при стенокардии) до нескольких часов. Поэтому главное расхождение стоит искать в факторах, обуславливающих боль, средствах для ее облегчения и симптомах, сопровождающих эту боль. При пищеводной боли наибольшее значение имеют характер пищи, ее объем, положение туловища. Так, боль может вызываться острой, очень горячей либо очень холодной пищей и/или ее большим объемом. Провоцируется горизонтальным положением туловища либо наклонами вперед. Однако, как и при стенокардии, пищеводная боль иногда может возникать при физической или эмоциональной нагрузке, волнении. В отличие от стенокардической пищеводная боль, кроме нитроглицерина, как правило, устраняется изменением положения тела, исчезает после глотка воды, принятия пищевой соды или антацидов. С другой стороны, во время приступа стенокардии за счет висцеро-висцеральных рефлексов могут наблюдаться отрыжка и тошнота, как и при загрудинной боли, связанной с ГЭРБ. Приступы стенокардии чаще всего сопровождаются чувством страха смерти, одышкой, слабостью, что отнюдь не характерно для пищеводной боли при ГЭРБ.

Для диагностики и подтверждения ИБС разработаны диагностиче-

ские методы выявления признаков поражения сердечно-сосудистой системы: по определению факторов риска (возраст, наследственность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и др.), объективным данным (гипертрофия левого желудочка, изменение тонов сердца), данным инструментальных методов обследования (суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, УЗИ сердца и сосудов, сцинтиграфия миокарда, коронарография), характерных для ИБС.

Особенные трудности для диагностики представляет пищеводная дисфункция при кардиальном синдроме Х. Кардиальный синдром Х (КСХ) – это патологическое состояние, характеризующееся наличием признаков ишемии миокарда (типичных приступов стенокардии и депрессии сегмента ST $\geq 1,5$ мм (0,15 мВ) продолжительностью более 1 мин, установленной при 48-часовом мониторировании ЭКГ) на фоне отсутствия атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных венечных артерий при коронарографии.

Выделение КСХ произошло благодаря развитию и совершенствованию современных методов диагностики. Первое описание больного с длительно протекавшей стенокардией, у которого на аутопсии были обнаружены абсолютно нормальные коронарные артерии, принадлежит У. Ослеру и относится к 1910 году, позднее об этом феномене не упоминали. Только в 1967 году были представлены уникальные сообщения о двух больных с неизменными при коронарографии венечными артериями и загрудинными болями, к 1973 году Кемпом были собраны данные о 200 таких пациентах. Из этой группы была отобрана часть больных, у которых удалось доказать наличие признаков ишемии (продукция лактата во время болей, ишемические изменения сегмента ST при нагрузочных пробах). В связи с имеющимися объективными признаками сомнений в наличии этого патологического состояния в настоящее время нет, но и единое, взвешенное мнение о причинах его возникновения и патогенетических признаках, объединяющих пациентов, страда-

ющих данным заболеванием, также отсутствует.

Исследования пищевода (мониторирование pH, баллонная манометрия) у больных с синдромом Х, сопровождаемым болью за грудиной, показали, что значительно чаще боль связана все же с нарушением моторики пищевода. Вклад патологии пищевода (ГЭРБ) в развитие боли за грудиной составлял 60%, у больных же с синдромом Х без патологии пищевода такая боль отмечалась лишь в 25% случаев. Существуют общие механизмы патогенеза, лежащие в основе как ГЭРБ (неэрозивной формы), так и ИБС с неизменными коронарными сосудами.

По современным представлениям, в основе развития КСХ лежит дефектная эндотелийзависимая вазодилатация мелких миокардиальных артерий. Во время физической нагрузки потребность миокарда в кислороде резко повышается, что в норме приводит к расширению сосудистого русла сердечной мышцы, тогда как при КСХ этого не происходит. По каким-то неясным причинам мелкие артериальные сосуды утрачивают способность к дилатации, что на фоне все возрастающего уровня физической нагрузки провоцирует возникновение болей стенокардического характера.

Возникновение дефектной вазодилатации может быть обусловлено перечисленными ниже причинами:

- снижением выработки мозгового натрийуретического пептида (brain-BNP) – биологически активного вещества, которое продуцируется миокардом и оказывает местное вазодилатирующее действие;
- снижением продукции адrenomедулина – вазоактивного пептида, вырабатываемого клетками мозгового слоя надпочечников и эндотелиоцитами, который снижает активность пролиферации гладких миоцитов и препятствует развитию гипертрофии сосудистой стенки;
- чрезмерным образованием эндотелина – непростаноидной субстанции, которая продуци-

руется эндотелиоцитами (под действием стрессов, гипоксии, ангиотензина II, серотонина, повреждения интимы сосуда) и способствует пролиферации гладких миоцитов сосудов, что тоже может вызывать вышеописанные морфологические изменения. Кроме того, эндотелин повышает концентрацию внутриклеточного кальция, а эффективность антагонистов кальция при КСХ можно считать доказанной;

- тканевой инсулинорезистентностью, приводящей к нарушению утилизации глюкозы миокардом и расстройствам деятельности эндотелия эпикардиальных сосудов.

Хотя большинство больных с типичной болью в грудной клетке при нагрузке и положительным нагрузочным тестом обычно имеют выраженную (обструктивную) коронарную болезнь сердца, особенно когда выявляются основные факторы риска, приблизительно у 10-20% из них коронарограммы в норме. Этих пациентов относят к имеющим КСХ.

При отсутствии изменений в коронарных артериях при ангиографии часто отмечается окклюзионная патология дистальных сосудов. Некоторые авторы используют термин «микроваскулярная стенокардия», подразумевая под этим наличие у больных с типичной стенокардией нормальной коронарограммы и сниженного коронарного резерва. КСХ обычно относят к одной из клинических форм ИБС, поскольку понятие «ишемия миокарда» включает все случаи дисбаланса поступления кислорода и потребности миокарда в нем, независимо от причин, его вызывающих.

Следует отметить, что возможности метода ангиографии при оценке состояния коронарного русла, в частности микрососудистого, ограничены. Поэтому понятие «ангиографически неизмененные коронарные артерии» весьма условно и свидетельствует только об отсутствии суживающих просвет сосудов атеросклеротических бляшек в эпи-

кардиальных коронарных артериях. Анатомические особенности мелких коронарных артерий остаются ангиографически невидимыми.

Важную роль в развитии загрудинной боли у пациентов с КСХ играет дисфункция пищевода, обусловленная ГЭРБ. Псевдостенокардическая боль при дисфункции пищевода может приводить к уменьшению коронарного кровотока и ишемии миокарда вследствие висцерокардиального рефлекса. У больных с синдромом Х подтверждена повышенная висцеральная чувствительность, обуславливающая боль в грудной клетке некоронарного происхождения.

К ведущим критериям КСХ относят следующие: ангинальную боль, признаки ишемии миокарда при тестах с нагрузкой, интактные коронарные артерии при коронарографии. Причина заболевания неизвестна.

Диагностическим фармакологическим тестом для боли стенокардического характера является проба с нитроглицерином. Трудности с выбором препарата возникают у врачей при наличии у пациента КСХ. Известно, что не у всех больных с микроциркуляторной стенокардией и КСХ выявляют четкую положительную реакцию на нитроглицерин. Поэтому для подтверждения вазоспастического компонента вследствие висцерокардиального рефлекса у таких больных полезной будет и фармакологическая проба с ИПП. После антисекреторной терапии у 90% пациентов с патологией пищевода боль прекращается. Это позволяет сделать вывод, что данные ЭКГ и сцинтиграфии миокарда, ангиографии могут давать значительный процент ложноположительных результатов. Не у всех пациентов с диагностированным КСХ есть истинная ишемия миокарда, и она не является единственной или главной причиной ангинозной боли при КСХ.

Основные принципы лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ включают изменение образа жизни (снижение веса, диета с ограничением жиров, шоколада, цитрусовых, газированных напитков, сон с при-

поднятым изголовьем кровати, ограничение курения); замену препаратов, усиливающих симптомы ГЭРБ, таких как кофеин, бета-адреноблокаторы, спазмолитики, холинолитики, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, эстрогены. В лекарственной терапии внепищеводных проявлений ГЭРБ основную роль играют препараты, приводящие к снижению выработки кислоты, – ИПП, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, прокинетики и антациды с альгинатами. Эффективно хирургическое лечение, особенно при гортанных и бронхопульмональных симптомах. Необходима также симптоматическая терапия последствий ГЭРБ и местная терапия органов, пораженных рефлюктом.

Вторичные проявления гастроэнтерологической патологии весьма нередки в повседневной практике врача, но верно расшифровываются далеко не всегда. Проблема сосуществования заболевания пищеварительной системы и патологии ЛОР-органов, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем представляет большой интерес. В подобных случаях возможен запуск патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования каждой из сочетанных патологий, взаимоотягощающее влияние на клинические проявления обоих заболеваний. Знания о роли рефлюкса в формировании патологии органов дыхания и сердечно-сосудистой системы определяют правильное направление диагностического поиска. Это способствует распознаванию истинной причины имеющегося у больного патологического процесса и позволяет своевременно применить адекватную терапию.

Таким образом, существует необходимость тщательного обследования пациентов, страдающих ГЭРБ, врачами различных специальностей – пульмонологами, кардиологами, оториноларингологами и стоматологами для своевременной диагностики и проведения адекватной терапии внепищеводных проявлений ГЭРБ.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», (434) 2012

Новые стратегии использования пантопразола для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни¹



EMORY
UNIVERSITY

S. Mathews, A. Reid, C. Tian, Q. Cai

Университет Эмори, школа медицины, Атланта, Джорджия, США

Введение в проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В 2006 г. рабочая группа Монреальского консенсуса утвердила общее определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с позиций доказательной медицины – это «состояние, которое развивается, когда рефлюкс желудочного содержимого (в просвет пищевода) вызывает беспокоящие пациента симптомы и/или осложнения» [1]. Это хроническое, часто рецидивирующее заболевание, которое при отсутствии адекватного лечения может приводить к дальнейшим осложнениям, включая язвы пищевода, формирование стриктур, обструкции, пищевод Барретта и рак пищевода. Кроме того, ГЭРБ может потенциально приводить к развитию экстраэзофагеальных осложнений, таких как ухудшение астмоподобных симптомов и боли в грудной клетке [2]. По имеющимся данным, только в США ГЭРБ страдает около 19 млн человек. Эта цифра, вероятно, ниже фактической в связи с ошибками диагностики и отсутствием адекватного лечения [3]. Сообщается, что у больных ГЭРБ качество жизни хуже, чем у больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, на-

чальными стадиями сердечной недостаточности и стенокардией [4–6].

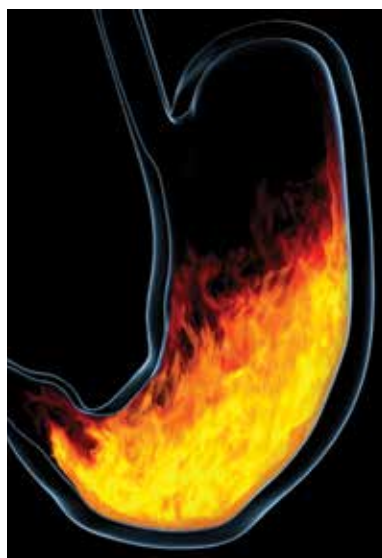
Основываясь на практических рекомендациях по лечению ГЭРБ 2005 г., основой терапии ГЭРБ является кислотосупрессия [7]. За последние 30 лет в клиническую практику было внедрено много препаратов с целью адекватного контроля секреции кислоты и, соответственно, симптомов ГЭРБ. После открытия протонной помпы в начале 1970-х и создания ингибиторов протонной помпы (ИПП) произошла революция в лечении ГЭРБ [8]. В 1989 г. на рынок вышел омепразол в качестве первого ИПП для лечения кислотного рефлюкса [9]. В 2000 г. пантопризол стал четвертым ИПП на рынке США и первым ИПП, доступным как в пероральной форме, так и в форме для внутривенного введения [10].

Структура и физиология пантопризола

Пантопризол является замещенным бензимидазолом, проникающим через мембрану, который снижает желудочную секрецию путем ингибирования H^+/K^+-ATP азы, расположенной в париетальных клетках желудка [10, 12, 13]. Он имеет высокую тканевую селективность для про-

света канальцев париетальных клеток, рН которого составляет 1 [14]. Как и другие ИПП, пантопризол является слабым основанием, которое накапливается в подобной среде с высокой кислотностью и быстро активируется до катионного сульфонида [10, 13, 15]. Протонированная форма ковалентно связывается со специфическим цистеиновым остатком H^+/K^+-ATP азы, таким образом необратимо инактивируя помпу. По сравнению с другими ИПП пантопризол менее склонен к активации в нейтральной или умеренно кислой среде (при рН от 3 до 5). Узкое окно рН предотвращает воздействие пантопризола на ткани и органы, не являющиеся мишенями, таким образом уменьшая количество побочных эффектов [10, 14, 16]. В исследованиях *in vitro* показано, что продолжительность действия пантопризола больше по сравнению с другими ИПП, так как пантопризол является единственным ИПП, связывающим как цистеин 813, так и цистеин 882, более дистальный отдел протонной помпы [14]. Теоретически дистальный фрагмент является менее доступным для таких веществ, как глутатион или дитиотреитол, которые потенциально предотвращают ингибирование протонной помпы [17].

¹ Mathews S., Reid A., Tian C., Cai Q. An update on the use of pan- topazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease // Clin. Exp. Gastroenterol.— 2010.— 3.— P. 11 —16.



Фармакокинетика пантопразола

Фармакокинетика пантопразола характеризуется линейной зависимостью от дозы. На его абсорбцию не влияет прием пищи или антацидов [10]. В конечном счете он всасывается в тонкой кишке, максимальная сывороточная концентрация достигается через 2–3 ч после приема внутрь [18]. Поэтому пантопразол является наиболее эффективным при приеме до еды, так как он достигает пиковой сывороточной концентрации в то время, когда в постприандиальный период активировано максимальное количество протонных помп [11]. В отличие от других ИПП, сывороточная концентрация пантопразола не является дозозависимой; концентрация в сыворотке крови после приема одной дозы сходна с таковой после приема нескольких доз [19]. Пантопразол полностью метаболизируется системой печеночных цитохромов P450, изоформами CYP2C19 и CYP3A4, до 80 % неактивных метаболитов элиминируются путем почечной экскреции [11, 12]. Метаболизм пантопразола не зависит от пути введения. Период полувыведения составляет около 1,1 ч [10]. Однако у пациентов с мутацией гена, кодирующего изофермент CYP

P2C19, период полувыведения может составлять до 3 ч [20].

Эффективность пантопразола

Во многих мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена более высокая эффективность пантопразола по сравнению с антагонистами H₂-гистаминовых рецепторов (H₂RA), он был признан препаратом первой линии для начального лечения и поддерживающей терапии эрозивных ГЭРБ [10, 21–24]. Пантопразол в дозе 40 мг/сут в течение 4–8 нед является оптимальным режимом терапии среднетяжелых и тяжелых обострений ГЭРБ [25]. У пациентов, принимавших пантопразол перорально в дозе 40 мг/сут, выявлена эндоскопически подтвержденная более высокая частота заживления через 4 и 8 нед, по сравнению с пациентами, принимавшими ранитидин в дозе 150 мг дважды в сутки (54,0–95,1 по сравнению с 20,0–66,7 % и 75,0–98,8 по сравнению с 41,0–77,4 % соответственно; $p < 0,001$) или низатидин (79 по сравнению с 4 %; $p < 0,001$) [10, 19, 22, 26, 27].

Также у пациентов, принимавших пантопразол в дозе 40 мг/сут, частота достижения эндоскопической ремиссии

была выше, чем у пациентов, принимавших ранитидин в дозе 150 мг 2 раза в сутки (78,0–82,0 по сравнению с 21,0–33,0 %; $p < 0,001$) в качестве поддерживающей терапии через 12 мес от начала приема [14, 28].

Было показано, что пантопразол улучшает показатели качества жизни, связанного со здоровьем, эффективнее, чем антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, и имеет показатели, сходные с таковыми других ИПП [2, 5, 6, 35]. У пациентов, принимающих пантопразол в дозе 40 мг/сут, доля дней без симптоматики ГЭРБ через 12 мес от начала лечения была выше по сравнению с таковой при приеме ранитидина в дозе 150 мг 2 раза в сутки (83 по сравнению с 58 %; $p < 0,001$) [14]. В схожем исследовании была выявлена более высокая эффективность пантопразола в купировании симптоматики по сравнению с фамотидином [23]. Хотя пантопразол выявлял сходную эффективность с другими ИПП, существуют единичные сообщения о более быстром начале действия пантопразола при купировании симптоматики нетяжелой ГЭРБ [36, 37]. В исследовании, сравнивавшем эффективность пантопразола в дозе 40 мг/сут с таковой эзомепразола в дозе 40 мг/сут, у пациентов, получав-

ших пантопразол, была выявлена меньшая частота рецидивов (51 по сравнению с 61 %; $p < 0,05$) и меньшая частота эпизодов возникновения симптомов (56 по сравнению с 71 %; $p < 0,01$) через неделю после начала лечения по сравнению с группой эзомепразола [38]. Также было показано, что пантопразол в дозе 40 мг/сут обеспечивает более эффективный контроль ночных симптомов ГЭРБ по сравнению с эзомепразолом в дозе 40 мг/сут [39]. В указанных выше исследованиях оцениваемые симптомы включали изжогу, одинофагию, дисфагию и кислотную регургитацию. Пантопразол обеспечивал более высокую частоту удовлетворенности пациентами результатами лечения в исследованиях, где использовали опросники, оценивающие качество жизни, связанное со здоровьем, такие как ReQuest, GERDyzer, опросник частоты симптомов ГЭРБ (GERD symptom frequency questionnaire, GSFQ) [35, 40, 41].

В связи с тем, что пантопразол эффективен для контроля симптомов, связанных с ГЭРБ, и улучшает связанное со здоровьем качество жизни, возрос интерес к его использованию «по требованию». В рандомизированных контролируемых исследованиях была показана эффективность применения пантопразола в режиме по требованию при лечении пациентов с нетяжелыми формами ГЭРБ [42–44]. В одном из исследований пациенты с ГЭРБ сначала получали пантопразол в дозе 20 мг/сут в течение 4 нед, а затем в дозе 20 мг/сут или 40 мг/сут в течение последующих 6 мес по требованию при рецидиве симптоматики. Рассчитывали средний показатель ежедневной тяжести симптомов у пациента. Через 6 мес средний показатель ежедневной частоты эпизодов возникновения симптомов был достоверно ниже в группе, получавшей лечение, по

сравнению с плацебо (пантопразол 20 мг – 2,91, пантопразол 40 мг – 2,71, плацебо – 3,93) ($p < 0,0001$) [44]. Не выявлено статистически достоверной разницы между группами с двумя разными дозировками пантопразола. В исследовании лечения нетяжелой ГЭРБ по требованию ($n = 236$), в котором сравнивали пантопразол в дозе 20 мг с эзомепразолом в дозе 20 мг, отмечена меньшая тяжесть симптоматики в группе, получавшей пантопразол [42, 44].

Безопасность и переносимость пантопразола

В краткосрочных и длительных клинических исследованиях был доказан отличный профиль безопасности использования пантопразола для перорального приема в дозе от 40 до 120 мг/сут [47]. Недавно было выявлено, что классовым побочным эффектом ИПП является повышение частоты переломов бедренной кости, однако данных по пантопразолу нет [52]. К побочным эффектам, зарегистрированным у пациентов с ГЭРБ, получавших пантопразол внутривенно, относятся головная боль, тошнота, головокружение, гиперемия лица и шеи, боль в месте инъекции; однако данных о переносимости препарата в этой популяции пациентов недостаточно [53].

В отличие от омепразола, который снижает антитромбоцитарную активность клопидогреля и метаболизируется CYP450, пантопразол не влияет на эффективность клопидогреля [57]. С учетом меньшей частоты лекарственных взаимодействий для пантопразола он более безопасен и эффективен при лечении кислотозависимых заболеваний у лиц пожилого возраста, популяции с повышенным риском опасных лекарственных взаимодействий. У пожилых пациентов выше частота развития тяжелых

эзофагитов и их осложнений, а также рецидивов заболевания в случае прекращения терапии ИПП, чем у лиц молодого возраста. Пантопразол хорошо переносится пациентами с почечной недостаточностью и печеночной дисфункцией легкой и средней степени (A/B классы по системе CHILDS). Однако он имеет относительные противопоказания для пациентов с тяжелыми поражениями печени.

Заключение и перспективы исследований

Приведенные в этом обзоре данные показывают, что пантопразол является эффективным и безопасным для стартового лечения и поддерживающей терапии эрозивной и неэрозивной ГЭРБ. Его эффективность выше, чем таковая антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, и практически не отличается от эффективности остальных ИПП. Он эффективен как для заживления эрозий пищевода, так и для облегчения симптоматики, ассоциированной с ГЭРБ. Благоприятный профиль безопасности пантопразола и низкая частота межлекарственных взаимодействий делают его идеальным препаратом для применения у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью и умеренной печеночной дисфункцией.

Задачи будущих исследований включают расширенные исследования применения пантопразола внутривенно при лечении тяжелых эрозивных эзофагитов и долгосрочные исследования безопасности и эффективности суспензии для перорального приема [58]. В настоящее время FDA решает вопрос о выдаче разрешения на применение пантопразола у детей и подростков [59, 60].

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сучасна гастроентерологія», 3 (59)/2011

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Протонекс

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

От 06 ноября 2012 года №835

Торговое название

Протонекс

Международное непатентованное название

Пантопразол

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - пантопразол натрия сесквигидрат 45,10 мг, эквивалентно пантопразолу 40 мг

вспомогательные вещества: натрия карбонат безводный, маннитол, кросповидон

(Коллидон CL), повидон К-90, повидон К-25, кальция стеарат, тальк

Оболочка: гипромеллоза Е-5, полиэтиленгликоль 400, тальк
кишечное покрытие: эудрагит Л 30 D-55 **, триэтил нитрат, титана диоксид

Е 171, тальк, железа (III) оксид желтый Е172

Описание

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса. Ингибиторы протонного насоса
Код АТС А02ВC02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь. Абсолютная биодоступность 70-80% (средняя 77%). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) - достигается через 2-4 ч (в среднем, спустя 2,7 ч). Связывание с белками плазмы крови составляет 98%. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) - 0,9-1,9 ч, объем распределения - 0,15 л/кг, клиренс составляет - 0,1 л/ч/кг. Очень слабо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), секретируется в грудное молоко. Прием антацидов или пищи не влияет на площадь под кривой «концентрация - время» (AUC), C_{max} и биодоступность. Фармакокинетика линейна в диапазоне доз 10-80 мг (пропорционально увеличению дозы возрастает AUC и C_{max}). Значения $T_{1/2}$ и $C1$ дозозависимы.

Метаболизируется в печени (окисление, деалкилирование, конъюгация). Имеет низкую аффинность к системе цитохрома P450, в метаболизме задействованы преимущественно изоферменты CYP3A4 и CYP2C19. Основные метаболиты - деме-тилпантопразол ($T_{1/2}$ - 1,5 ч) и 2 сульфатированных конъюгата. Выводится преимущественно с мочой (82%) в виде метаболитов, в небольшом количестве обнаруживается в кале. Не кумулирует. $T_{1/2}$ у больных циррозом печени возрастает до 7-9 ч, при почечной недостаточности - увеличивается незначительно, но $T_{1/2}$ основного метаболита достигает 2-3 ч. AUC и C_{max} несколько выше в старшей возрастной группе.

Фармакодинамика

Как замещенный бензимидазол протонекс является избирательным ингибитором протонного насоса. Накапливается в канальцах париетальных клеток желудка и трансформируется в активную форму - циклический сульфенамид, который селективно взаимодействует (образует ковалентную связь) с H^+ - K^+ -АТФазой. Ингибирует H^+ - K^+ -АТФазу париетальных клеток, нарушает перенос ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка и блокирует конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты. Дозозависимо длительно подавляет базальную и стимули-

рованную секрецию соляной кислоты. Значения средней эффективной дозы при исследованиях *in vivo* варьируют в пределах 0,2-2,4 мг/кг. Максимальный эффект проявляется только в сильно кислой (pH 3) среде (при более высоких значениях pH остается практически неактивным).

Обладает антибактериальной активностью в отношении *Helicobacter pylori* и способствует проявлению антихеликобактерного эффекта других препаратов. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет 128 мг/л. Терапевтический эффект после однократного приема наступает быстро и сохраняется в течение 24 ч. Обеспечивает быстрое уменьшение симптоматики и заживление язвы двенадцатиперстной кишки. При приеме в дозе 40 мг значения pH > 3 сохраняются более 19 ч. После 2 нед лечения (40 мг ежедневно) полное заживление дуоденальной язвы отмечается у 89% больных. Через 4 нед лечения (40 мг) у 88% пациентов наблюдается полное заживление язвы желудка. Частота рецидивирования пептической язвы после лечения составляет 55%.

В течение 4 нед лечения в дозе 40 мг/сут обеспечивает полную ремиссию у 82% больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью II-III стадии (по Savary-Miller), через 8 нед - у 92%. Полная эндоскопическая ремиссия у 57% детей 6-13 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью Ic/II стадии (по Vandeplas) достигается через 4 нед терапии в дозе 20 мг/сут.

На протяжении 4-8 нед лечения уровень гастрина в плазме крови повышается в 1,5 раза. Поддерживающая терапия (40-80 мг ежедневно более 3 лет) у больных язвенной болезнью сопровождалась незначительным увеличением числа энтерохромаффиноподобных (EX L-) клеток.

Показания к применению

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированные с *Helicobacter pylori*
- синдром Золлингера-Эллисона
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь II-III стадии
- пептическая язва неуточненной локализации

Способ применения и дозы

Таблетки для приема внутрь.

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - обычно 40 мг/сут, увеличение дозы до 80 мг/сут при эрозивных и язвенных формах рефлюкс-эзофагита. Продолжительность курса при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки - 14 дней, при язвенной болезни желудка и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - 4 нед.

Комбинированная эрадикационная антихеликобактерная терапия у больных язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки - по 40 мг 2 раза в сутки (перед завтраком и перед ужином или во время еды, не разжевывая и не разрушая целостности таблетки, запивая жидкостью) в сочетании с амоксициллином (1000 мг 2 раза в сутки) и кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки); либо с метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки) и кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки). Продолжительность курса эрадикационной терапии - 7 дней (максимально до 2 нед).

Побочные действия

- диарея
- сухость во рту, повышенный аппетит, тошнота, отрыжка, рвота, метеоризм, боль в животе, запор, повышение активности печеночных ферментов
- головная боль, астения, головокружение, сонливость, бессонница
- нервозность, депрессия, тремор, парестезия, фотофобия, нарушения зрения, шум в ушах
- сыпь, крапивница, ангионевротический отек, кожный зуд, реакции анафилаксии, в единичных случаях анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, фотосенсибилизация
- гипергликемия, миалгия, лихорадка, эозинофилия, гиперлипотриемия, гиперхолестеринемия
- лейкопения, в единичных случаях тромбоцитопения
- отеки, повышение температуры тела.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Возможно уменьшение pH-зависимой абсорбции кетоконазола и других лекарственных средств. Совместим с препаратами, метаболизирующимися при участии ферментной системы цитохрома P450: феназепамом, диазепамом, дигоксином, теофиллином, карбамазепином, диклофенаком, напроксеном, пироксикамом, фенитоином, варфаринном, нифедипином, метопрололом, этанолом. Не влияет на эффективность гормональных контрацептивов.

Особые указания

Перед началом лечения должны быть исключены злокачественные заболевания пищевода и желудка (симптоматическое улучшение может отсрочить правильную диагностику и лечение).

Диагноз рефлюксной болезни должен быть подтвержден эндоскопически.

Не рекомендуется назначать пациентам с неязвенной диспепсией. У пожилых больных и при нарушении функции почек не рекомендуется превышать дозу 40 мг/сут. При тяжелой печеночной недостаточности, режим дозирования должен быть скорректирован: по 1 табл. каждый 2-й день, под контролем уровня печеночных ферментов, при увеличении уровня печеночных трансаминаз - прекратить применение препарата.

Беременность и период лактации

При беременности возможно только по строгим показаниям, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами. Каких-либо эффектов на способность вождения и работы с механизмами не отмечено

Передозировка

Симптомы: не описаны.

Лечение: при случайной передозировке рекомендуется проведение поддерживающей и симптоматической терапии.

Форма выпуска и упаковка

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

По 1 и 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачки из картона

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

«ABDI IBRAHIM» Хадымкой Стамбул, Турция

Владелец регистрационного удостоверения

«ABDI IBRAHIM», Турция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство компании «АБДИ ИБРАХИМ Илч Санайи ве Тиджарет Аноним Ширкети» в Казахстане, г. Алматы, пр. Абая 155, офис 37/38,

тел: +7 (727) 394-35-12

факс: +7 (727) 295-29-35, e-mail: www.abdiibrahim.com.tr



Исследование по сравнительной характеристике прокинетиков при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и дуоденогастральным рефлюксом

Калашникова Н.Н.

Лечебно-диагностический центр «Гиппократ», г. Костанай

В настоящее время в мире все большее число людей страдает от нарушений моторики различных отделов пищеварительного тракта [1–3]. Совершенствование лекарственных средств, призванных оказывать эффективную коррекцию моторики пищевода, желудка и кишечника, и широкое внедрение таких препаратов в клинику является сегодня актуальной задачей практического здравоохранения.

ГЭРБ – это клинический симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения дистального отдела пищевода или нет. В первом случае говорят об «эндоскопически позитивной ГЭРБ, или рефлюкс-эзофагите», во втором – об «эндоскопически негативной ГЭРБ». ГЭРБ – хроническое заболевание, протекающее с периодическими обострениями и, как правило, постепенно прогрессирующее. При лечении больных, страдающих ГЭРБ в начальной стадии заболевания, когда еще отсутствует эзофагит и имеются только основные клинические симптомы (изжога, боль за грудиной и в эпигастральной области, отрыжка, дисфагия), целесообразно назначение прокинетиков. Данная группа препаратов способна восстанавливать моторику пищевода и желудка и увеличить амплитуду сокращений стенки пищевода, усилить его пропульсивную способность у больных молодого возраста или улучшить их у пожилых больных, уменьшить время контакта слизистой оболочки пищевода с содержимым желудка, увеличить давление нижнего сфинктера пищевода и ускорить опорожнение желудка [23–25]. В более поздних стадиях ГЭРБ назначение прокинетиков показано, когда у больных имеются

клинические симптомы, ассоциируемые в основном с нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нередко объединяемые в единый термин «дискомфорт», исключение составляют больные с осложненными формами ГЭРБ-пептической стриктурой пищевода, у которых применение прокинетиков может вызвать или усилить дисфагию. Для получения более быстрого эффекта целесообразно дополнительно провести лечение больных ингибиторами протонной помпы в зависимости от степени выраженности эзофагита.

Целью исследования явилась сравнительная оценка применяемых в клинической практике препаратов для усиления моторной функции желудочно-кишечного тракта – прокинетиков. Проводилась оценка эффективности лечебных эффектов нового прокинетика с двойным механизмом действия итоприда гидрохлорида – Итомеда с эффектами достаточно давно используемого прокинетика домперидона – дамелиума при лечении больных с рефлюкс гастритами и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [3, 4].

Материалы и методы

В исследование вошли 60 добровольных пациентов в возрасте от 20 до 70 лет. У большей части пациентов (30 человек) обнаруживалась эндоскопи-

чески позитивная ГЭРБ. У 20 пациентов отмечена эндоскопически негативная ГЭРБ. У 10 пациентов выявлены признаки билиарного рефлюкса. Критерием исключения были пациенты с холецистэктомией, язвами желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Все больные были разделены на две равные группы по 30 человек. Первая группа больных получала итоприд гидрохлорид по 1 таблетке (50 мг) внутрь перед едой трижды в сутки в течение 1 мес. Контрольная группа получала дамелиум по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день за 30 минут до еды также в течение месяца. В зависимости от степени выраженности ГЭРБ у части пациентов терапия сочеталась с приемом антацидов и/или ИПП, в группе пациентов с билиарным рефлюксом помимо прокинетиков назначался препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урсосан.

Сбор информации от пациентов проводился с помощью анкетирования. Основными симптомами до начала лечения были изжога, тошнота или рвота, горечь во рту, отрыжка кислым или воздухом, дисфагия, а также жалобы на боли в эпигастральной области и за грудиной после еды. Шкала выраженности симптомов измерялась в баллах от 0 до 3:

- 3 балла – симптом был выраженным, осложняя обычную жизнедеятельность пациента;

Таблица. Сравнительная характеристика динамики симптомов у пациентов с симптомами ГЭРБ и дуоденогастральным рефлюксом

| Симптомы ГЭРБ и диспепсии | Группа больных 1 (n=30) (в баллах) | | | Группа больных 2 (n=30) (в баллах) | | |
|---------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| | до лечения | через 2 нед. лечения | через 4 нед. лечения | до лечения | через 2 нед. лечения | через 4 нед. лечения |
| Изжога | 2,5 | 0,9 | 0,15 | 2,4 | 0,8 | 0,6 |
| Дисфагия | 2,0 | 1,8 | 0,8 | 1,9 | 1,05 | 0,85 |
| Отрыжка | 2,5 | 1,0 | 0,7 | 2,45 | 2,0 | 1,9 |
| Тошнота | 2,3 | 0,75 | 0,25 | 2,2 | 1,1 | 0,8 |
| Горечь во рту | 2,3 | 0,95 | 0,45 | 2,25 | 1,0 | 0,78 |
| Боль в эпигастрии | 2,5 | 0,95 | 0,38 | 1,9 | 0,75 | 0,67 |
| Боли за грудиной (некоронарные) | 2,0 | 0,85 | 0,47 | 1,8 | 1,02 | 0,65 |
| Динамика в среднем по группе | 2,4 | 0,90 | 0,38 | 2,06 | 0,95 | 0,89 |

Примечание: группа 1 – принимали препарат Итоприд; группа 2 – принимали препарат Дамелиум

- 2 балла – симптом был умеренной выраженности, однако оказывал влияние на повседневную активность пациента;
- 1 балл – выраженность симптома была слабой, на обычную жизнедеятельность пациента он не влиял;
- 0 баллов – симптоматика отсутствовала.

Значения выраженности каждого симптома у каждого пациента в группе, получавшей Итоприд, и в группе, получавшей дамелиум, в процессе проводимого лечения складывались, а затем делились на число пациентов в группе. Полученное среднее значение выраженности симптома в группе заносилось в таблицу. Далее вычислялась динамика снижения выраженности всех симптомов в баллах в среднем по каждой группе через 2 и 4 нед. лечения. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica-6. Сравнение выборок проводилось по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Выявлено, что спустя 14 дней после начала лечения общая эффективность в группах с уменьшением симптоматики (существенное или умеренное улучшение) составила в группе препарата Итоприд 61,0%, а в группе препарата дамелиум 54,3% ($p \leq 0,05$). По окончании курса лечения через 30 дней эффективность, включающая исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и симптомов диспепсии, составила в группе препарата Итоприд 78,7%, а в группе препарата дамелиум 63,1% ($p \leq 0,05$).

Итоприд показал достаточную клиническую эффективность у пациентов с хроническим гастритом и рефлюкс-эзофагитом. При обследовании пациентов, принимавших итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель, показали, что на фоне лечения уменьшение изжоги достигается у 89,0% пациентов, ощущения тяжести в эпигастрии – у 80,0%, улучшение аппетита – у 66,7%, исчезновение вздутия живота – у 100%, уменьшение боли в верхней половине живота и улучшение эндоскопической картины – у 34,6% больных (преимущественно у пациентов, имевших стадии эзофагита А и В). Побочные явления у пациентов, принимающих Итомед, выявлены у 1 пациента в виде усиления частоты стула. Экстрапирамидные эффекты в группе пациентов, принимающих Итомед, не были зарегистрированы.

Говоря о рефлюксной болезни пищевода, необходимо помнить о существовании не только кислых рефлюксов, а также слабощелочных и щелочных, в дифференциации которых в арсенале большинства врачей-гастроэнтерологов и терапевтов, к сожалению, имеется только метод эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Поскольку желчные кислоты оказывают на пищевод выраженное раздражающее действие. В ряде случаев билиарный рефлюкс становится одной из причин пищевода Баррета [14, 15, 16]. Предотвратить патологический заброс, возможно в настоящее время, нормализуя моторику при помощи нового прокинетики препарата Итомед, а также препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урсосан.

Выводы

Наиболее лучшие результаты получены в группе пациентов с симптомами дуоденогастрального рефлюкса и ГЭРБ, получавших препарат Итомед фирмы Промед Прага ($p < 0,05$).

Применение препарата Итомед, относящегося к новому классу прокинетиков с комбинированным механизмом действия, высокой эффективностью и минимумом побочных эффектов, который был использован в суточной дозе 150 мг в течение 4 недель, позволило улучшить результаты терапии нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, переносимость лечения больных ГЭРБ и дуоденогастральным рефлюксом, улучшая тем самым качество жизни в данных группах пациентов.

Учитывая особенности метаболизма Итоприда, без участия цитохрома Р 450, можно рекомендовать данный препарат широкому кругу пациентов с множественными сочетанными патологическими состояниями и сопутствующей патологией.

Лечение пациентов с билиарными рефлюксами с помощью современного прокинетики Итомед позволяет улучшать долгосрочный прогноз заболевания, снижая онкологический риск вследствие заброса желчных кислот в желудок.

Положительная динамика симптомов ГЭРБ и билиарного рефлюкса в процессе лечения этих заболеваний препаратом Итоприд позволяет рассматривать его как препарат выбора и рекомендовать к широкому применению в клинике у профильных групп пациентов среди врачей-гастроэнтерологов и терапевтов.

Список литературы находится в редакции

Сочетанная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



Старостин Б.Д., Старостина Г.А.
Гастроэнтерологический центр №1 Центрального района
Санкт-Петербурга, г. Санкт-Петербург

Цель исследования

Определить эффективность применения **сочетанной терапии** антацидного препарата Маалокс и ингибиторов протонной помпы разного поколения.

Материалы и методы

Проведено открытое мультицентровое исследование в амбулаторных условиях. В 1-й исследуемой группе пациенты (n=57) с подтвержденным рефлюкс-эзофагитом принимали **сочетано** Маалокс по 15 мл (1 пакетик) × 3 раза в сутки через 40-60 мин после приема пищи и на ночь перед сном плюс ингибитор протонной помпы (ИПП) рабепразол 20 мг × 1 раз в сутки за 30-60 мин. до утреннего приема пищи в течение 8 недель. Во 2-й исследуемой группе пациенты (n=25) принимали Маалокс плюс омепразол 40 мг. В 3-й исследуемой группе пациенты (n=27) принимали Маалокс плюс эзомепразол 40 мг. В 4-й исследуемой группе пациенты с рефлюкс-эзофагитом (n=27) принимали Маалокс плюс лансопразол 30 мг. В 5-й исследуемой группе пациенты также с рефлюкс-эзофагитом (n=27) принимали Маалокс плюс пантопразол 40 мг. В 6-й контрольной группе (n=31) пациенты принимали только рабепразол 20 мг. В 7-й контрольной группе пациенты (n=15) принимали только омепразол 40 мг. В 8-й контрольной группе (n=15) пациенты принимали эзомепразол 40 мг. В 9-й контрольной группе (n=15) пациенты принимали лансопразол 30 мг, а в 10-й группе пациенты (n=15)

принимали пантопразол 40 мг. Сравнимые группы не имели статистически значимых различий критериев, которые могли бы оказать влияние на конечные результаты исследования. У всех пациентов (n=254) на входе в исследование и в процессе изучалась симптоматика заболевания, выраженная в баллах, скорость устранения основных симптомов и время наступления клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии.

Для изучения гистологической структуры слизистой оболочки пищевода проводилась рутинная световая микроскопия биоптатов, взятых из дистального отдела пищевода. Прежде всего изучалось наличие расширенных межклеточных пространств (РМП), впервые о которых как о морфологическом критерии ГЭРБ было доложено в 1996 году [1]. Наличие гистологической ремиссии подтверждалось отсутствием расширенных межклеточных пространств.

У всех пациентов до и после лечения проводилась оценка качества жизни (КЖ) по адаптированной российской версии опросника Short Form 36 (SF-36). Оценивался также суммарный показатель КЖ до и после лечения. Экономический анализ различных лечебных режимов учитывал все материальные (медикаментозные и немедикаментозные источники) затраты.

Критериями включения в исследование являлись симптомы ГЭРБ с подтверждением рефлюкс-эзофагита с обязательным наличием расширенных межклеточных пространств (одна

из форм ГЭРБ в соответствии с Монреальской классификацией) [2].

Результаты

Сочетанная терапия Маалокс плюс ИПП (независимо от принадлежности поколения) приводила к более быстрому, полному и частому устранению симптомов, что проявлялось меньшей выраженностью симптомов (различия между соответствующими группами с одноименным ИПП при отсутствии в режиме Маалокса) статистически значимы. Так, при сравнении 1 и 6-й групп после проведенного лечения рабепразолом плюс Маалокс против монотерапии рабепразолом различия статистически значимы, что наблюдается также при сравнении всех соответствующих режимов 2 и 7-й, 3 и 8-й, 4 и 9-й, а также 5 и 10-й групп (рис. 1).

Хотя и была отмечена более высокая эффективность рабепразола по сравнению с другими ИПП, введение в режим в качестве дополнительного средства Маалокса способствовало более быстрому и полному устранению симптомов заболевания, наступлению клинической ремиссии. Эффективность ИПП при ГЭРБ общеизвестна. Безусловно, они являются самыми эффективными препаратами для лечения ГЭРБ, что подтверждается многочисленными исследованиями [3-5]. С другой стороны, у многих пациентов не удается достигнуть клинической ремиссии. Антацидные препараты и, в частности, Маалокс обладают целым рядом свойств, не присущих ИПП.

Наряду со способностью связывать соляную кислоту, Маалокс адсорбирует желчные кислоты, лизолецитин и пепсин, к тому же обладает цитопротективными свойствами, устраняет кислотный карман, улучшает микроциркуляцию слизистой оболочки пищевода (СОП) и слизистой оболочки желудка (СОЖ), усиливает регенерацию СОП и СОЖ (связывает и фиксирует эпителиальный фактор роста в области дефекта, что обуславливает более полноценное восстановление слизистой оболочки пищевода и желудка), улучшает клиренс пищевода, ощелачивает желудок, вследствие чего повышается тонус нижнего эзофагального сфинктера, снижается давление в желудке и двенадцатиперстной кишке, прекращается мышечный спазм и дуоденогастральный рефлюкс, сокращается время эвакуации содержимого желудка в ДПК. Таким образом, Маалокс действует на такие звенья этиопатогенеза, на которые ИПП либо вовсе не оказывают действия, либо даже способны их ухудшить. Например, противоречивы данные в отношении цитопротекции слизистой пищевода и желудка при использовании ИПП. Существует миф, что современные препараты (ИПП) эффективно лечат ГЭРБ. Аналогична точка зрения М. Quodkerk Pool [6]. Ранее сообщалось о многогранных положительных свойствах антацидных препаратов и возможности применения Маалокса при ГЭРБ [7,8].

Терапия Маалокс + ИПП способствовала более раннему и частому наступлению эндоскопической и гистологической ремиссии с устранением расширенных межклеточных пространств (РМП). Результаты проведенного исследования об устранении РМП на фоне лечения ИПП соответствуют данным, полученным ранее [9, 10]. Восстановление ультраструктуры эпителия пищевода при проведении монотерапии происходило статистически значимо быстрее при использовании рабепразола в сравнении с другими ИПП и согласуется с данными, полученными нами ранее [11]. Сочетанная терапия рабепразола с Маалоксом приводила к устранению расширенных межклеточных пространств через 8 недель, тогда как при использовании монотерапии рабепразолом через 12 недель, а омепразолом,

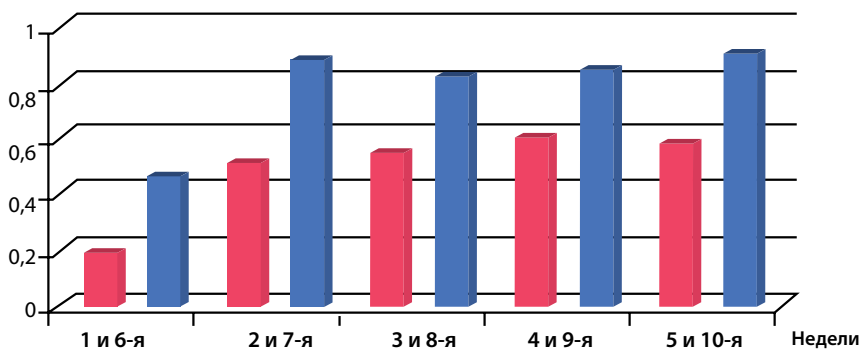


Рисунок 1. Динамика клинических проявлений ГЭРБ на фоне сочетанной (ИПП + Маалокс) и монотерапии (в баллах)

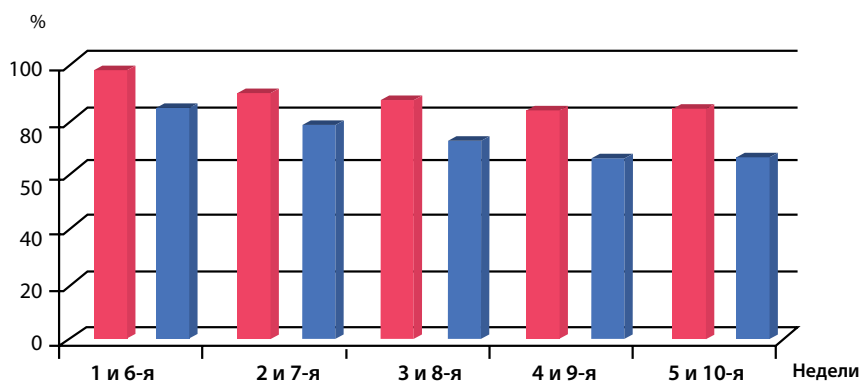


Рисунок 2. Частота наступления гистологической ремиссии при сочетанной терапии или монотерапии через 8 недель

1-я группа (рабепразол + Маалокс) против 6-й – только рабепразол; 2-я группа (омепразол + Маалокс) против 7-й – только омепразол; 3-я группа (азомепразол + Маалокс) против 8-й – только азомепразол; 4-я группа (лансопразол + Маалокс) против 9-й – только лансопразол; 5-я группа (пантопразол + Маалокс) против 10-й – только пантопразол. Различия статистически значимы при сравнении 1 и 6-й групп при $p < 0,05$; 1 и 7-й групп при $p < 0,01$; 1 и 8-й групп при $p < 0,05$; 1 и 9-й групп при $p < 0,05$; 1 и 6-й групп при $p < 0,05$. Различия между 2 и 7-й, 3 и 8-й, 4 и 9-й, 5 и 10-й группами не достигали статистически значимых значений

эзомепразолом, лансопразолом или пантопразолом – не ранее 24 недель. Различия статистически значимы при сравнении 1 и 6-й групп после лечения при $p < 0,001$, также как при сравнении 2 и 7-й, 3 и 8-й, 4 и 9-й, 5 и 10-й групп при $p < 0,001$. Частота гистологической ремиссии через 8 недель представлена на рисунке 2. Мета-анализ использования **сочетанной терапии** (ИПП + Маалокс) показывает, что гистологическая ремиссия наблюдалась у 92% против 77% пациентов, которым проводилась монотерапия ИПП (различия статистически значимы при $p < 0,01$).

Обсуждение

Полученные нами результаты, а также данные других исследований, свидетельствуют об отсутствии полной ремиссии у значительной части пациентов с ГЭРБ при проведении традиционной терапии [12]. Причем если в нашем понятии полная ремис-

сия подразумевает устранение симптомов заболевания и восстановление ультраструктуры слизистой пищевода (нормализация межклеточных пространств), то все другие авторы под термином «полная» ремиссия подразумевают устранение симптомов и заживление видимых изменений (эрозии) слизистой пищевода [13]. Таким образом, адьювантная терапия Маалоксом с ИПП позволяет существенно сократить продолжительность лечебного курса, достигнуть гистологической (истинной) ремиссии у большего числа пациентов, что в конечном итоге обеспечивает более высокую экономичность данного режима. У пациентов всех групп качество жизни (КЖ) было существенно нарушено до лечения – без статистически значимых различий между группами. После проведенного лечения во всех группах отмечалось восстановление нарушенного КЖ, но более выражен-

ное восстановление нарушенного КЖ отмечалось при использовании дополнительно с ИПП Маалокса. Суммарный показатель КЖ не имел значимых различий между группами до лечения, но после 8 недель **сочетанной** терапии различия становились статистически значимы. Из пациентов контрольных групп только 52% были удовлетворены проводимым традиционным лечением ИПП против 91% при дополнительном приеме Маалокса (различия статистически значимы при $p < 0,001$). О низкой удовлетворенности традиционной терапией свидетельствуют данные Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. [14]. Материальные затраты на режим пациентов 1-й группы (рабепразол плюс Маалокс) в расчете на 1 пациента были существенно ниже, чем в любом другом, несмотря на дополнительные затраты на Маалокс.

Сочетанная терапия ГЭРБ ИПП (в большей степени при использовании рабепразола) плюс Маалокс отвечает основным целям терапии пациентов с ГЭРБ, так как способствует:

1) более полному и частому устранению симптомов заболевания, то есть более раннему и частому наступлению клинической ремиссии, в свя-

зи с чем существенно улучшалась приверженность терапии;

2) более частому наступлению эндоскопической ремиссии (чаще происходит заживление слизистой пищевода при эрозивной форме ГЭРБ);

3) более частому достижению гистологической ремиссии, выражающейся в восстановлении ультраструктуры, эпителия дистального отдела пищевода;

4) предупреждению развития рецидивов ГЭРБ, так как только достижение полной гистологической ремиссии может предупредить раннее формирование рецидива;

5) предупреждению развития осложнений ГЭРБ, так как устраняются основные звенья патогенеза заболевания;

6) улучшению качества жизни пациентов вследствие стихания основных симптомов заболевания.

Ранее о целесообразности сочетанной терапии ИПП с антацидным препаратом указывалось в алгоритме лечения ГЭРБ, разработанного группой авторов во главе с Tytgat G.N. и рекомендованного как обязательный компонент терапии пациентов с ГЭРБ на всех уровнях лечения – самопомощи, врача общей практики и специ-

ализированной гастроэнтерологической помощи [15].

При проведении лечения пациентов с ГЭРБ Маалокс может быть применен до установления диагноза: для восстановления слизистой оболочки пищевода, в том числе для устранения расширенных межклеточных пространств, при наличии ночных или эпизодических кислотных прорывов, после отмены кислотосупрессивных препаратов, «по требованию» – при возникновении симптомов ГЭРБ, на всех стадиях лечения пациентов с кислотозависимым заболеванием (включая ГЭРБ) как адъювантная терапия.

Выводы

1. Сочетанная терапия ИПП плюс антацидный препарат (Маалокс) отвечает основным целям лечения пациентов с ГЭРБ, так как быстро и надежно устраняет симптомы заболевания, предупреждает развитие рецидивов и осложнений, воздействуя на различные звенья патогенеза ГЭРБ.

2. Применение антацидного препарата, такого, в частности, как Маалокс при лечении пациентов с ГЭРБ является обязательным компонентом терапии.

Список литературы

1. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium //Gastroenterology. –1996;111(5):1200–5.
2. Nimish Vakil, Sander V. van Zanten, Peter Kahrilas, John Dent, Roger Jones and the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus //Am J of Gastroenterol. –2006; 101: 1900–1920.
3. B.van Pinxteren, ME. Numans, PA. Bonis, J. Lau. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonist and prokinetic for gastro-oesophageal reflux disease – like symptoms and endoscopy negative reflux disease //Cochrane Database Syst Rev. –2000.–2.–CD002095.
4. B. van Pinxteren, ME. Numans, PA. Bonis, J. Lau. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonist and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease – like symptoms and endoscopy negative reflux disease //Cochrane Database Syst Rev. –2001.–4.–CD002095.
5. Caro J.J., Salas M., Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials //Clin Ther.–2001.–Vol. 23(7).–P938–1017.
6. M.Quodkirk Pool. Review article: gastro-oesophageal reflux disease – application of concept of complete remission //Aliment Pharmacol Ther. – 2007; 26 (Suppl 2): 13–16.
7. Минушкин О.Н. и соавт. Современные аспекты антацидной терапии. М., 1998.
8. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь //Русский Медицинский Журнал.–1997.– №2.–С. 72–80.
9. Calabrese Carlo et al. Omeprazole and ultrastructural modifications occurring in reflux esophagitis // Gastroenterology. – 2002;122(3).
10. Calabrese Carlo. Reversibility of GERD Ultrastructural Alterations and Relief of Symptoms After Omeprazole Treatment // Am J of Gastroenterol. – 2005; 100(3):537.
11. Starostin B.D. //X WORLD CONGRESS OF THE ISDE, Adelaide (Australia), 22–25 February, 2005; abstract №261.
12. Heading RC, Bardhan KD, Sander P, Pfaffenberger B. Application of the complete remission concept: many patients with GERD are incompletely treated by standart proton pump inhibitor (PPI) regime //Gut.–2006; 55(Suppl V): A62.
13. Monnikes H. The complete remission concept //Drugs Today. –2006; 42 (Suppl B): 9–14.
14. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a gallup survey conducted on behalf of the AGA. Am J Gastroenterol. – 2003; 98: 1487–93.
15. Tytgat G.N., et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease //Aliment Pharmacol Ther. –2008; 27: P.249–256.

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 4/2009

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие-2012» в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)
УРОЛОГИЯ (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 12055-Ж

Европейский консенсус по лечению болезни Крона

Основанный на доказательствах

Европейский консенсус по диагностике и лечению болезни Крона

Болезнь Крона (БК) – хроническое заболевание, характеризующееся сегментарным трансмуральным гранулематозным воспалением, поражающим разные зоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заболевание возникает при взаимодействии генетических и предрасполагающих факторов, преобладает в развитых странах и имеет четкий градиент заболеваемости с севера на юг с более высокими показателями в северных регионах, однако в последнее время отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости БК в южных странах Европы. Этиология БК до сих пор неизвестна, поэтому этиотропное лечение в настоящее время отсутствует. Консенсус по диагностике и лечению БК был принят Европейской организацией по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's Colitis Organisation (ECCO)) в Праге 23 сентября 2004 г. [1–3]. ECCO – это организация ведущих европейских специалистов по воспалительным заболеваниям кишечника из 32 стран, которая была основана в 2001 г. В 2010 г. был опубликован новый пересмотр Европейского консенсуса с включением в него дополнительных положений с учетом результатов последних клинических исследований [4]. Консенсус не заменяет собой соответствующие руководства в разных странах. Его цель – выработать и обосновать общую точку зрения на ведение больных БК с учетом всех возможных вариантов и сложностей этого заболевания и продвигать общую позицию в страны Европы. Он состоит из трех частей и 14 разделов.

Первая часть включает цели и методы достижения консенсуса, а также 4 раздела с основными определениями, методами диагностики и классификацией БК.

Вторая часть (3 раздела) посвящена лечению больных БК, включая медикаментозное лечение в активной фазе, поддержание медикаментозно индуцированной ремиссии и хирургическое лечение.

Третья часть (7 разделов) – это ведение больных БК в специфических ситуациях, таких как послеоперационные рецидивы, свищевая форма БК, БК у детей, БК у беременных, внекишечные проявления, альтернативные методы лечения и психосоматические особенности.

Разделы состоят из ряда положений (ECCO statements), каждое из которых основано на определенном уровне доказательности (обоснованности) и отражает ту или иную степень рекомендаций.

Для работы над консенсусом были сформированы рабочие группы во главе с председателями, функции которых заключались в разработке вопросов по всем 14 разделам и составлении литературных обзоров из базы Medline и Cochrane. Схема принятия консенсуса включала ответы участников кон-

ференции на предложенные вопросы в соответствии с их клиническим опытом по всем разделам, анализ литературы, принятие временных положений внутри рабочих групп, а затем – и окончательных положений на общей конференции. Все положения принимались при согласии 80% участников (всего 64 участника из 22 стран). Доказательная база и степень рекомендаций основаны на полном анализе данных клинических испытаний Medline и Cochrane и разделены по уровню доказательности в соответствии с Оксфордскими критериями (табл. 1). Для тех положений, доказательная база которых была недостаточна, решение принималось экспертами в соответствии с их опытом.

В настоящей публикации приводится адаптированное изложение лишь одной части консенсуса (раздел 5), касающейся медикаментозного лечения неосложненной активной БК (с некоторыми комментариями). Сюда не вошли положения о лечении стероидозависимых форм заболевания и поддержании ремиссии. Предварительно будут приведены только те положения и определения ECCO из предыдущих разделов, без которых невозможно понимание принципов лечения.

Таблица 1. Уровень доказательности и степень рекомендаций Оксфордского центра медицины, основанных на доказательствах (2001 г.)

| Уровень доказательности (УД) | Тип исследования | Степень рекомендаций (СР) |
|------------------------------|---|---------------------------|
| 1a | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) | А Соответствует УД1 |
| 1b | Индивидуальное РКИ с узким доверительным интервалом | |
| 1c | Требующие уточнения РКИ | |
| 2a | Систематический обзор когортных исследований | В Соответствует УД 2,3 |
| 2b | Индивидуальное когортное исследование (или РКИ низкого качества) | |
| 2c | Исследование исходов, экологические исследования | |
| 3a | Систематический обзор исследований «случай-контроль» | |
| 3b | Индивидуальное исследование «случай-контроль» | С Соответствует УД 4 |
| 4 | Серия случаев (или низкого качества когортные исследования, или исследования «случай-контроль») | |
| 5 | Мнение экспертов | Д Соответствует УД 5 |

Раздел 1. Основные определения

Активная болезнь. Следует иметь в виду, что понятие «активность» при БК в российской терминологии соответствует понятию «тяжесть заболевания». В большинстве стран и в большей части клинических исследований для оценки клинической активности (тяжести) БК используется «индекс активности БК» (Crohn's disease activity index – CDAI или индекс Беста). При расчете индекса учитываются только клинические (но не эндоскопические) критерии. CDAI <150 баллов расценивается как ремиссия БК, индекс более 150 баллов – как активная болезнь с разделением на низкую (150-220 баллов), умеренную (220-450) и высокую (более 450) активность [комментарий Е.А. Белоусовой]. В Европейском консенсусе приняты термины: легкая, умеренная и выраженная (тяжелая) активность, что в основном соответствует градации по CDAI. Однако в настоящее время есть тенденция использовать для оценки активности уровень С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л в дополнение

к CDAI, что нашло отражение в консенсусе, т.е. в соответствии с консенсусом степень клинической активности определяется как уровень CDAI+повышение уровня СРБ.

Ремиссия. Общепринятым считается определение ремиссии БК при уровне CDAI, равном или менее 150 баллов.

Ответ на лечение. Положительный ответ на лечение определяется как снижение CDAI на 100 или более пунктов по сравнению с исходным.

Рецидив. Появление симптомов заболевания у больных БК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозной.

Ранний рецидив. Рецидив, возникший менее чем через 3 мес. после медикаментозно достигнутой ремиссии.

Характер рецидивирования. Рецидивы могут быть нечастыми (1 раз в год или реже), частыми (2 и более раз в год), может быть непрерывное течение заболевания с постоянным персистированием симптомов без периодов ремиссии.

Стероидорефрактерность (стероидорезистентность). Сохранение

активности заболевания при приеме преднизолона 0,75 мг/кг/сут. в течение 4 нед.

Стероидозависимость:

а) невозможность уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 мес. от начала лечения, т.к. при этом усиливаются симптомы активности болезни

или

б) возникновение рецидива болезни в течение 3 мес. после окончания лечения кортикостероидами.

Хотя эти временные интервалы (3 мес.) достаточно произвольны, тем не менее они могут быть использованы как руководство к действию в клинической практике. При лечении кортикостероидами основная цель заключается в индукции ремиссии и в полном отказе от них при достижении клинического ответа, т.е. в поддержании бесстероидной ремиссии. Оценка стероидорезистентности или стероидозависимости делается после тщательного исключения специфических осложнений заболевания.

1.1.12. Локализованная БК

Поражение кишечника менее 30 см, обычно при терминальном илеите.

1.1.13. Распространенная БК

Поражение кишечника более 100 см непрерывно или длина нескольких пораженных участков в сумме.

1.1.14. Новый пациент

Пациент с первыми проявлениями БК или пациент через короткий промежуток после установления диагноза без предшествующей терапии.

Раздел 5.

Медикаментозное лечение активной БК

5.1. Выбор тактики лечения при активной БК зависит от многих факторов, прежде всего от степени активности заболевания, локализации процесса и характера течения. Кроме того, учитываются соотношение между ожидаемой эффективностью препарата и возможностью побочных эффектов, зона действия препарата [имеется в виду место высвобождения топических препаратов, таких как будесонид, разные галенические формы лекарственных средств – таблетки, клизмы, свечи и т.д., 5-АСК с разным составом защитного покрытия. – прим. Е.А. Белоусовой], ответ на предыдущую терапию (особенно при стероидорезистентности и стероидозависимости), наличие внекишечных проявлений БК, требующих системной терапии, наличие и характер осложнений. Желательно участие пациента в выборе метода лечения. При легком течении БК возможен отказ от терапии. По данным систематических обзоров, в среднем у 18% больных с легким течением ремиссия наступает при применении плацебо. Второй пересмотр рекомендаций лечения БК включал следующие основные дополнения (в тексте положений выделены жирным шрифтом):

- рекомендуется раннее назначение иммуносупрессоров: азатиоприна/меркаптопурина или метотрексата в комбинации с кортикостероидами

или без них при среднетяжелой БК с локализацией в илеоцекальной области;

- лечение препаратами биологического ряда (анти-ФНО – адалимумаб, инфликсимаб) может считаться альтернативой для больных с объективными признаками активной БК, у которых сформировалась стероидорезистентность, стероидозависимость или непереносимость стероидов;
- были уточнены и расширены показания для анти-ФНО препаратов. Их назначение в комбинации с иммуносупрессорами или без них показано больным БК любой локализации с высокой активностью и часто рецидивирующим течением. В предыдущей редакции антицитокиновая терапия рекомендовалась лишь в случае отсутствия ответа на предыдущее лечение, включая иммуносупрессоры. Дополнения указывают на одинаковую эффективность и профиль безопасности всех доступных анти-ФНО препаратов для лечения просветной формы БК, в связи с чем выбор препарата определяется стоимостью, предпочтениями больного и национальными рекомендациями;
- в некоторых положениях снизились уровень доказательности и степень рекомендаций.

5.2. Лечение в зависимости от локализации и активности БК

5.2.1. Лечение БК илеоцекальной локализации с низкой активностью (легкого течения)

Положение ECCO 5A не претерпело изменений.

У таких пациентов предпочтительно лечение будесонидом в дозе 9 мг/сут. [УД 2а, СР В]. Эффективность месалазина ограничена [УД 1а, СР В]. Антибиотики не рекомендуются [УД 1b, СР А]. В некоторых случаях пациенты могут не полу-

чать лечения [УД 5, СР D].

5.2.2. Лечение БК илеоцекальной локализации с умеренной активностью (средней тяжести)

Положение ECCO 5B в первой редакции

При БК илеоцекальной локализации с умеренной активностью препаратами выбора являются будесонид в дозе 9 мг/сут. [УД 1а, СР А] или системные кортикостероиды [УД 1а, СР А]. Антибиотики могут быть добавлены в случае возможных септических осложнений [УД 5, СР D].

Положение ECCO 5B в новой редакции

При БК илеоцекальной локализации с умеренной активностью препаратами выбора являются будесонид в дозе 9 мг/сут. [УД 1а, СР А] или системные кортикостероиды [УД 1а, СР А]. Антибиотики могут быть добавлены в случае возможных септических осложнений [УД 5, СР D]. Целесообразно назначение иммуносупрессоров: азатиоприна/меркаптопурина или метотрексата в комбинации с кортикостероидами. Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или непереносимостью стероидов в качестве альтернативы следует рассматривать анти-ФНО препараты.

5.2.3. Лечение БК илеоцекальной локализации с высокой активностью (тяжелого течения)

Положение ECCO 5C в первой редакции

Лечение БК илеоцекальной локализации с высокой активностью следует начинать с системных кортикостероидов [УД 1а, СР А]. Для пациентов с рецидивом заболевания следует добавить азатиоприн/6-меркаптопурин [УД 1а, СР В] или, в случае их непереносимости, метотрексат [УД 1а, СР В]. Назначение инфликсимаба рассматривается дополнительно при стероидорезистентности или рефрактерности к иммуномодуляторам или при их непереносимости [УД 1b, СР А]. В то же время рассматриваются и обсуждаются хирургические методы лечения.

Положение ECCO 5C в новой редакции

Лечение БК илеоцекальной локализации с высокой активностью при первой атаке следует начинать с системных кортикостероидов [УД 1a, CP A]. Для пациентов с рецидивом заболевания показаны анти-ФНО препараты [УД 1a, CP B для инфликсимаба] в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн/6-меркаптопурин или, в случае их непереносимости, метотрексат) или без них. Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания допустимы повторные курсы кортикостероидной терапии в сочетании с иммуносупрессорами. До назначения иммуносупрессоров или анти-ФНО следует обсудить возможность хирургического лечения [УД 5, CP D].

5.2.4. Лечение БК с локализацией в толстой кишке

Положение ECCO 5D в первой редакции

При БК толстой кишки может быть назначен сульфасалазин (только в случае низкой активности) [УД 1b, CP A] или системные кортикостероиды [УД 1a, CP A]. В случае рецидива заболевания следует добавить азатиоприн/6-меркаптопурин [УД 1a, CP B] или, при их непереносимости, метотрексат [УД 1a, CP B]. Назначение инфликсимаба рассматривается дополнительно при стероидорезистентности или рефрактерности к иммуномодуляторам или при их непереносимости [УД 1b, CP B]. В то же время рассматриваются и обсуждаются хирургические методы лечения. Местное лечение назначается при дистальной локализации БК [УД 5, CP D].

Положение ECCO 5D в новой редакции (изменения аналогичны таковым в положении 5C)

При БК толстой кишки может быть назначен сульфасалазин (только в случае низкой активности) [УД 1b, CP A] или системные кортикостероиды [УД 1a, CP A]. Для пациентов с рецидивом заболевания показаны анти-ФНО препараты [УД 1a, CP B для инфликсимаба] в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн/6-меркаптопурин или, в случае их

непереносимости, метотрексат) или без них. Для некоторых пациентов с редким рецидивированием заболевания допустимы повторные курсы кортикостероидной терапии в сочетании с иммуносупрессорами. До назначения иммуносупрессоров или анти-ФНО следует обсудить возможность хирургического лечения [УД 5, CP D].

5.2.5. Распространенная БК тонкокишечной локализации

Положение ECCO 5E в первой редакции

При распространенной тонкокишечной локализации БК в случае умеренной или высокой активности назначаются системные кортикостероиды [УД 1a, CP B]. Рекомендуются азатиоприн/6-меркаптопурин или (в случае их непереносимости или резистентности к ним) метотрексат [УД 1b, CP B]. Одновременно рекомендуется нутритивная поддержка [УД 4, CP C]. Лечение инфликсимабом рассматривается дополнительно, если нет ответа на предыдущую терапию [УД 1b, CP B]. Обсуждаются хирургические методы лечения.

Положение ECCO 5E в новой редакции

При распространенной тонкокишечной локализации БК в случае умеренной или высокой активности назначаются системные кортикостероиды и тиопурины или метотрексат [УД 5, CP D]. Для пациентов с рецидивом заболевания показаны анти-ФНО препараты в комбинации с азатиоприном или без него [УД 5, CP D]. Одновременно рекомендуется нутритивная поддержка [УД 4, CP C]. Обсуждаются хирургические методы лечения на ранних стадиях.

Положение ECCO 5F (дополнительно к 5E)

Пациентам с клиническими признаками плохого прогноза заболевания рекомендуется раннее назначение тиопуринов, метотрексата и/или анти-ФНО препаратов [УД 5, CP D].

Обращает на себя внимание, что в новой редакции этого положения снижены уровень доказательности и степень рекомендаций.

5.2.6 . Лечение БК пищевода и гастродуоденальной зоны

Положение ECCO 5G не претерпело изменений (в связи с дополнительным положением к предыдущему разделу изменилась нумерация – в первой редакции это положение 5F)

У пациентов с поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки наиболее успешно назначение ингибиторов протонной помпы [УД 5, CP D], при необходимости – в сочетании с системными кортикостероидами [УД 4, CP C] и азатиоприном/6-меркаптопурином или (в случае их непереносимости) метотрексатом [УД 4, CP D]. Инфликсимаб рассматривается как альтернатива при рефрактерности к другим видам лечения. При симптомах непроходимости показаны дилатационные и хирургические методы лечения [УД 4, CP C].

5.3. Лечение в зависимости от характера течения БК

5.3.1. Лечение рецидива в сравнении с новыми случаями (впервые выявленной нелеченной БК – см. определение)

Лечение рецидива лучше всего начинать с той же схемы, которая оказала действие в первый раз, но должны приниматься во внимание и другие факторы: мнение пациента (по поводу побочных эффектов, необходимости достижения быстрого результата, комфортности и т.д.), время наступления рецидива, частота рецидивов, фоновая терапия (например, если рецидив возникает во время приема азатиоприна), приверженность пациента к терапии.

5.3.2. Лечение раннего рецидива БК

Пациентам с ранним рецидивом БК (<3 мес.) лечение лучше всего начинать с иммуномодуляторов. При среднетяжелом или тяжелом рецидиве рассматривается вопрос об анти-ФНО терапии, т.к. инфликсимаб более эффективен, чем азатиоприн при коротком анамнезе заболевания (менее 2 лет) и у нелеченных пациентов. Имеется до-

статочно оснований для использования комбинированной терапии азатиоприном и анти-ФНО. Все анти-ФНО препараты более эффективны на ранних стадиях.

5.3.3. Лечение стероидорефрактерной БК

Положение ECCO 5I в первой редакции

При стероидорефрактерной БК назначаются азатиоприн/6-меркаптопурин [УД 1а, СР В], в случае их непереносимости или неэффективности – метотрексат [УД 1b, СР В]. При недостаточном эффекте иммуномодуляторов или если требуется быстрый ответ, при отсутствии септических осложнений дополнительно показан инфликсимаб [УД 1b, СР В], обсуждается хирургическое лечение.

Положение ECCO 5H в новой редакции (в первой редакции имело нумерацию 5I)

При стероидорефрактерной БК рекомендуется назначать анти-ФНО терапию в сочетании с тiopуринами или метотрексатом или без них [УД 1а, СР В для инфликсимаба]. Принимается во внимание и обсуждается возможность хирургического лечения.

5.4.4. Стратегия ингибирования фактора некроза опухоли (анти-ФНО терапия)

В этот раздел включены дополнительные новые положения.

Положение ECCO 5I

Все анти-ФНО препараты демонстрируют одинаковую эффективность и **профиль** безопасности, в связи с чем выбор препарата определяется стоимостью, предпочтениями больного и национальными рекомендациями.

Положение ECCO 5J новое

Потеря ответа на анти-ФНО терапию может привести к нарастанию активности заболевания, осложнениям и обсуждению вопроса о хирургическом лечении [УД 5, СР D]. Прежде чем перейти на лечение другим анти-ФНО, рекомендуется сократить промежутки между введениями и/или увеличить дозу первоначального препарата [УД 5, СР D]. Применение нового анти-ФНО средства эффективно [УД 1b,

СР A], но уменьшает возможности лечебного маневра в будущем. Третий анти-ФНО агент может быть эффективен, но ответ отмечается не у всех пациентов [УД 3, СР C], поэтому обсуждаются возможности хирургического лечения. Отсутствие ответа на анти-ФНО терапию определяется в течение 12 нед. [УД 3, СР C].

Положение ECCO 5K новое

При использовании анти-ФНО препаратов следует учесть вероятность развития оппортунистических инфекций, включая туберкулез и грибковое поражение. В случае повышения температуры, появления кашля или других неожиданных симптомов следует прежде всего обследовать больного на наличие указанных инфекций [УД 5, СР D].

Комментарии Аминсалицилаты

С применения препаратов 5-АСК – месалазина и сульфасалазина традиционно начинают лечение легких и среднетяжелых форм БК. В случае недостаточной эффективности аминсалицилатов назначают метронидазол и/или ципрофлоксацин и лишь при отсутствии адекватного терапевтического ответа применяют кортикостероиды. Эта практика ошибочна. Она обусловлена тем, что хорошо известную, доказанную эффективность аминсалицилатов при язвенном колите автоматически экстраполируют на БК. Однако в положениях 5А и 5В первого консенсуса ECCO обращено внимание на недостаточную эффективность месалазина при легком и среднетяжелом течении БК и приоритетном назначении будесонида. Позже, в 2011 г., появилось исследование Trott с соавт., в котором была показана почти равная эффективность 9 мг будесонида и 4,5 г месалазина в таблетках при легком и среднетяжелом течении БК илеоцекальной локализации [5]. Эти результаты появились позже второго пересмотра рекомендаций ECCO и в Консенсусе не обсуждались. Тем не менее указанные данные были учтены в Российских рекомендациях по

лечению БК в 2012 г., где оба препарата указаны с одинаковой эффективностью при легком течении БК илеоцекальной локализации.

Что касается сульфасалазина, то он, так же как и месалазин, проявляет низкую активность при БК в отличие от язвенного колита. Положительный результат лечения сульфасалазином был получен лишь у больных БК с преимущественным поражением толстой кишки (что объясняется его непосредственной активацией ферментами толстокишечной флоры) и только при легком течении заболевания (положение ECCO 5D).

Топические стероиды

Следующее замечание касается использования топических стероидов (будесонида). В положениях 5А и 5В четко указано, что будесонид является препаратом выбора при лечении как легких, так и среднетяжелых форм БК (т.е. при низкой и умеренной клинической активности), но это касается локализации процесса только в илеоцекальной зоне, т.к. высвобождение препарата происходит именно в этих отделах кишечника. Одна из распространенных ошибок практических врачей заключается в том, что будесонид используется при любой локализации БК в кишечнике, без учета его фармакодинамики, что приводит к негативным результатам лечения и неправильной оценке эффективности препарата.

Топические стероиды появились в клинической практике как безопасная альтернатива системным кортикостероидами. Это гормоны местного действия, создающие высокую концентрацию препарата в очаге поражения (в кишке) и практически не имеющие побочных эффектов. Будесонид продемонстрировал активность такую же, как у системных кортикостероидов, отличаясь при этом лучшей переносимостью и меньшим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Отсутствие побочных эффектов, свойственных стероидам системного действия, обусловлено у будесонида низкой

всасываемостью из просвета кишки в сочетании с высоким системным метаболизмом и низкой системной биодоступностью. Привлекательные особенности будесонида делают возможным длительный прием препарата для купирования атаки БК без опасности развития побочных эффектов. Не рекомендуются топические стероиды при наличии системных внекишечных проявлений.

Системные глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды используются в терапии воспалительных заболеваний кишечника уже в течение 50 лет и традиционно являются препаратами первой линии при большинстве форм БК, что отражено почти во всех положениях консенсуса, кроме положения 5А. По этим препаратам имеются самая обширная база доказательств высокого уровня и самый высокий уровень рекомендаций. Даже в случаях легкого течения БК толстой кишки при неэффективности сульфасалазина рекомендуются системные стероиды (положение 5D). При наличии системных внекишечных проявлений стероиды также являются препаратами выбора. Тем не менее у 30-50% пациентов БК развиваются стероидорезистентность или стероидозависимость, что в сочетании с известными побочными эффектами лимитирует их применение. К сожалению, при очень высокой эффективности кортикостероиды не являются панацеей. Целесообразность их использования должна особенно хорошо взвешиваться при непрерывном течении БК и при рецидивах заболевания.

Иммуномодуляторы (иммуносупрессоры)

В России эти препараты используются недостаточно из-за отсутствия опыта и боязни побочных эффектов. В ЕССО консенсусе обращает на себя внимание широкое применение иммуномодуляторов (азатиоприна/меркаптопурина и метотрексата) (положения 5С-5I). Следует отметить, что иммуномо-

дуляторы с высокой степенью доказательности не только проявили активность при развитии стероидозависимости или стероидорезистентности (УД 1а), но и рекомендуются при возникновении рецидива БК в случаях лечения предыдущей атаки кортикостероидами (положения 5С и 5D). В наибольшей степени это касается раннего рецидива (положение 5G), хотя в этих случаях степень доказательности и рекомендаций не очень высока и основана в большей степени на мнении экспертов (но это мнение большинства европейских экспертов). Одно из существенных дополнений – иммуносупрессор циклоsporин А не рассматривается в лечении БК.

Антибиотики

Несколько лет назад имела тенденция включать антибактериальные препараты в спектр базисных средств для лечения БК. Это касалось нитроимидазолов (метронидазол) и фторхинолонов (ципрофлоксацин), поскольку именно по этим препаратам был проведен ряд клинических испытаний. Существовала даже точка зрения, что ципрофлоксацин может быть альтернативой системным стероидам при среднетяжелых формах БК. Однако доказательная база оказалась очень скромной, и положения консенсуса ясно свидетельствуют о том, что антибиотики не показали высокой эффективности в качестве базисных средств при лечении БК и рекомендуются только при угрозе развития или наличии септических осложнений.

Антитела к фактору некроза опухоли

В новой редакции Европейского консенсуса по лечению БК появился ряд новых положений и уточнений, касающихся прежде всего антицитокиновой терапии. Препараты антицитокинового ряда очень эффективны при лечении БК, но и они не лишены недостатков. В настоящее время для лечения БК зарегистрированы 3 анти-ФНО препарата: адалимумаб, инфликсимаб и цертолизумаб пегол. При почти

равной клинической эффективности и безопасности препараты отличаются друг от друга структурой молекулы и соотношением человеческого и мышинового компонентов в ней. Молекула инфликсимаба содержит 25% мышинового белка и 75% человеческого IgG1. Молекула адалимумаба состоит полностью из человеческого белка. В структуре молекулы цертолизумаба пегола 5% мышинового белка, кроме того, за счет пегилированной матрицы (соединение с полиэтиленгликолем (ПЭГ)) препарат обладает пролонгированным действием.

Наибольший опыт накоплен при лечении инфликсимабом, препарат имеет высокую эффективность, поэтому в ряде положений уровень доказательности отмечен именно для него. В России инфликсимаб используется уже более 10 лет. Вместе с тем длительное применение инфликсимаба позволило выявить такой феномен, как потеря ответа на лечение. Это чаще всего связано с выработкой антител к самому препарату. Причина появления антител – наличие в молекуле инфликсимаба 25% чужеродного мышинового белка. В случае снижения ответа на лечение инфликсимабом рекомендуется исследовать в крови концентрацию препарата и уровень антител к нему. Если уровень антител невысокий, то рекомендуется увеличить дозу вдвое против стандартной, т.е. до 10 мг/кг и/или уменьшить интервалы между инфузиями препарата до 6-4 нед. против принятых 8 нед. В случае отсутствия ответа при изменении схемы лечения следует применять другой анти-ФНО агент – адалимумаб.

Эффективность адалимумаба (АДА) для индукции ремиссии была изучена в двух РКИ и двух открытых исследованиях (табл. 2). В РКИ препарат в 3 раза превышал эффективность плацебо. Индукционный курс включал две подкожные инъекции препарата на нулевой и на 2-й нед. Тяжесть заболевания и результаты оценивали на 4-й нед. лечения по индексу Беста (ИАБК) или по индексу Harvey

Таблица 2. Эффективность адалимумаба для индукции ремиссии болезни Крона

| Исследование | Тип исследования | N | Доза, мг | Результаты на 4-й неделе |
|--------------|------------------------------|-----|----------|---|
| CLASSIC I | РКИ | 299 | 40/20 | 18% ремиссия (ИАБК <150) |
| | | | 80/40 | 24% ремиссия (ИАБК <150) |
| | | | 160/80 | 36% ремиссия (ИАБК <150) |
| | | | Плацебо | 12% ремиссия (ИАБК <150) |
| GAIN | РКИ | 325 | 160/80 | 21% ремиссия (ИАБК <150) |
| | | | Плацебо | 7% ремиссия |
| CHARM | Открытый индукционный период | 778 | 80/40 | 64% снижение ИАБК <70 баллов |
| CARE | Открытое | 945 | 160/80 | 43% ремиссия (индекс Harvey Bradshaw<5) |

Bradshaw. Все больные, включенные в исследования, имели среднетяжелое или тяжелое течение БК.

В исследовании CLASSIC I были включены пациенты, не получавшие ранее ингибиторы ФНО. В этом исследовании впервые была показана способность АДА индуцировать ремиссию при БК, отрабатана оптимальная доза препарата (160 мг на нулевой и 80 мг на 2-й нед.), продемонстрировавшая достоверно более высокую частоту достижения ремиссии по сравнению с плацебо (табл. 2). В группе больных, получавших указанную дозу, на 4-й нед. у 50% было отмечено снижение ИАБК не менее чем на 100 баллов, а у 59% – не менее чем на 70 баллов, из них ремиссия была достигнута у 36% пациентов [6].

В исследовании GAIN была изучена эффективность АДА у больных с потерей ответа на инфликсимаб и у больных с непереносимостью инфликсимаба. У 52% больных на 4-й нед. показано снижение активности ИАБК не менее чем на 70 баллов, а у 38% – не менее чем на 100 баллов. В группе плацебо показатели составили 34 и 25% соответственно ($p<0,05$) [7].

Индукционная фаза исследования CHARM была открытой, в нее были включены пациенты, получавшие ранее инфликсимаб, и пациенты, никогда до этого не получавшие биологической терапии [8]. АДА назначали в дозе 80 мг на нулевой и 40 мг на 2-й нед. (эти дозы подбирались до того, как стали из-

вестны результаты исследования CLASSIC I). Оценка эффективности для индукции ремиссии не была целью исследования, однако ответ на лечение (уменьшение ИАБК>70 баллов) на 4-й нед. позволял проводить дальнейшую стратификацию больных для последующей фазы поддерживающей терапии. По указанному критерию на лечение ответили более 60% больных. В многоцентровом открытом исследовании CARE первичной конечной точкой было достижение ремиссии на 4 нед. (табл. 2) [9]. Почти у половины включенных в исследование больных был отмечен неудачный предшествующий опыт лечения инфликсимабом. На 4 нед. частота ремиссии составила 43%. Среди больных, получавших ранее инфликсимаб, частота достижения ремиссии достоверно не отличалась (36%).

Отсутствие в молекуле адалимумаба мышиного компонента позволяет надеяться, что выработка антител к нему будет ограниченной, но пока достаточных данных для оценки этого факта нет. Адалимумаб вводится подкожно, что является его существенным преимуществом. В России препарат зарегистрирован для лечения БК с 2009 г. Первоначальный опыт применения в нескольких ведущих клиниках весьма позитивный. Адалимумаб и инфликсимаб зарегистрированы для лечения БК более чем в 80 странах мира. Что касается цертолизумаба, то в странах Евро-

союза он пока не зарегистрирован, наибольший клинический опыт накоплен в Швейцарии. В России цертолизумаб появился в 2011 г., но опыта лечения пока нет.

Заключение

В данную публикацию не включены многие самостоятельные разделы Европейского консенсуса, в частности, раздел по лечению больных со стероидозависимостью, по поддержанию ремиссии, особенности терапии пациентов со свищевой формой БК. Публикуя данный консенсус, мы преследуем цель познакомить клиницистов с международной точкой зрения на ведение больных БК и показать, что традиционные терапевтические подходы в нашей стране не всегда правильны, т.к. не учитывают международный опыт и научную обоснованность применения лекарственных препаратов. Вместе с тем нельзя отрицать, что в России имеются свои особенности и свой опыт лечения, что уже учтено при разработке национальных рекомендаций. Следует отметить, что любой консенсус не является догмой и всегда имеет динамическое развитие по мере накопления опыта и научно обоснованных данных. Вероятно, через некоторое время появится третий пересмотр консенсуса ЕССО по БК, куда будут внесены дополнения и уточнения.

Детали см. www.cebm.net
Перевод и комментарий
проф. Е.А. Белоусовой

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 15/2012

Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье

Юрьев К.Л.

Редакция журнала «Український медичний часопис», г. Киев

Адеметионин (син.: S-аденозил-L-метионин, сульфаденозил-L-метионин, S-аденозилметионин; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, ademetionine) – производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Его еще называют активным метионином, поскольку именно адеметионин, а не свободный метионин, является фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1983).

Химическое строение адеметионина впервые было представлено G.L. Catoni в 1952 г. (Cantoni G.L., 1952). Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (трансметилирование, транссульфирование, синтез полиаминов). Чрезвычайно важная роль адеметионина для нормального функционирования человеческого организма послужила обоснованием его исследования в качестве потенциального терапевтического агента при большом числе патологических состояний, включая заболевания печени (Lieber C.S., 2002; Lieber C.S., Packler L., 2002; Martfnez-Chantar M.L. et al., 2002; Cederbaum A.I., 2010).

Согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств – классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) – адеметионин¹ относится к аминокислотам и их производ-

ным группы А «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм» (код препарата А16А А02). Препарат показан при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазае, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, депрессивных синдромах, абстинентном синдроме (Компендиум 2010 – лекарственные препараты, 2010).

Биохимия адеметионина, роль в патогенезе различных заболеваний и механизмы терапевтического (в том числе гепатопротекторного) действия достаточно хорошо изучены, обширны и требуют отдельного рассмотрения. Цель этой работы – обзор данных доказательной медицины в отношении эффективности и безопасности применения адеметионина при заболеваниях печени.

Доказательная база адеметионина в гепатологии

Как правило, в схемах оценки силы (уровней) доказательств

относительно эффектов медицинских вмешательств на первом месте (наиболее доказательные) стоят результаты мета-анализов² высокого методологического качества, затем – систематических обзоров³ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ⁴) или отдельных РКИ с низким риском систематической ошибки, а далее по нисходящей – значительно менее убедительные (более слабые) доказательства, к которым относят результаты нерандомизированных контролируемых исследований, а также исследований случай – контроль или когортных исследований, неаналитических исследований (описания случаев или серии случаев), мнения экспертов.

Поэтому поиск релевантных публикаций мы сфокусировали прежде всего на идентификации наиболее доказательных источников – мета-анализов, систематических обзоров, РКИ.

В результате электронного поиска, прежде всего в электронном

¹ В Украине зарегистрирован препарат ГЕПТРАЛ® компании «Абботт Лабораториз С.А.» («Abbott Lab.»).

² Мета-анализ (meta-analysis) – применение статистических методов при создании систематического обзора в целях объединения результатов включенных в обзор исследований. Мета-анализом также называют систематические обзоры, в которых используют этот статистический метод (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

³ Систематический обзор – systematic review (systematic overview) – обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления использованы подробные и систематические методы поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также сбора и анализа данных исследований, включенных в обзор. Анализ и обобщение результатов включенных в обзор исследований проводят с применением статистических методов (мета-анализа) и без них (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

⁴ Рандомизированное контролируемое испытание (син.: рандомизированное клиническое испытание) Randomized Controlled Trial/RCT (син.: Randomized Clinical Trial) – эксперимент, в котором исследователи проводят случайное отнесение отобранных для участия в испытании лиц к группам (например, лечения или контроля), в которых будет или не будет проведено одно или несколько вмешательств, требующих сравнения. Результаты оценивают путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

архиве Национальной медицинской библиотеки США (*PubMed.gov*), мы выявили 3 крупных мета-анализа (систематических обзора):

- самый ранний мета-анализ клинических испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазах, опубликованный в 1992-1993 гг. (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993);
- наиболее крупный на сегодняшний день мета-анализ (систематический обзор) результатов применения адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также двух других категорий – с депрессией и остеоартрозом (Hardy M. et al., 2002);
- систематический обзор Кокрановского сотрудничества⁵, впервые опубликованный в 2006 г. (Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости дополняются), и посвященный более узкому аспекту применения адеметионина при алкогольной болезни печени (Rambaldi A., Gluud C., 2006).

Здесь уместно привести достаточно интересные данные исторического характера в отношении хронологии клинических исследований адеметионина. Как мы уже отмечали выше, адеметионин открыт в 1952 г. Однако лишь в 1974 г. в Италии впервые появилось его стабильное производное (природный адеметионин нестабилен), пригодное для парентерального применения. В первых клинических наблюдениях, аргументированных теоретическими предпосылками и предшествующими

экспериментальными исследованиями, была продемонстрирована потенциальная роль адеметионина в лечении пациентов с депрессией. В дальнейшем эффективность адеметионина в редукации симптомов депрессии нашла подтверждение в клинических испытаниях.

Кроме того, в ранних клинических испытаниях адеметионина у пациентов с депрессией отмечено уменьшение выраженности сопутствующих симптомов остеоартроза (боль, воспаление). Эти выявленные случайным образом эффекты адеметионина впоследствии нашли подтверждение в клинических исследованиях.

В результате продолжающихся биохимических исследований было установлено, что адеметионин играет ключевую роль в синтезе глутатиона – одного из основных антиоксидантов в печени. Эти данные позволили предположить потенциальную терапевтическую роль адеметионина при поражениях печени, что вскоре было подтверждено в экспериментальных моделях на животных, а затем и в клинических исследованиях при различной патологии печени, в частности при внутрипеченочном холестазах.

Во всех ранних исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно), что было связано с отсутствием его стабильной формы для перорального применения. Появление адеметионина в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (специальной оболочкой, которая растворяется только в кишечнике), в значительной мере способствовало его развитию как фармацевтического средства и привело к бо-

лее широкому применению.

В самый первый мета-анализ (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993) были включены результаты 6 контролируемых испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазах у пациентов с различными заболеваниями печени и у беременных (Frezza M. et al., 1984; 1987a; 1990a; b; Adachi Y et al., 1986; Ribalta J. et al., 1991).

Терапевтический эффект адеметионина через 15-30 дней лечения статистически значимо превышал таковой плацебо в отношении следующих исходов:

- полное прекращение кожного зуда (77,6% vs 27,8%, $p < 0,00001$; отношение шансов (ОШ)⁶ – 9,23, $p < 0,001$);
- полная нормализация или улучшение на 50% уровня общего билирубина в сыворотке крови (65,2% vs 28,6%, $p < 0,00001$; ОШ – 4,69, $p < 0,001$);
- полная нормализация или улучшение на 50% уровня связанного (прямого) билирубина в сыворотке крови (52,3% vs 27,7%, $p < 0,00001$; ОШ – 2,52, $p < 0,01$);
- полная нормализация или улучшение на 50% уровня аланинаминотрансферазы (52,4% vs 20%, $p < 0,00001$; ОШ – 3,38, $p < 0,01$);
- полная нормализация или улучшение на 50% активности гамма-глутамилтранспептидазы (42,9% vs 18,1%, $p < 0,00001$; ОШ – 3,33, $p < 0,01$);
- полная нормализация или улучшение на 50% активности щелочной фосфатазы (24,1% vs 12,5%, $p < 0,01$; ОШ – 1,65).

⁵ Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration, <http://www.cochrane.org>) – международная организация, цель которой – помощь в принятии основанных на достоверной информации решений по вопросам здоровья. Для этого Кокрановское сотрудничество занимается подготовкой, обновлением и обеспечением доступности систематических обзоров о пользе и риске медицинских вмешательств. Подробно о Кокрановском сотрудничестве см. «Укр. мед. часопис», 2000, 6(20): 6-15 (<http://www.umj.com.ua/article/1981>); http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/20/pdf/998_rus.pdf). Глоссарий Кокрановского сотрудничества см. «Укр. мед. часопис», 2001, 1(21): 115-135 (<http://www.umj.com.ua/article/1929>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf).

⁶ Отношение шансов (ОШ) – Odds Ratio (OR) – наступления события в экспериментальной группе (группе вмешательства) к шансам наступления события в контрольной группе. Шанс – это отношение числа лиц в группе, у которых данное событие наступило, к числу лиц, у которых данное событие не наступило. ОШ, равное единице, свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов ОШ менее единицы подтверждает эффективность вмешательства, направленного на снижение риска этого исхода. При низкой частоте события ОШ приблизительно равно относительному риску (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Подводя итоги мета-анализа, авторы отмечают симптоматический характер терапевтического эффекта адеметионина и ратуют за дальнейшее изучение его влияния на клинические исходы – течение болезни и выживаемость пациентов.

Опубликованный спустя 10 лет мета-анализ (систематический обзор) М. Hardy и соавторов (2002) является результатом всеобъемлющего поиска и анализа информации относительно применения адеметионина с момента его внедрения в клиническую практику. Этот документ представляет собой доказательный отчет, подготовленный Агентством по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ, www.ahrq.gov) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services/HHS, www.hhs.gov). Поскольку и на сегодняшний день этот систематический обзор/мета-анализ является наиболее исчерпывающим обзором литературы и обобщением результатов применения адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, считаем необходимым достаточно подробно осветить его основные положения.

Мета-анализ/ систематический обзор AHRQ

Публикации относительно терапевтического применения адеметионина М. Hardy и соавторы (2002) идентифицировали в 25 базах данных биомедицинской информации, в списках источников литературы из обзорных статей и мета-анализов, при контакте с экспертами в соответствующих областях. В результате поиска авторы выявили 1624 релевантные статьи,

из которых 294 были отобраны для дальнейшего рассмотрения (мета-анализы, результаты клинических испытаний, дополнительная информация).

В систематический обзор включали только РКИ адеметионина. Язык публикации не являлся причиной исключения. Около 25% отобранных публикаций были не на английском языке (в основном – на итальянском).

Критериям включения в систематический обзор/мета-анализ соответствовали 99 публикаций, отражающих результаты 102 РКИ адеметионина, из которых 41 – при различной патологии печени (9 – при холестазе у беременных, 12 – при холестазе вследствие другой патологии печени, 7 – при циррозе печени, 8 – при гепатите, 4 – при других хронических болезнях печени, 1 – при трансплантации печени).

Для обобщения данных авторы по возможности использовали мета-анализ. Достаточное количество однородных результатов исследований позволило провести мета-анализ эффективности адеметионина при холестазе у беременных (по сравнению с плацебо и активным лечением), а также при внутриспеченочном холестазе вследствие заболеваний печени (по сравнению с плацебо). Результаты исследований с гетерогенными (неоднородными) данными оценивались качественно (описательно).

Холестаз беременных

Для мета-анализа эффектов адеметионина при холестазе у беременных были избраны 2 исхода, наиболее часто отмечавшихся в клинических испытаниях и наиболее значимых с клинической точки зрения, – кожный зуд и уровень билирубина в сыворотке крови.

Кожный зуд

Для оценки эффективности адеметионина в отношении кожного зуда были отобраны 9 РКИ.

По разным причинам методологического характера (дублирующие публикации, отсутствие необходимых для расчета величины эффекта вмешательства данных) 3 исследования были исключены из мета-анализа. В результате этого 6 исследований были включены в мета-анализ (Frezza M. et al., 1984; 1990a; Lafuenti G. et al., 1988; Ribalta J. et al., 1991; Nicastri P et al., 1998; Roncaglia N. et al., 2000). В одном РКИ было 4 ветви (вида вмешательства) – плацебо, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и УДХК + адеметионин (Nicastri P et al., 1998). Два исследования (Frezza M. et al., 1984; Lafuenti G. et al., 1988) имели 3 ветви – плацебо и адеметионин в двух дозах. Три исследования имели по 2 ветви – УДХК и адеметионин (Roncaglia N. et al., 2000), плацебо и адеметионин (Frezza M. et al., 1990a) и маннитол (в качестве плацебо) и адеметионин (Ribalta J. et al., 1991). Для мета-анализа отбирались оценки исхода, максимально приближенные ко времени родов. Фактические сроки оценок варьировали от времени родов (в одном исследовании) до 20 дней после родов (в нескольких исследованиях).

В результате мета-анализа установлено, что по сравнению с плацебо применение адеметионина при холестазе у беременных ассоциировано со значительным уменьшением выраженности кожного зуда. Величина этого эффекта составила почти 1 стандартное отклонение (-0,95; 95% доверительный интервал (ДИ)⁷ [-1,45; -0,45]).

Отрицательное значение величины эффекта вмешательства указывает на то, что применение адеметионина ассоциировано с уменьшением выраженности анализируемого исхода по сравнению с плацебо (в данном случае) или УДХК (см. ниже).

⁷ Доверительный интервал (ДИ) — Confidence Interval (CI) — область, в пределах которой «истинная» величина (например величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например, 95 или 99%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Поскольку было идентифицировано только 2 испытания, в которых сравнивали эффекты адеметионина и УДХК в отношении выраженности кожного зуда при холестазе у беременных, мета-анализа их результатов не проводили, но ограничились описательной характеристикой.

Данные обоих исследований подтвердили существенные преимущества применения адеметионина, и УДХК при сравнении результатов лечения с исходными параметрами. В исследовании N. Roncaglia и соавторов (2000) адеметионин был несколько эффективнее УДХК в лечении кожного зуда ($p=0,02$; величина эффекта – $-1,52$; 95% ДИ $[-2,50; -0,54]$). Более того, комбинация УДХК + адеметионин оказывала больший клинический эффект в отношении обоих исходов (кожный зуд, уровень билирубина в сыворотке крови) по сравнению с монотерапией УДХК, причем эффект в отношении кожного зуда был также большим по сравнению с таковым в отношении уровня билирубина ($p<0,0003$; $p<0,002$).

Следует отметить, что выраженная и сопоставимая терапевтическая эффективность адеметионина и УДХК в отношении кожного зуда при внутрипеченочном холестазе у беременных отмечалась N. Roncaglia и соавторами и в более позднем исследовании (Roncaglia N. et al., 2004), а также другими авторами (Binder T. et al., 2006a; b). В этих же исследованиях также подтвердились данные N. Roncaglia и соавторов (2000) о большей клинической эффективности комбинации УДХК + адеметионин по сравнению с монотерапией УДХК в отношении обоих исходов (кожный зуд, уровень билирубина). Этот синергический эффект УДХК и адеметионина при внутрипеченочном холестазе у беременных T. Binder и соавторы (2006a; b) считают перспективной терапевтической опцией, заслуживающей даль-

нейшего исследования, в частности в отношении безопасности плода (Binder T. et al., 2006a; b).

Уровень билирубина

Для оценки эффективности адеметионина в отношении уровня билирубина в сыворотке крови при холестазе у беременных также были отобраны 9 РКИ. После исключения 2 исследований (дублирующие публикации, отсутствие необходимых для расчета величины эффекта вмешательства данных) в мета-анализ были включены результаты 7 РКИ (Frezza M. et al., 1984; 1987b; Lafuenti G. et al., 1988; Ribalta J. et al., 1991; Nicastri P et al., 1998; Floreani A. et al., 1996; Roncaglia N. et al., 2000).

Распределение включенных в этот мета-анализ испытаний по характеру вмешательств (ветвям исследований) частично приведено выше (Frezza M. et al., 1984; Lafuenti G. et al., 1988; Ribalta J. et al., 1991; Nicastri P et al., 1998; Floreani A. et al., 1996; Roncaglia N. et al., 2000). Добавим, в исследовании A. Floreani и соавторов (1996) тестировали эффекты адеметионина по сравнению с УДХК, а в исследовании M. Frezza и соавторов (1987b) – по сравнению с плацебо.

В результате этого мета-анализа установлено, что по сравнению с плацебо применение адеметионина при холестазе у беременных ассоциировано со значительным снижением повышенного уровня билирубина в сыворотке крови. Величина этого эффекта вмешательства составила около 1,3 стандартного отклонения ($-1,32$; 95% ДИ $[-1,76; -0,88]$).

Отрицательное значение величины эффекта вмешательства указывает на то, что применение адеметионина ассоциировано со снижением анализируемого исхода по сравнению с плацебо.

Испытаний, в которых сравнивали эффекты адеметионина и УДХК в отношении концентрации билирубина в сыворотке

крови при холестазе у беременных, было идентифицировано всего 3. Поэтому мета-анализа их результатов не проводили, а ограничились качественной характеристикой. В одном исследовании различий в эффективности между адеметионином и УДХК не было выявлено, а 95% ДИ был очень широким (Nicastri P et al., 1998). В двух других исследованиях (Floreani A. et al., 1996; Roncaglia N. et al., 2000) эффективность УДХК превышала таковую адеметионина (величина эффекта – около одного стандартного отклонения). В связи с неоднородностью этих результатов авторы систематического обзора не смогли сделать однозначного вывода по вопросу сравнительной эффективности адеметионина и УДХК в отношении изучаемого исхода.

Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени

В 12 РКИ эффекты адеметионина изучали при внутрипеченочном холестазе, обусловленном различными заболеваниями печени (за исключением холестаза беременных). Поскольку внутрипеченочный холестаз представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени, авторы расценили эти исследования как клинически достаточно однородные для возможности проведения статистического объединения результатов. Как и в мета-анализе при холестазе беременных, в данном случае были избраны два исхода – кожный зуд и содержание билирубина в сыворотке крови. Для мета-анализа отбирали оценки исхода, выполненные около 14-го дня исследования (продолжительность вмешательства 10 дней рассматривали слишком короткой для включения в мета-анализ).

В большинстве идентифицированных исследований данные

представлялись отдельно в отношении пациентов с хронической или острой патологией печени. В связи с неоднородностью данных М. Hardy и соавторы (2002) сосредоточили внимание на результатах исследований при хронических заболеваниях печени.

Данные двух исследований с участием пациентов с острой патологией печени авторы анализируют отдельно.

Кожный зуд

В отличие от исследований при холестазе у беременных, только одно из 12 анализируемых РКИ содержало средние значения шкалы количественной оценки выраженности кожного зуда. В связи с этим для оценки эффекта вмешательства в отношении этого исхода авторы мета-анализа проводили расчет относительного риска (ОР)⁸. ОР <1 свидетельствует в пользу большей терапевтической эффективности адеметионина.

По разным причинам методологического характера (дублирующие публикации, отсутствие необходимых для мета-анализа оценок исходов, отсутствие данных, необходимых для расчета величины эффекта вмешательства и др.) из мета-анализа были исключены 8 исследований. В результате в мета-анализ были включены данные 4 исследований (Frezza M. et al., 1987a; 1990b; Manzillo G. et al., 1992; Qin B. et al., 2000). Во всех этих исследованиях эффекты адеметионина сравнивали с плацебо.

В результате мета-анализа установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в устранении кожного зуда у пациентов с внутрипеченочным холестазом, обусловленным хроническими заболеваниями печени. Величина ОР этого симптома была значительно меньше 1 ($p < 0,001$) и со-

ставляла 0,45 (95% ДИ [0,37; 0,58]). Это означает, что вероятность избавиться от зуда была в 2 раза выше у пациентов, принимавших адеметионин, по сравнению с группой плацебо.

Уровень билирубина

В результате исключения ряда исследований в силу методологических недостатков (дублирующие публикации, отсутствие данных, необходимых для расчета величины эффекта вмешательства, отсутствие необходимых для мета-анализа оценок исходов и др.), в мета-анализ эффективности адеметионина в отношении уровня билирубина в сыворотке крови при внутрипеченочном холестазе, обусловленном различными заболеваниями печени, были включены 5 РКИ (Bombardieri G. et al., 1985; Adachi Y et al., 1986; Frezza M. et al., 1990b; Manzillo G. et al., 1992; Qin B. et al., 2000). Во всех 5 исследованиях эффекты адеметионина сравнивали с плацебо у пациентов с хронической патологией печени. Оценку влияния адеметионина на уровень билирубина в сыворотке крови проводили аналогично таковой в мета-анализе при холестазе у беременных.

В результате мета-анализа установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в снижении повышенного уровня билирубина в сыворотке крови у пациентов с внутрипеченочным холестазом, обусловленным хроническими заболеваниями печени. Объединенный ОР этого исхода был значительно меньше 1 ($p = 0,02$) и составил -0,63 (95% ДИ [-1,16; -0,10]).

Как упоминалось выше, в 2 исследованиях были представлены результаты применения адеметионина для устранения холестаза у пациентов с острым гепатитом (Manzillo G. et al., 1992; Qin B. et al., 2000). В обоих иссле-

дованиях установлено выраженное и статистически значимое снижение повышенного уровня билирубина, а также нормализация других биохимических показателей функции печени после лечения адеметионином по сравнению с плацебо.

Результаты исследований, не включавшихся в мета-анализы

Ввиду гетерогенности (как в отношении диагнозов, так и анализируемых исходов), в мета-анализы не включались результаты 20 клинических испытаний. Их краткая характеристика приведена ниже.

Гепатиты

Влияние адеметионина на биохимические показатели у пациентов с острыми и хроническими гепатитами изучали в 8 исследованиях (Miglio F et al., 1975; Di Palma D. et al., 1978; Pecoraro V. et al., 1979; Musso A. et al., 1980; Jorge A.D., 1985; Botero R.C., Delgado C., 1991; Diaz Belmont A. et al., 1996; Trespi E. et al., 1997). Эти исследования характеризовались существенной неоднородностью. Вместе с тем их результаты в целом свидетельствуют о положительном эффекте адеметионина по сравнению с плацебо в отношении нормализации уровня трансаминаз у этой категории пациентов. Эффекты в отношении клинических показателей (смертность, качество жизни и др.) в этих исследованиях не были представлены.

Цирроз печени

Эффекты адеметионина у пациентов с циррозом печени различной этиологии, включая острые и хронические вирусные инфекции, злоупотребление алкоголем, изучались в 7 РКИ (Ideo G., 1975; Labo G., Gasbarri G.B., 1975; Gentile S. et al., 1990; Persico M. et al., 1990; Marchesi-

⁸ Относительный риск (отношение рисков) — Relative Risk (RR) (Risk Ratio) — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа лиц в группе, у которых наблюдали данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

ni G. et al., 1992; Loguercio C. et al., 1993; Mato J.M. et al., 1999).

Из всех 7 исследований М. Hardy и соавторы (2002) выделили двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ J.M. Mato и соавторов (1999) как самое крупное и отличающееся наиболее высоким методологическим качеством – среднее значение качества исследования по шкале Jadad (Jadad A.R. et al., 1996) составило 5 (из 5 возможных). В этом исследовании принимали участие пациенты с алкогольным циррозом печени. В результате применения адеметионина в течение 2 лет наряду с улучшением лабораторных показателей функции печени в исследовании установлен статистически значимый клинический эффект, который заключался в увеличении выживаемости пациентов с циррозом печени класса А или В по классификации Чайлда (Child).

Другие болезни печени

И, наконец, еще одну группу из 5 испытаний адеметионина выделили М. Hardy и соавторы (2002) – при хронических заболеваниях печени, которые не обязательно сопровождались циррозом или холестазом (Mascio G. et al., 1981; Bresci G., Marchioro M., 1982; Micali M. et al., 1983; Vendemiale G. et al., 1989), а также после ортотопической трансплантации печени (Wong T. et al., 1998). Наиболее последовательным эффектом адеметионина (по сравнению с плацебо) в этих исследованиях было снижение уровня (нормализация) трансаминаз.

Побочные эффекты

Все препараты, содержащие активные ингредиенты, могут иметь побочные эффекты (Side Effects), называемые в настоящее время побочными явлениями. Побочное явление (Adverse Event) – любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у больного или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия

причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением может быть любой нежелательный или непредвиденный симптом (включая патологические изменения показателей лабораторных исследований), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением (Ефимцева Т.К. и др. (ред.-сост.), 2002).

Если известно, что причиной возникновения побочного явления служит прием исследуемого препарата, то его называют побочной реакцией (син.: побочная реакция на лекарственный препарат – Adverse Reaction, син.: Adverse Drug Reaction). В отношении незарегистрированного лекарственного средства или при его изучении по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы препарата точно не установлены, к побочным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного препарата. При проведении клинических испытаний все нарушения, вызываемые передозировкой, злоупотреблением медикаментами или лекарственной зависимостью, а также взаимодействием с любыми другими веществами, должны считаться побочными реакциями. Термин «связанные с введением лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочным явлением. В отношении зарегистрированного лекарственного препарата этот термин означает отрицательную или непредвиденную реакцию, связанную с введением лекарственного препарата в обычных дозах, применяемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний или в целях модификации физиологических функций

(Ефимцева Т.К. и др. (ред.-сост.), 2002).

М. Hardy и соавторы (2002) систематически изучали представление информации о побочных эффектах в публикациях результатов клинических испытаний с применением адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также с депрессией и остеоартрозом. К сожалению, в связи с методологическими недостатками представления данных о побочных эффектах во многих исследованиях и, следовательно, значительной их гетерогенностью и неспецифичностью, провести объединенный количественный анализ этой информации не удалось.

Вместе с тем на основании анализа данных 90 РКИ авторы делают вывод о том, что побочные эффекты при лечении адеметионом по своей природе не являются опасными для жизни и в целом незначительны.

Сравнение с другими систематическими обзорами

Проанализировав результаты своего мета-анализа/систематического обзора в сравнении с таковыми других исследователей, М. Hardy и соавторы (2002) отмечают в целом их полную сопоставимость.

Так, в мета-анализе R. Tambini и соавторов (1997) исследователи сосредоточили внимание на внутрипеченочном холестазе в период беременности. Объединенный анализ результатов 3 плацебо-контролируемых исследований позволил авторам заключить, что адеметионин может быть эффективным видом симптоматического лечения при этой патологии, поскольку снижает уровень билирубина и уменьшает выраженность кожного зуда.

В мета-анализе М. Frezza и М. Terpin (1992) и М. Frezza (1993), а также в систематическом обзоре М. Coltorti и соавторов (1990) объединялись данные относительно холестаза при бере-

менности и при различных заболеваниях печени.

Результаты мета-анализа М. Frezza и М. Terpin (1992) и М. Frezza (1993) подробно представлены нами выше.

Систематический же обзор М. Coltorti и соавторов (1990) примечателен тем, что включает анализ результатов как открытых исследований, так и плацебо-контролируемых испытаний, а исследования при холестазе у беременных рассматриваются отдельно – как в работе М. Hardy и соавторов (2002). На основании проведенного анализа исследований (в целом включавшего более 1000 участников), М. Coltorti и соавторы (1990) делают вывод об эффективности адеметионина при внутрипеченочном холестазе различного происхождения, причем как в уменьшении выраженности субъективных симптомов (кожный зуд, утомляемость, общий дискомфорт), так и в нормализации биохимических показателей (общий и связанный билирубин, щелочная фосфатаза).

И еще на одной обобщающей работе акцентируют внимание М. Hardy и соавторы (2002) – многомерном логистическом регрессионном анализе С. Di Padova и соавторов (1996), объединившем результаты 5 исследований с участием пациентов с хроническими заболеваниями печени. В результате данного анализа установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо у этой категории пациентов. В качестве предикторов ответа на лечение установлены следующие переменные: злоупотребление алкоголем в анамнезе, асцит, предшествующее лечение, повышенный билирубин.

Алкогольная болезнь печени

Как мы уже упоминали выше, изучению эффектов адеметионина при алкогольной болезни печени посвящен систематический

обзор Кокрановского сотрудничества (Rambaldi A., Gluud C., 2006). Авторы провели поиск публикаций по этому вопросу за период с 1950 г. по май 2005 г.

Для включения в систематический обзор рассматривали РКИ, в которых при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени применяли адеметионин вне зависимости от дозы и способа введения (перорально или парентерально), а эффекты сравнивали с таковыми плацебо или при отсутствии вмешательства.

В результате поиска было идентифицировано 9 РКИ, представляющих гетерогенную выборку из 434 пациентов с алкогольной болезнью печени (Altomare E. et al., 1988; Cibir M. et al., 1988; Vendemiale G. et al., 1989; Corrales F. et al., 1991; Loguercio C. et al., 1994; Diaz Belmont A. et al., 1996; Trespi E. et al., 1997; Chawla R.K. et al., 1999; Mato J.M. et al., 1999). Методологическое качество исследований в отношении рандомизации в целом было низким, но 8 из 9 испытаний были плацебо-контролируемыми. Авторы систематического обзора выделяют только 1 исследование с участием 123 пациентов с алкогольным циррозом печени, которое отличалось адекватной методологией и наличием данных в отношении общей смертности и трансплантации печени. Это уже упоминавшееся нами выше исследование J.M. Mato и соавторов (1999).

В результате анализа не выявлено статистически значимых эффектов адеметионина в отношении таких исходов, как общая смертность, смертность вследствие заболеваний печени, общая смертность/трансплантация печени, осложнения. Авторы систематического обзора Кокрановского сотрудничества считают невозможным на данном этапе сделать однозначный вывод в пользу или против применения адеметионина при лечении па-

циентов с алкогольной болезнью печени. Их главный вывод состоит в необходимости проведения большего количества долговременных, рандомизированных клинических испытаний высокого методологического качества.

Поскольку А. Rambaldi и С. Gluud (2006) указывают, что их анализ базировался в основном на данных 1 исследования (Mato J.M. et al., 1999), считаем важным еще раз обратиться к результатам этого исследования. Как уже указывалось выше, в этом рандомизированном двойном слепом испытании приняли участие 123 пациента с алкогольным циррозом печени (гистологически подтвержденным в 84% случаев), которые применяли адеметионин перорально в дозе 1200 мг/сут (n=62) или плацебо (n=61) в течение 2 лет. По классификации Чайлда пациенты распределились следующим образом: класс А – 75 пациентов, класс В – 40 пациентов, класс С – 8 пациентов.

Частота исхода общая смертность/трансплантация печени в конце лечения в группе плацебо составила 30%, в группе адеметионина – 16%, однако эта разница не была статистически значимой (p=0,077). Вместе с тем, после исключения из анализа данных пациентов класса С (характеризуется наиболее серьезными отклонениями), оказалось, что частота исхода общая смертность/трансплантация печени значимо (p=0,025) выше в группе плацебо (29%) по сравнению с группой адеметионина (12%). Статистически значимым (p=0,046) оказалось и различие между двумя группами в отношении кривых 2-летней выживаемости (определяемой как время до наступления смертельного исхода или выполнения трансплантации печени).

Такой анализ позволил авторам сделать вывод о том, что продолжительное лечение лиц с алкогольным циррозом печени адеметионином может способ-

ствовать повышению выживаемости, особенно у пациентов на более ранних стадиях болезни.

В заключение этого раздела следует упомянуть также о положительных результатах применения адеметионина у пациентов с алкогольной болезнью печени в отношении других, менее жестких, исходов. Так, в результате применения адеметионина наблюдали значимое повышение уровня глутатиона в печени по сравнению с плацебо (Vendemia G. et al., 1989) и нормализацию ряда других биохимических параметров, имеющих важное значение в патогенезе алкогольной болезни печени (Loguercio C. et al., 1994; Diaz Belmont A. et al., 1996).

Хронический вирусный гепатит С

В последние годы значительно возрос интерес к возможности включения адеметионина в современные схемы лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, о чем свидетельствуют свежие публикации результатов экспериментальных и клинических исследований по проблеме. Обосновывая актуальность подобных исследований, их авторы отмечают, что при использовании стандартных терапевтических схем (пегилированный интерферон + рибавирин) достичь устойчивого ответа на лечение удастся примерно лишь в половине случаев.

В открытое пилотное исследование М. Filipowicz и соавторов (2010) были включены 29 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не ответившие ранее на терапию пегилированным интерфероном-а и рибавирином. В дополнение к терапии пегилированным интерфероном-а2b и рибавирином участникам исследования назначили адеметионин и бетаин (на протяжении 6 или 12 мес в зависимости от генотипа вируса). Ранний вирусологический ответ

наблюдали у 17 (59%) пациентов. Устойчивого ответа удалось достичь у 3 (10%) пациентов.

Положительные эффекты адеметионина в качестве дополнительной терапии при лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом С были продемонстрированы и в исследовании J.J. Feld и соавторов (2011). Пациентам с вирусным гепатитом С (генотип 1), не ответившим на предшествующую терапию, пегилированный интерферон-а2а и рибавирин назначали на протяжении 2 нед (курс А). Спустя 1 мес пациентам назначали адеметионин (1600 мг/сут) на протяжении 2 нед, а затем – пегилированный интерферон-а2а и рибавирин на протяжении 48 нед (курс В). Завершили полный курс лечения 21 из 24 пациентов. Ранний вирусологический ответ был достигнут у 11 (53%) пациентов, а у 10 (48%) – на 24-й неделе наблюдали отсутствие РНК вируса гепатита С.

Заключение

Адеметионин, или активный метионин, является производным незаменимой аминокислоты метионина и играет ключевую роль в нормальном протекании важнейших биохимических реакций в живых клетках. Десятилетия интенсивных исследований биохимической и молекулярной роли адеметионина, прошедшие со времени его открытия в 1952 г., создали мощную научную базу для дальнейших клинических исследований. Последние стали возможными с появлением в 1970-х годах стабильной формы адеметионина для парентерального применения, а затем и в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

На сегодняшний день накопилось достаточно большое количество результатов клинических исследований адеметионина при патологии печени, выполненных

в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики. Эти данные, наряду с обобщающими их исследованиями (систематические обзоры и мета-анализы), составляют внушительное доказательное досье адеметионина.

Согласно этому досье эффективность и безопасность адеметионина доказана при внутрипеченочном холестазах, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени (в период беременности, при различной этиологии остром и хроническом гепатите и циррозе печени). При этом более высокая эффективность продемонстрирована в отношении симптомов (кожный зуд, утомляемость и др.) и биохимических параметров (билирубин, трансаминазы и др.). Наряду с этим, получены доказательные данные, согласно которым продолжительное лечение больных с алкогольным циррозом печени адеметионином может способствовать повышению выживаемости, особенно у пациентов на более ранних стадиях болезни.

Клинические испытания адеметионина активно продолжаются, о чем свидетельствуют опубликованные в последние годы положительные результаты включения адеметионина в современные схемы лечения пациентов с вирусным гепатитом С.

Надеемся, представленные в нашем обзоре основные положения из доказательного досье адеметионина, будут способствовать принятию клиницистами взвешенных, основанных на доказательствах практических решений при ведении пациентов с различными заболеваниями печени.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Український медичний часопис», 3 (83) – V/VI 2011, www.umj.com.ua



ГЕПТРАЛ

адеметионин

С заботой
о жизни



Торговое название

Гептрал

Международное непатентованное название

Адеметионин

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 400 мг в комплекте с растворителем

Показания к применению

- внутрипеченочный холестаз при хронических гепатитах, циррозе печени
- внутрипеченочный холестаз у беременных в III триместре
- печеночная энцефалопатия
- депрессивный синдром
- абстинентный синдром

Способ применения и дозы

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

Лиофилизированный порошок растворяют в специальном растворителе непосредственно перед применением. Непользованный остаток выбросить. Гептрал не следует смешивать с щелочными растворами, или с растворами, содержащими ионы кальция. Не следует применять порошок в случае изменения его цвета. Внутривенное введение проводят очень медленно. Взрослым

Начальная терапия (парентеральное введение): 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно или из расчета 5-12 мг/кг/сутки. Суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной терапии – 15-20 дней при лечении депрессивного синдрома, 14 дней – для других показаний.

При проведении начальной терапии Гептралом в форме таблеток (пероральный прием): 800 мг (2 таблетки) в сутки или из расчета 10-25 мг/кг/сутки. Суточная доза не должна превышать 1600 мг.

Поддерживающая терапия: 2 – 3 таблетки в сутки, внутрь (800 – 1600 мг/сутки). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

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.

Побочные действия

Не всегда для развившихся побочных явлений было возможно установить причинную связь с препаратом.

Часто

- тошнота, боли в животе, диарея

Редко

- инфекции мочевыводящих путей
- спутанность сознания, бессонница
- головокружение, головная боль, парестезии
- кардиоваскулярные расстройства, «приливы», поверхностный флебит
- рвота, сухость во рту, эзофагит, желудочно-кишечные расстройства, (диспепсия), метеоризм (вздутие живота), желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечное кровотечение
- печеночная колика
- гипертония
- зуд, кожная сыпь
- артралгии, мышечные судороги
- астения, озноб, гриппоподобные симптомы, недомогание, слабость, гипертермия
- периферические отеки
- реакции в месте введения
- анафилактические реакции

Очень редко

- реакции в месте введения, некроз кожи в месте введения

- отек гортани, отек Квинке

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата

Лекарственные взаимодействия

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и кломипрамин. Следует с осторожностью применять Гептрал

одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особые указания

Недостаточность витамина B₁₂ и фолиевой кислоты может привести к уменьшению концентраций адеметионина, поэтому рекомендуется их сопутствующее применение в обычных дозах.

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

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

Печеночная недостаточность

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

Почечная недостаточность

Гептрал применять с осторожностью.

Применение в педиатрии

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

Беременность и период лактации

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

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

Производитель

Наименование и страна организации-производителя

Фамар Легль, Франция

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз С.А., Швейцария

Наименование и страна организации-упаковщика и ответственного за выпуск серии

Абботт С.р.л., Италия

Отпуск из аптек

По рецепту

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата. Вы можете в

представительстве компании

Тел.: +7 (727) 2447544 (вн.142)

РК-ЛС-5-№014448 от 25.08.2009

Разрешение

№ 3474 от 19. 07. 2012



За дополнительной информацией обращайтесь к представителю компании

производителя Абботт Лабораториз С.А. в г. Алматы

050059, ул. Достык 117/6, бизнес центр «Хан Тенгри 2»

Тел.: +7(727) 244-75-44 факс: +7 727 244-76-44

www.abbott.com



Особенности профилактики острых гастродуоденальных поражений в терапевтической клинике



Скотников А.С., Наумов А.В., Верткин А.Л.
Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

Современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связаны с проблемой эрозивно-язвенных поражений (ЭЯП) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которые становятся источником желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), составляющих 11–44% от всех кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [1]. В течение последних 20 лет частота ЖКК составляет около 100 случаев на 100 тыс. населения Европы и не снижается, диссоциируя с выраженным уменьшением заболеваемости пептической язвенной болезнью. По данным С.Ю. Чудакова и А.Л. Верткина (2008), у больных, причиной смерти которых были различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), в 21% случаев выявлялись фатальные ЖКК из острых гастродуоденальных эрозий и язв.

В особо плохом положении, как показывают И.В. Маев и соавт. (2007), а также А.Л. Верткин и соавт. (2008), находятся пожилые и больные с осложненными формами ССЗ, у которых ЖКК являются непосредственной причиной смерти в 33-40% случаев. Для сравнения: при кровотечении на фоне пептической язвенной болезни летальность при ЖКК не превышает 10% (Rockall N.A. et al., 1995). Более того, у пожилых больных в 16% случаев смертельные ЖКК не диагностируются при жизни (годовой отчет Московского городского центра патологоанатомических исследований, 2006).

Летальность при ЖКК остается высокой. В крупных горо-

дах России в 2004-2005 гг. общая летальность при ЖКК составила 13-17%.

ЭЯП слизистой оболочки желудка и ДПК у критически больных с обострением ИБС в 8-25% случаев приводят к клинически значимому желудочно-кишечному кровотечению [2], летальность при котором достигает, по разным данным, 50-80% [3]. Реальную распространенность острых повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки (ОПГС) у больных острым инфарктом миокарда определить практически невозможно, поскольку для этого требуется проведение эндоскопии всем пациентам отделений кардиореанимации.

В 19,7-22,2% летальных исходов диагноз не был установлен при жизни, поскольку больные находились в пожилом возрасте и не имели истории пептической язвенной болезни [4]. Возраст умерших от ЖКК (62-65 лет) также подтверждает роль ССЗ в осложнении течения язвенной болезни.

Патогенез ЭЯП слизистой оболочки желудка и ДПК универсален и почти не зависит от особенностей основного заболевания. Установлено, что ОПГС развивается в результате пептического (кислотного) повреждения слизистой оболочки на фоне глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбоната, муцина, пролиферации эпителия [9].

У части больных, особенно у длительно иммобилизованных, развитию ОПГС могут спо-

Статья публикуется с разрешения редакции журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» и ООО «Издательский дом «М-Вести»

Впервые опубликовано в журнале «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», 3/ 2010, стр. 34-38

собствовать и другие факторы агрессии, такие как дуоденогастральный желчный рефлюкс и гастропарез [5]. Тем не менее, многие исследователи настаивают на необходимости рассматривать ОПГС как острое, ассоциированное с гиперацидностью повреждение гастродуоденальной слизистой, при котором первичным этиологическим фактором является не хеликобактерный гастрит, как при пептической язве, а тяжелое заболевание [6].

Тяжелое заболевание приводит к гипотонии, ишемии слизистой оболочки желудка и ДПК, которая, в свою очередь, вызывает обратную диффузию H^+ , ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия, приводящие к повреждению целостности слизистой оболочки.

Высокий риск ЖКК также традиционно связывают с длительным приемом антиагрегантов и антикоагулянтов в целях вторичной профилактики ССЗ [7]. Установлено, что частота возникновения ЖКК в 2-3 раза увеличивается при длительном приеме даже малых (50-100 мг) доз ацетилсалициловой кислоты (Taylor D.W., Barnet H.J.M. et al., 1999).

Как правило, ОПГС располагаются на малой кривизне, в дне и в антральном отделе желудка. Характер повреждений варьирует от поверхностных эрозий до глубоких язв слизистой оболочки желудка и ДПК, часто множественных и занимающих значительную поверхность слизистой оболочки. В частности, у больных с инфарктом миокарда (ИМ) наиболее часто встречаются острые эрозии и язвы, располагающиеся на малой кривизне и дне желудка.

ЖКК при ОПГС носит характер паренхиматозного, часто развивается на 2-5-е сутки после госпитализации больного в отделение интенсивной терапии и начинается бессимптомно [8].

Таким образом, у пациентов в терапевтической клинике с де-

стабилизацией хронической соматической патологии имеется высокий риск развития острых повреждений слизистой оболочки желудка и ДПК вне зависимости от других факторов риска.

Представленные выше сведения в определенной степени свидетельствуют о необходимости разработки новых и совершенствования уже известных методов эффективного лечения больных, страдающих сопутствующими заболеваниями сердца и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

С учетом известных терапевтических возможностей ингибиторов протонной помпы (ИПП) в устранении и предотвращении различных симптомов диспепсии, а также в заживлении и предотвращении появления эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки более широкое использование этих препаратов в комплексном лечении больных, страдающих хроническими соматическими болезнями, позволит открыть новую страницу в терапии больных, страдающих – гастроэнтерологическими и другими соматическими заболеваниями.

Целесообразность применения ИПП в комплексном лечении больных связана со следующими основными особенностями действия этих препаратов:

1) ИПП обладают высокой липофильностью, легко проникают в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где накапливаются и активируются при кислом значении pH;

2) ИПП ингибируют H^+ -, K^+ -АТФазу секреторной мембраны париетальных клеток (протонный насос), прекращая выход ионов водорода в полость желудка и блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым снижая уровень базальной, но в основном стимулированной секреции соляной кислоты. После однократного приема одного из ИПП

желудочная секреция угнетается в течение первого часа, достигая максимума через 2-3 ч. После лечения способность париетальных клеток слизистой оболочки желудка продуцировать выделение соляной кислоты восстанавливается через 3-4 дня после отмены препарата.

ИПП в комплексном лечении больных ИБС и ИМ с профилактическими целями применяются: для уменьшения вероятности появления кровотечений у больных, которым проводится тромболитическая терапия; предотвращения появления язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, имевших в анамнезе язвенную болезнь, а также язвы другой этиологии, например, язвы, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также предупреждения возможных кровотечений из этих язв; предотвращения появления в желудочно-кишечном тракте эрозий и возникновения кровотечений; устранения клинических симптомов, рассматриваемых в качестве характерных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и язвенной болезни; в комплексном лечении больных инфарктом миокарда после остановки кровотечений.

Мы исследовали эффективность профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ омепразолом (Омес) у пациентов с дестабилизацией соматической патологии.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 90 пациентов (56 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 30 до 65 лет (в среднем $48,4 \pm 4,6$ лет), госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного стационара по поводу дестабилизации основной соматической патологии.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 30-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

| Заболевание | 1-я (n=30) | 2-я (n=30) | 3-я (n=30) |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|
| Артериальная гипертензия | 24 | 23 | 19 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 15 | 14 | 17 |
| Хронический обструктивный бронхит | 11 | 13 | 11 |
| Мерцательная аритмия | 8 | 6 | 9 |
| Сахарный диабет 2 типа | 9 | 9 | 6 |

Таблица 2. Сроки регрессии клинических симптомов

| Группа пациентов | Дискомфорт в эпигастрии | Боль в эпигастрии | Вздутие живота | Тошнота | Рвота | Расстройства стула |
|------------------|-------------------------|-------------------|----------------|--------------|--------------|--------------------|
| 1-я n=30) | 1,9±0,7 нед | 2,3±0,6 нед | 1,6±0,2 нед | 3,1±0,3 нед | 2,0±0,4 нед | 1,7±0,3 нед |
| 2-я (n=30) | 2,3±0,1 нед | 2,4±0,2 нед | 1,7±0,5 нед | 3,3±0,8 нед | 2,2±0,7 нед | 1,7±0,5 нед |
| 3-я (n=30) | 2,8±0,5 нед* | 2,7±0,3 нед* | 2,0±0,8 нед* | 3,7±0,1 нед* | 2,6±0,4 нед* | 1,9±0,7 нед* |

* p<0,05

65 лет с симптомами диспепсии, ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз), артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими приема антикоагулянтов и/или антиагрегантов, хроническим обструктивным бронхитом, болевым синдромом в связи с дегенеративно-дистрофическим поражением костно-суставной системы (дорсопатии, остеоартроз), наличием, как минимум, одного (кроме возраста) фактора риска НПВП-гастропатии (язвенная болезнь в анамнезе, недостаточность кровообращения (НК) I-II стадии по NYHA, выраженный атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет). Критериями также являются письменное информированное согласие на участие в исследовании, включающее согласие на двукратное проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), способность пациента к адекватному сотрудничеству.

Критерии исключения: нарушения мозгового кровообращения, фебрильная лихорадка, психические заболевания, ожирение 3-й степени, бронхиальная астма и аллергические заболевания, непере-

носимость компонентов, входящих в состав препарата, необходимость внутрисуставного введения гормонов, НК III V стадии, онкологические заболевания, иные состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать успешному выполнению процедур протокола, отказ пациента от сотрудничества.

У 66 пациентов диагностирована артериальная гипертензия, у 46 в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, 35 человек страдали хроническим обструктивным

бронхитом, у 23 была мерцательная аритмия, у 24 – сахарный диабет 2 типа (табл. 1).

Все пациенты 1-й группы в дополнение к основной терапии получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки. Пациенты 2-й группы в дополнение к основной терапии получали омепразол 20 мг один раз в сутки. Пациенты 3-й группы (контрольной) ингибиторы протонной помпы не получали.

Наблюдение за пациентами проводили в течение четырех

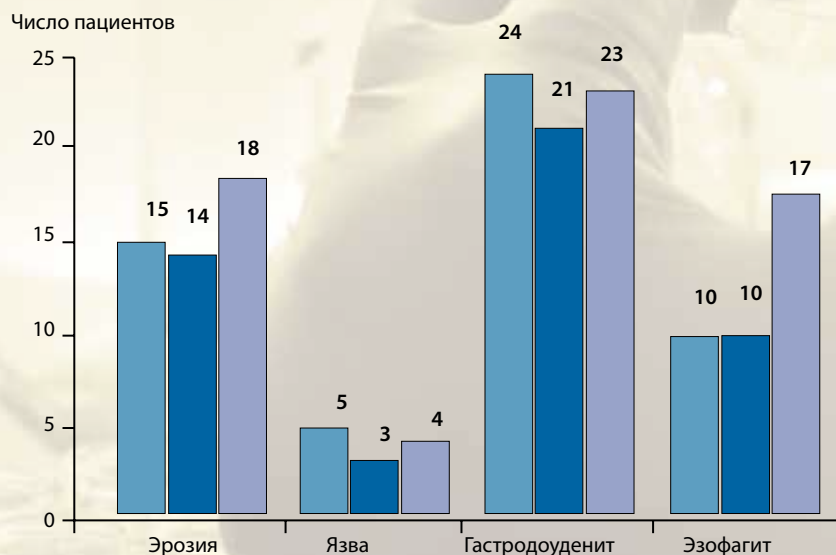


Рисунок. Поражения слизистой оболочки ЖКТ в начале исследования

Таблица 3. Динамика поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, абс. число (%)

| Поражения ЖКТ | 1-я группа (n=30) | | 2-я группа (n=30) | | 3-я группа (n=30) | |
|----------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| | исходно | через 4 нед | исходно | через 4 нед | исходно | через 4 нед |
| Эрозии желудка | 15 (50)* | 3 (10) | 14 (46,7)* | 5 (16,7) | 18 (60) | 9 (30) |
| Язвы желудка | 5 (16,7) | - | 3 (10)* | - | 4 (13,3) | 2 (6,7) |
| Гастродуоденит | 24 (80)* | 5 (16,7) | 21 (70)* | 7 (23,3) | 23 (76,7) | 9 (30) |
| Эзофагит | 10 (33,3)* | 2 (6,7) | 10 (33,3)* | 2 (6,7) | 17 (56,7)* | 7 (23,3) |

* $p < 0,05$ в сравнении с результатами в конце исследования

недель (стационарный и амбулаторный этапы оказания медицинской помощи). В начале и в конце четвертой недели терапии всем пациентам выполняли ЭГДС.

В ходе исследования регистрировали сроки регресса симптомов диспепсии, к которым были отнесены дискомфорт и боли в эпигастрии, тошнота, вздутие живота, рвота, расстройства стула.

Результаты исследования

Исходно интенсивность и тяжесть симптомов поражения ЖКТ среди пациентов трех групп распределялась примерно одинаково. У всех больных имелись тошнота, рвота, вздутие живота, боль и/или дискомфорт в эпигастрии. Все больные придерживались диеты и нуждались в приеме антацидов.

Сроки регрессии клинических симптомов гастропатии до-

стоверно различались у исследуемых групп пациентов (табл. 2).

Наиболее быстрая, вне зависимости от симптома, регрессия наблюдалась у пациентов 1-й группы. Однако сроки регрессии симптомов во 2-й группе также достоверно отличались от контрольной.

С помощью ЭГДС в начале исследования у 47 больных выявлены эрозии желудка, у 14 – язвы желудка, у 68 – гастродуоденит и у 37 – эзофагит (см. рисунок).

В конце исследования количество эрозий слизистой оболочки желудка уменьшилось на 80, 64 и 50% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Язвы желудка не были выявлены в 1-й и 2-й группах, тогда как в 3-й группе их количество сократилось на 50%. Количество гастродуоденитов уменьшилось на 79, 67 и 61%, эзофагитов – на 80, 69 и 59% у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно (табл. 3).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования назначение омепразола в комплексной терапии основного заболевания пациентам с дестабилизацией соматической патологии приводит к сокращению сроков регрессии клинических симптомов гастропатии, более быстрой эпителизации дефектов слизистой оболочки ЖКТ, предотвращению рецидивов желудочно-кишечного кровотечения. При этом омепразол, назначенный в суточной дозе 40 мг, оказывал более существенный терапевтический эффект.

Следовательно, можно рекомендовать применение омепразола по 20 мг 2 раза в сутки всем больным с дестабилизацией соматической патологии в терапевтической клинике, для лечения ЭЯП и предупреждения новых случаев стресс-повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Список литературы

1. Васильев Ю.В. Боль за грудиной (дифференциальная диагностика, лечение больных) // Consilium Medicum. - 2002. - № 3. - С. 3-5.
2. Гиляровский С.Р. Современные тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: эффективность интенсивных режимов применения статинов // Сердце. - 2005. - Т. 4, № 2. - С. 3-6.
3. Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ; использование низкомолекулярного гепарина далтепарина // Трудный пациент. - 2003. - № 4. - С. 19-24.
4. Кириченко А.А., Панчук Л.Н. Влияние ингаляционной нормы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией // Кардио-васкулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 3. - С. 72-76.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний. Первое Московское соглашение, 5 февр. 2003 г. // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. - 2003. - № 4. - С. 3-18.
6. Лилли А. Ишемическая болезнь сердца. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. - М., 2005. - С. 539-561.
7. Al-Mallah M. et al. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes // J. Thromb. Thrombolysis. - 2007. - № 23(1). - P. 51-55.
8. Pimentel M, Roberts D.E, Bernstein C.N. et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Oct., N 95(10). - P. 2801-2806.
9. Spirt M.J. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy // Clin Ther. - 2004. - Feb., N 26(2). - P. 197-213.

Ингибирует
секрецию
соляной кислоты

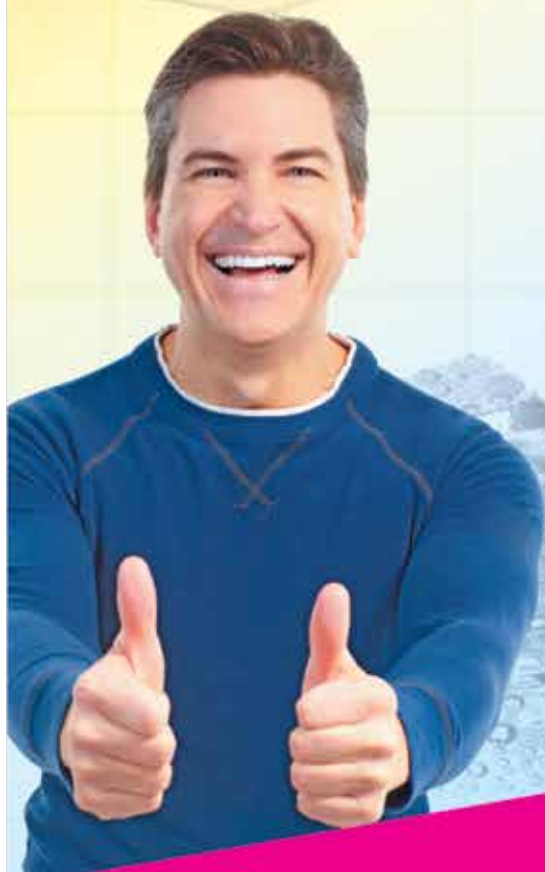
ОМЕЗ

Омепразол

Капсулы кишечнорастворимые 20 мг №30

Показания к применению

- ♦ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- ♦ неэрозивный и эрозивный эзофагит
- ♦ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит
- ♦ синдром Золлингера-Эллисона
- ♦ *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания желудка в составе комплексной терапии
- ♦ эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств
- ♦ лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация).



ОМЕЗ

Омепразол

Капсулы кишечнорастворимые 20 мг №30 для приема внутрь

Способ применения и дозы

Для взрослых и детей старше 16 лет.

Препарат рекомендуется применять перед едой, не повреждая капсулу, запивать небольшим количеством жидкости.

Рекомендуемая доза Омеза для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки – 20 мг один раз в день в течение 4 недель. Лечение можно продлить еще на 4 недели.

Рекомендуемая доза Омеза для лечения язвенной болезни желудка – 40 мг один раз в день в течение 4-8 недель.

Рекомендуемая доза Омеза для короткого курса лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), неэрозивного эзофагита – 20 мг ежедневно один раз в сутки в течение 4 недель.

Для больных с эрозивным эзофагитом и с осложненными формами ГЭРБ Омез назначается в дозе 20 мг в течение 4 – 8 недель.

В случае недостаточной результативности вышеуказанной терапии у пациентов с I - IV стадиями ГЭРБ рекомендуется принимать 40 мг один раз в сутки в течение 4 - 8 недель. При более длительном лечении назначается доза 20 мг при приеме один раз в сутки, утром.

Рекомендуемая начальная доза Омеза для больных, страдающих синдромом Золлингера-Эллисона – 60 мг. При необходимости дозу увеличивают до 120 мг в сутки, разделяя на 2 приема.

Helicobacter pylori-ассоциированные заболевания желудка в составе комплексной терапии: рекомендуемая доза 20 мг 2 раза в сутки (строго через 12 часов, утром и вечером) в комбинации с антимикробной терапией в течение 7 - 14 дней.

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки в течение 4-8 недель. С целью предотвращения появления новых язв при применении нестероидных противовоспалительных средств рекомендуется длительное применение препарата по 20 мг один раз в сутки, утром.

Противопоказания

- ♦ гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- ♦ беременность и период лактации
- ♦ детский и подростковый возраст до 16 лет

Побочные действия

- ♦ боли в грудной клетке, тахикардия или брадикардия, сердцебиение, гипертензия, периферические отеки
- ♦ отсутствие аппетита, извращение вкуса, атрофия слизистой языка, сухой язык, пищеводный кандидоз, метеоризм, раздражение кишечника
- ♦ умеренное транзиторное повышение активности трансаминаз, панкреатит
- ♦ гипонатриемия, гипогликемия, увеличение массы тела
- ♦ судороги, мышечная слабость, боли в суставах, боли в нижних конечностях
- ♦ депрессия, агрессивность, галлюцинации, сонливость или бессонница, спутанность сознания, нервозность, тремор, апатия, чувство тревоги, головокружение, парестезии
- ♦ нарушения зрения, шум в ушах, носовое кровотечение, боль в горле

- ♦ геморрагическая сыпь и/или петехии, воспаление, зуд, сухость кожных покровов, гипергидроз, алопеция
- ♦ крапивница, зуд, ангионевротический отек
- ♦ интерстициальный нефрит, инфекции мочевыводящих путей, протеинурия, гематурия

Редко

- ♦ нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия, в том числе гемолитическая анемия, панцитопения
- ♦ гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный гепатит

Очень редко

- ♦ синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема

Лекарственные взаимодействия

Омез замедляет экскрецию диазепама, фенитоина и антикоагулянтов, таких как варфарин. При совместном применении с антикоагулянтами необходим контроль анализа крови, протромбинового времени, корректировка дозы Омеза. Он, понижая кислотность желудочного сока, может снизить абсорбцию итраконазола, кетоконазола.

Особые указания

Перед началом и после окончания лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, так как лечение Омезом может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. При длительном лечении Омезом могут возникать атрофические гастриты.

Применение в педиатрии

Применение у больных с нарушенной функцией печени

Омез метаболизируется в печени и у больных с нарушенной функцией печени период полувыведения препарата удлиняется, поэтому дозировка препарата у таких больных должна быть снижена.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Учитывая побочные действия препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортом или другими видами деятельности, требующими повышенной скорости психомоторных реакций и концентрации внимания.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Отпускается по рецепту врача.

РК-ЛС-5-№016563 от 15.09.10г

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК

050012 г. Алматы, ул.Джандосова, 21, абонентский ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305.

Разрешение №2807, дата: 22 ноября 2010г.

Клинические проявления и особенности течения неспецифического язвенного колита и болезни Крона



Элина А.А.
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, г. Донецк

В настоящее время воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в частности неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), являются чрезвычайно актуальной и сложной проблемой. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), по тяжести течения, частоте осложнений и летальности данная патология в подавляющем большинстве стран занимает одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. При этом заболеваемость ВЗК непреклонно растет и составляет на сегодняшний день, по данным разных авторов, 30–240 случаев на 100 тыс. жителей для НЯК и 10–150 случаев для БК [2, 11, 16]. Среди причин возникновения НЯК и БК выделяют генетическую предрасположенность, инфекционные, иммунологические факторы, однако до сих пор ни одна из приведенных теорий не была подтверждена [1, 7, 8, 10]. Ряд авторов утверждает о несомненной роли предрасполагающих факторов в манифестации и/или обострении данной патологии [4, 13, 16]. Из-за отсутствия четких представлений об этиопатогенезе ВЗК лечение их разработано недостаточно, часто является малоэффективным и несет значительные экономические затраты.

Диагностика НЯК и БК также вызывает трудности в связи с многообразием клинических проявлений, включающих поражение не только кишечника, но и других органов и систем. Клинические симптомы широко варьируют в зависимости от локализации и протяженности поражения, активности заболевания, наличия или отсутствия осложнений [2, 3, 15]. Кроме того, врачи часто сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики НЯК и БК, имеющих похожую клиническую картину при отсутствии патогномоничных лабораторных и иммунологических маркеров. Даже эндоскопическое исследование кишечника порой не дает однозначного ответа о

наличии той или иной патологии, и единственным подтверждающим диагностическим методом остается морфологическое исследование биоптата. Целью нашего исследования было изучение предрасполагающих факторов возникновения НЯК и БК, а также оценка особенностей их клинического течения и дифференциальной диагностики.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 80 больных с подтвержденным диагнозом ВЗК за период с 2005 по 2012 год. Из них 51 (63,8%) больной с НЯК и 29 (36,2%) – с БК. По половому признаку больные распределены следующим образом: 43 (53,8%) мужчины и 37 (46,2%)

женщин в возрасте от 17 до 78 лет, из которых 61 (76,3%) пациент трудоспособного возраста. Исследования проводились на базах гастроэнтерологического отделения ЦГКБ №3 и инфекционного отделения №5 ЦГКБ №1 г. Донецка.

Исследование включало в себя динамическое клиническое обследование больных ВЗК со сбором жалоб, анамнеза заболевания и жизни. Анализировались жалобы, характерные для НЯК и БК, такие как частота и консистенция стула, кишечное кровотечение, наличие патологических примесей в кале, абдоминальные боли с уточнением их характера и локализации, что ежедневно фиксировалось больными в дневниках. Оценка объ-

ективного статуса пациентов проводилась согласно общепринятым методам пальпации, перкуссии и аускультации, включая осмотр перианальной области для оценки изменений в перианальной зоне, а также пальцевое исследование прямой кишки с обязательным проведением эндоскопического исследования. В последующем осуществлялось проспективное наблюдение, в процессе которого изучались характер клинического течения НЯК и БК, регистрировались его осложнения и исходы.

Тщательно изучались возможные предрасполагающие факторы развития ВЗК, такие как курение, прием лекарственных препаратов (антибиотики, НПВС, глюкокортикоиды, оральные контрацептивы), нарушение режима и характера питания, профессиональные вредности, заболевания ЖКТ у близких родственников и аллергологический анамнез.

Все пациенты проходили комплексное лабораторное обследование – общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, СРБ, общего билирубина и его фракций, печеночных трансаминаз, креатинина и мочевины, общего белка.

Первоначально выявляемая клиническая картина заболевания в виде частого кашицеобразного или жидкого стула требовала исключения инфекционной природы процесса, поэтому всем больным с данной симптоматикой (67 (83,8%) пациентов) проводилось бактериологическое исследование кала на патогенные кишечные инфекции.

Протяженность поражения толстого кишечника при НЯК и локализацию воспалительного очага при БК определяли при проведении фиброколоноскопии (ФКС). Ведущим методом диагностики патологии тонкой кишки являлось рентгенологическое исследование (пассаж бария по ЖКТ) – с целью исключения фистулизирующей и стенозирующей формы БК. В некоторых случаях терминальный отдел подвздошной кишки удавалось осмотреть эндоскопом при ФКС. Кроме того, так как данное заболевание может поражать любой отдел ЖКТ, у пациентов с диспептическими проявлениями (боль/дискомфорт в эпигастрии, чувство переполнения после еды и др.) в комплекс обследования также входила фиброэзофагогастроуденоскопия (ФЭГДС) –

9 (31,0%) больных [1, 3, 11]. Для диагностики внекишечных проявлений ВЗК и сопутствующей патологии использовались данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) – 55 (68,8%) пациентов. При необходимости индивидуально определялись показания к КТ ОБП с интестинальным контрастированием – 3 (3,8%) больных.

У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически при изучении биоптатов или операционного материала стенки пораженной кишки.

Для проведения анализа были использованы методы биостатистики [9]. Частота встречаемости качественных признаков представлена в виде % \pm стандартная ошибка (m%). При проведении сравнения частоты встречаемости использовался критерий хи-квадрат [9]. Расчеты проводились в статистическом пакете MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004-2012 гг.).

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, характеризующие влияние возможных негативных стимулов на ВЗК, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика предрасполагающих факторов ВЗК

| Факторы | ВЗК | | НЯК | | БК | |
|---|-----|----------------|-----|----------------|----|----------------|
| | N | % \pm m% | N | % \pm m% | N | % \pm m% |
| Всего больных | 80 | 100,0 | 51 | 100,0 | 29 | 100,0 |
| Стрессовых факторов накануне | 15 | 18,8 \pm 4,4 | 10 | 19,6 \pm 5,6 | 5 | 17,2 \pm 7,0 |
| Прием медикаментов: | 26 | 32,5 \pm 5,2 | 13 | 25,5 \pm 6,1 | 13 | 44,8 \pm 9,2 |
| - антибиотики | 13 | 16,3 \pm 4,1 | 7 | 13,7 \pm 4,8 | 6 | 20,7 \pm 7,5 |
| - НПВС | 8 | 10,0 \pm 3,4 | 4 | 7,8 \pm 3,8 | 4 | 13,8 \pm 6,4 |
| - оральные контрацептивы | 5 | 6,3 \pm 2,7 | 2 | 3,9 \pm 2,7 | 3 | 10,3 \pm 5,7 |
| Курение | 33 | 41,3 \pm 5,5 | 16 | 31,4 \pm 6,5 | 17 | 58,6 \pm 9,1 |
| Аппендэктомия в анамнезе | 8 | 10,0 \pm 3,4 | 4 | 7,8 \pm 3,8 | 4 | 13,8 \pm 6,4 |
| Профессиональные вредности | 7 | 8,8 \pm 3,2 | 5 | 9,8 \pm 4,2 | 2 | 6,9 \pm 4,7 |
| Нарушение режима и характера питания | 59 | 73,8 \pm 4,9 | 45 | 88,2 \pm 4,5 | 14 | 48,3 \pm 9,3 |
| Аллергия | 13 | 16,3 \pm 4,1 | 11 | 21,6 \pm 5,8 | 2 | 6,9 \pm 4,7 |
| Заболевание кишечника у близких родственников | 15 | 18,8 \pm 4,4 | 9 | 17,6 \pm 5,3 | 6 | 20,7 \pm 7,5 |

Исходя из полученных сведений, видно, что наибольшая численность больных ВЗК (59 (73,8%) пациентов) имели погрешности в питании. Это проявлялось в первую очередь в нерегулярном приеме пищи в связи с неудовлетворительными условиями труда, а также в частом употреблении некачественных продуктов и различных пищевых аллергенов (кофе, цитрусовые, шоколад, рыбные изделия и др.), что может пересекаться с аллергологической теорией развития ВЗК [4]. При этом количество больных с НЯК было выше, чем с БК, и составило 45 (88,2%) пациентов против 14 (48,3%). Таким образом, можно предположить, что нарушение режима и характера питания имеет большее значение у больных с НЯК.

Оценивая роль курения в качестве триггерного фактора, установлено, что более половины всех обследованных пациентов с БК составили лица курящие или курившие ранее – 17 (58,6%). При НЯК такие больные не были столь многочисленны и выявлены в 16 (31,4%) случаях из 51. Различие является статистически значимым ($p=0,032$) и может говорить о том, что курение является фактором риска развития БК, что согласуется с литературными данными [8, 15].

Широкое распространение в настоящее время получило бесконтрольное применение медикаментов (антибиотики, НПВС, оральные контрацептивы) – один из возможных факторов роста заболеваемости ВЗК [4, 8]. Наше исследование показало, что 26 (32,5%) из всех больных ВЗК указывали на прием лекарственных средств по различным причинам, из которых антибиотики принимали 13 (16,3%) пациентов, НПВС – 8 (10,0%), а оральные контрацептивы – 5 (6,3%) больных. Следует отметить, что в процентном отношении больные с БК, принимающие медикаменты, превышали таковых с НЯК во всех группах, что может указывать на более значительную роль данно-

го предрасполагающего фактора именно в развитии БК. Тем не менее статистически значимых различий данных показателей не выявлено ($p=0,127$), что требует дальнейшего исследования.

По нашим данным, следующим по значимости у пациентов с ВЗК являлись стрессовая ситуация, перенесенная незадолго до проявлений заболевания и/или его рецидива, а также патология кишечника у членов семьи. Последнее включало в себя различные воспалительные и функциональные заболевания тонкого и толстого кишечника, хронические запоры, синдром диареи, перенесенные инфекционные заболевания кишечника, а также патологию прямой кишки. Указанные предрасполагающие факторы наблюдались с одинаковой частотой и составили по 15 (18,8%) больных каждый. При этом стресс перенесли 10 (19,6%) пациентов с НЯК и 5 (17,2%) – с болезнью Крона, а наследственная предрасположенность несколько чаще определялась у больных БК – в 6 (20,7%) случаях из 29, чем у обследуемых с НЯК, составивших 9 (17,6%) наблюдений из 51.

В литературе большое внимание уделяется аллергологической теории возникновения ВЗК, согласно которой поступление в организм различных аллергенов и токсинов приводит к формированию иммунологических сдвигов с развитием дисбаланса регуляции цитокинов и аутоагрессии. В качестве триггеров в данном случае могут выступать бытовые, пыльцевые, биологические, промышленные и другие аллергены, включая пищевые [4, 5, 16]. Собирая аллергологический анамнез у наших больных, выяснили, что различными формами аллергии страдают 13 (16,3%) пациентов с ВЗК, из них у 11 (21,6%) диагностирован НЯК, а у 2 (6,9%) – БК, что характеризует некоторое преобладание аллергических реакций у больных с неспецифическим язвенным колитом, однако статистически значимых различий не выявлено ($p=0,163$), и для окончательного

ответа требуется проведение более обширного исследования.

Взаимосвязи перенесенной аппендэктомии и наличия профессиональных вредностей с возникновением ВЗК у обследованных нами пациентов также не обнаружено.

Проанализировав данные табл. 1, видим, что в целом у больных с ВЗК прослеживается связь между воздействием определенных предрасполагающих факторов и развитием заболевания, причем негативные стимулы при НЯК несколько отличаются от таковых при БК.

Изучая зависимость клинической картины от распространенности НЯК и локализации БК, были получены данные, представленные в табл. 2, 3.

Как следует из табл. 2, наиболее часто у больных НЯК встречался дистальный колит – 23 (45,1%) пациента, у 16 (31,4%) был выявлен левосторонний НЯК, а тотальный язвенный колит обнаружен у 12 (23,5%) обследуемых, что соответствует общей тенденции, полученной другими авторами [4, 15].

При любой протяженности поражения кишечника наиболее распространенными жалобами являлись диарея и кишечное кровотечение – по 48 (94,1%) пациентов, а также примесь слизи в кале, наблюдаемая у 39 (76,5%) обследуемых. Так, упорные поносы зафиксированы у всех больных с дистальным колитом, у 15 (93,8%) – с левосторонним НЯК и у 10 (83,3%) – с тотальным поражением ободочной кишки. Кишечное кровотечение различной степени выраженности при дистальной форме НЯК отмечали также все больные – 23 (100%), при более обширной распространенности данное проявление заболевания наблюдалось у 14 (87,5%) обследуемых пациентов с левосторонним и у 11 (91,7%) – с тотальным колитом.

Необходимо отметить, что важным симптомом НЯК, особенно при проведении дифференциальной диагностики с функциональными заболеваниями кишечника, являются тенезмы.

Таблица 2. Характеристика жалоб у больных с НЯК

| Факторы | Всего | | Распространенность НЯК | | | | | |
|-----------------------------|-------|------------|------------------------|------------|---------------------|-------------|-----------------|-------------|
| | | | Дистальный колит | | Левосторонний колит | | Тотальный колит | |
| | N | % ± m% | N | % ± m% | N | % ± m% | N | % ± m% |
| Всего больных | 51 | 100,0 | 23 | 45,1 ± 7,0 | 16 | 31,4 ± 6,5 | 12 | 23,5 ± 5,9 |
| Диарея | 48 | 94,1 ± 3,3 | 23 | 100,0 | 15 | 93,8 ± 6,1 | 10 | 83,3 ± 10,8 |
| Кишечное кровотечение | 48 | 94,1 ± 3,3 | 23 | 100,0 | 14 | 87,5 ± 8,3 | 11 | 91,7 ± 8,0 |
| Патологические примеси | | | | | | | | |
| Слизь | 39 | 76,5 ± 5,9 | 18 | 78,3 ± 8,6 | 11 | 68,8 ± 11,6 | 10 | 83,3 ± 10,8 |
| Гной | 5 | 9,8 ± 4,3 | 4 | 17,4 ± 7,9 | – | – | 1 | 8,3 ± 8,0 |
| Абдоминальная боль | | | | | | | | |
| Левая подвздошная область | 22 | 43,1 ± 6,9 | 15 | 65,2 ± 9,9 | 6 | 37,5 ± 12,1 | 1 | 8,3 ± 8,0 |
| Левый фланк | 12 | 23,5 ± 5,9 | 2 | 8,7 ± 5,9 | 7 | 43,8 ± 12,4 | 3 | 25,0 ± 12,2 |
| Околопупочная область | 6 | 11,8 ± 4,5 | – | – | 1 | 6,3 ± 6,1 | 5 | 41,7 ± 14,2 |
| Диффузные | 4 | 7,8 ± 3,8 | – | – | 1 | 6,3 ± 6,1 | 3 | 25,0 ± 12,2 |
| Тенезмы | 31 | 60,8 ± 6,8 | 19 | 82,6 ± 7,9 | 6 | 37,5 ± 12,1 | 4 | 33,3 ± 13,6 |
| Запоры | 1 | 2,0 ± 1,9 | – | – | – | – | 1 | 8,3 ± 8,0 |
| Запоры/диарея | 1 | 2,0 ± 1,9 | – | – | 1 | 6,3 ± 6,1 | – | – |
| Лихорадка | 21 | 41,2 ± 6,9 | 4 | 17,4 ± 7,9 | 6 | 37,5 ± 12,1 | 11 | 91,7 ± 8,0 |
| Снижение массы | 17 | 33,3 ± 6,6 | 5 | 21,7 ± 8,6 | 6 | 37,5 ± 12,1 | 6 | 50,0 ± 14,4 |
| Диспептические расстройства | 7 | 13,7 ± 4,8 | 1 | 4,3 ± 4,3 | 2 | 12,5 ± 8,3 | 4 | 33,3 ± 13,6 |
| Внекишечные проявления | | | | | | | | |
| Артрит | 3 | 5,9 ± 3,3 | – | – | 1 | 6,3 ± 6,1 | 2 | 16,7 ± 10,8 |

Они представляют собой ложные позывы к дефекации, заканчивающиеся, как правило, отхождением газов, малоизмененной крови и патологических примесей. Тенезмы всегда свидетельствуют о воспалительном процессе в толстой кишке и, по данным литературы, характерны чаще для поражения ее дистальных отделов [1, 12, 14]. Исходя из результатов нашего исследования, тенезмы беспокоили 19 (82,6%) пациентов с дистальным НЯК, 6 (37,5%) больных с левосторонним колитом и 4 (33,3%) – с вовлечением всей ободочной кишки. Различие между группами является статистически значимым ($p=0,003$), что доказывает преобладание данного симптома у пациентов с проктитом или проктосигмоидитом и

не противоречит мнению других авторов.

Абдоминальная боль – еще один важный симптом у больных НЯК, ее характер и локализация широко варьируют в зависимости от протяженности патологического процесса и тяжести заболевания [5, 14]. Анализ локализаций абдоминальной боли при разной распространенности НЯК показал следующее. Для больных с дистальным колитом наиболее характерными оказались боли в левой подвздошной области, их отметили 15 (65,2%) пациентов из 23, имеющих в данной группе. Больные с левосторонним НЯК практически одинаково часто жаловались на боли в левом фланке живота 7 (43,75%) пациентов и в левой подвздошной обла-

сти, что составило 6 наблюдений (37,5%). И с равной частотой – по 1 случаю из 16 (6,25%) – на боли в околопупочной области и диффузные по всему животу. Тотальное поражение ободочной кишки чаще ассоциировалось с жалобами на боли в околопупочной области – 5 (41,7%) наблюдений, реже – с локализациями по левому фланку и всему животу – по 3 (25,0%) случая. У 1 (8,3%) больного в данной группе была отмечена локализация абдоминальной боли в левой подвздошной области.

Такие не характерные для НЯК жалобы, как запоры или их чередование с диареей, беспокоили 1 (8,3%) пациента с тотальным колитом и 1 (6,3%) – с левосторонним.

Кишечные симптомы у части

Таблица 3. Характеристика жалоб у больных с БК

| Факторы | Всего | | Локализация БК | | | | | | | |
|--|-------|------------|----------------|-------------|----|-------------|----|-------------|---------|-----------|
| | | | L1 | | L2 | | L3 | | L2 + L4 | |
| | N | % ± m% | N | % ± m% | N | % ± m% | N | % ± m% | N | % ± m% |
| Всего больных | 29 | 100,0 | 7 | 24,1 ± 8,0 | 8 | 27,6 ± 8,3 | 13 | 44,8 ± 9,2 | 1 | 3,4 ± 3,4 |
| Диарея | 19 | 65,5 ± 8,8 | 1 | 14,3 ± 13,2 | 7 | 87,5 ± 11,7 | 10 | 76,9 ± 11,7 | 1 | 100,0 |
| Кишечное кровотечение | 13 | 44,8 ± 9,2 | – | – | 5 | 62,5 ± 17,1 | 7 | 53,8 ± 19,8 | 1 | 100,0 |
| Патологические примеси | | | | | | | | | | |
| Слизь | 11 | 37,9 ± 9,0 | 1 | 14,3 ± 3,2 | 5 | 62,5 ± 7,1 | 5 | 38,5 ± 3,5 | – | – |
| Гной | 5 | 17,2 ± 7,0 | – | – | 3 | 37,5 ± 17,1 | 2 | 15,4 ± 10,0 | – | – |
| Абдоминальная боль | | | | | | | | | | |
| Правая подвздошная область/правый фланк | 14 | 48,3 ± 9,3 | 7 | 100,0 | – | – | 7 | 53,8 ± 13,8 | – | – |
| Левая подвздошная область/левый фланк | 7 | 24,1 ± 7,9 | – | – | 5 | 62,5 ± 17,1 | 2 | 15,4 ± 10,0 | – | – |
| Околопупочная область | 5 | 17,2 ± 7,0 | – | – | 1 | 12,5 ± 11,7 | 4 | 30,8 ± 12,8 | – | – |
| Диффузные | 2 | 6,9 ± 4,7 | – | – | 1 | 12,5 ± 11,7 | – | – | 1 | 100,0 |
| Тенезмы | 1 | 3,4 ± 3,4 | – | – | 1 | 12,5 ± 11,7 | – | – | – | – |
| Лихорадка | 18 | 62,1 ± 9,0 | 4 | 57,1 ± 18,7 | 4 | 50,0 ± 17,7 | 9 | 69,2 ± 12,8 | 1 | 100,0 |
| Снижение массы | 20 | 69,0 ± 8,6 | 5 | 71,4 ± 17,1 | 6 | 75,0 ± 15,3 | 8 | 61,5 ± 13,5 | 1 | 100,0 |
| Диспептические расстройства | 9 | 31,0 ± 8,6 | 2 | 28,6 ± 17,1 | 3 | 37,5 ± 17,1 | 3 | 23,1 ± 11,7 | 1 | 100,0 |
| Анемия неясного генеза | 3 | 10,3 ± 5,7 | 1 | 14,3 ± 13,2 | – | – | 2 | 15,4 ± 10,0 | – | – |
| Внекишечные проявления | | | | | | | | | | |
| Стоматит | 1 | 3,4 ± 3,4 | – | – | – | – | 1 | 7,7 ± 7,4 | – | – |

больных НЯК сопровождалась лихорадкой у 21 (41,2%) обследуемого, в 17 (33,3%) случаях – снижением массы тела. Несмотря на то, что различия между указанными показателями по группам не были статистически значимыми ($p=0,066$), наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости данных проявлений в зависимости от обширности поражения кишечника. Так, повышение температуры тела было зафиксировано у 6 (26,1%) больных с дистальным колитом, у 7 (43,8%) – с левосторонним НЯК и в 8 (66,7%) из 12 случаев тотального поражения. На потерю веса указывали 5 (21,7%) пациентов с дистальной формой заболевания, а в двух других группах данный симптом отмечали 6 (37,5%) больных. Системные внекишечные проявления

в виде артрита беспокоили 3 (5,9%) пациентов с НЯК, из которых у 2 (16,7%) выявлена распространенная форма колита, а у 1 (6,25%) больного – левостороннее поражение.

Таким образом, наблюдается связь между такими клиническими проявлениями НЯК, как абдоминальные боли ($p=0,005$), тенезмы ($p=0,003$), повышение температуры тела ($p<0,001$) и распространенность воспалительного процесса. Кроме того, наличие тех или иных симптомов может служить основанием для выбора рациональной диагностической программы с целью уточнения распространенности заболевания и, как следствие, подбора оптимальных лекарственных форм.

Согласно табл. 3, по локализации

воспалительного очага при БК получены следующие данные. Сочетанное поражение толстого и тонкого кишечника L3 доминировало и встречалось у 13 (44,8%) обследованных пациентов. Изолированные изменения толстой кишки L2 диагностированы у 8 (27,6%) больных, а терминальный илеит L1 выявлен у 7 (24,1%) из 29 пациентов с БК. Поражение типа L2+L4 с локализацией процесса в желудке и ободочной кишке зафиксировано в 1 (3,4%) случае. При этом в группе L1 самой распространенной жалобой являлась абдоминальная боль с локализацией в правой подвздошной области, наблюдаемая у всех больных. Боли имели преимущественно давящий характер и усиливались после еды. Реже, но гораздо чаще по сравнению с другими жа-

лобами, пациенты отмечали снижение массы тела и температурную реакцию: 5 (71,4%) и 4 (57,1%) больных соответственно. Диарейный синдром с примесью слизи в кале наблюдался лишь в 1 (14,3%) из 7 наблюдений, а кишечное кровотечение не было выявлено ни у одного обследуемого пациента с формой L1.

При изолированном поражении толстой кишки L2, в свою очередь, была характерна клиническая картина диареи в 7 (87,5%) из 8 случаев, с патологическими примесями в кале в виде слизи у 5 (62,5%) больных и гноя – у 3 (37,5%) пациентов. Кроме того, такой симптом, как кишечное кровотечение, у больных данной группы являлся довольно распространенным и диагностирован у 5 (62,5%) пациентов. Наиболее частая локализация абдоминальной боли при данном поражении – левая подвздошная область и левый фланк – составляет 5 (62,5%) наблюдений. Достоверно реже у больных БК с формой L2 встречались боли в околопупочной области и диффузные по всему животу: по 1 (12,5%) случаю. Приблизительно так же часто, как и при терминальном илеите, пациенты с колитом жаловались на повышение температуры и потерю веса: соответственно 4 (50,0%) и 6 (75,0%) обследуемых. Среди всех пациентов с БК тенезмы беспокоили 1 (12,5%) больного с толстокишечной локализацией воспалительного очага.

При сочетанном поражении подвздошной и ободочной кишки важное значение имели как кишечные симптомы, так и проявления интоксикационного синдрома. Так, диарея беспокоила 10 (76,9%) из 13 больных, а кишечное кровотечение наблюдалось у 7 (53,8%) пациентов. Патологические примеси в кале прослеживались реже, чем при форме L2 БК: 5 (38,5%) больных отмечали примесь слизи, а 2 (15,4%) указывали на выделение гноя при дефекации. Абдоминальная боль локализовалась в большинстве случаев в правой

подвздошной области и правом фланке – 7 (53,8%) обследованных больных, 4 (30,8%) пациента отмечали боли в околопупочной области, в остальных 2 (15,4%) наблюдениях – в левом фланке живота. Ведущей жалобой больных данной группы являлась также лихорадка различной степени выраженности: от субфебрильной до пиретической при высокой активности БК, наблюдаемая в 9 (69,2%) случаях. Кроме того, большая часть пациентов (8 (61,5%)) указывали на снижение веса.

Клиническое течение БК с локализацией в ободочной кишке и желудке, диагностируемое у 1 больного, сочетало в себе жалобы пациентов с L2-формой, такие как нарушение стула, кишечное кровотечение, общие симптомы интоксикации, а также диспептические явления, проявляющиеся тошнотой, изредка рвотой и болью в эпигастриальной области. В отличие от изолированного поражения ободочной кишки, у больного с формой L2+L4 не выявлены патологические примеси в кале, а боль в животе имела диффузный характер.

Среди всех обследованных пациентов с БК у 3 (10,3%) наблюдалась анемия неясного генеза, 2 (15,4%) из которых имели сочетанное поражение толстого и тонкого кишечника, а у 1 (14,3%) воспалительный процесс локализовался в дистальном отделе подвздошной кишки. Генез данной анемии требует уточнения. По всей видимости, она обусловлена эндогенной интоксикацией или синдромом мальабсорбции. Кроме этого, у 1 (7,7%) больного с формой L3 выявлено поражение ротовой полости (афтозный стоматит). Зафиксированные у 7 (13,7%) больных с НЯК и у 9 (31,1%) с БК диспептические расстройства, по всей видимости, являются клиническими проявлениями интоксикационного синдрома, а в некоторых случаях – сопутствующих заболеваний.

Исходя из данных табл. 2, 3,

видно, что по сравнению с НЯК диарея и кровь в кале при БК встречались значительно реже ($p < 0,001$), особенно у пациентов с поражением тонкой кишки. В свою очередь, для больных БК более характерными являлись симптомы эндотоксемии, такие как лихорадка и потеря веса, наблюдаемые у большей половины пациентов ($p = 0,005$). Тенезмы, довольно распространенный симптом среди обследованных с НЯК, при БК практически не наблюдались.

Проанализировав результаты исследования жалоб, предъявляемых больными с ВЗК, можно отметить, что, несмотря на несомненную схожесть клинической картины НЯК и БК, каждому из данных заболеваний присущи свои характерные особенности, которые позволяют в первую очередь нацелить врача на наличие у пациента данной патологии, а затем определить правильную нозологическую форму. Тем не менее необходимо отметить, что у каждого пациента с ВЗК диагноз должен быть верифицирован эндоскопически и морфологически.

Выводы

Несмотря на значительный прогресс в понимании этиопатогенеза и клинических проявлений воспалительных заболеваний кишечника, их диагностика и лечение остаются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Схожая клиническая картина НЯК и БК, агрессивное хронически рецидивирующее течение и развитие угрожающих жизни осложнений требуют дальнейшего изучения predisposing факторов их развития. Кроме того, высокая распространенность системных проявлений ВЗК вызывают интерес смежных специалистов к данной патологии. Следовательно, разработка новых диагностических подходов с целью улучшения качества жизни и выживаемости пациентов с ВЗК является крайне необходимой.

Применение препарата Гепадиф® у больных с заболеваниями печени разной этиологии



Корчинский М.Ч.
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, г. Киев

Совершенствование лечения больных с хронической патологией печени обусловлено ее чрезвычайно большим распространением в мире. Патология печени занимает ведущее место среди заболеваний органов пищеварения. Согласно ВОЗ, в мире более 2 миллиардов людей с патологией печени, что в сто раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. Согласно данным экспертов ВОЗ, каждая 5-ая женщина и каждый 10-ый мужчина в Европе страдает патологией печени и желчевыводящих путей. Каждый год в странах СНГ регистрируются от 500000 до 1000000 людей, страдающих заболеваниями печени. Значительному увеличению числа больных с разной хронической патологией печени способствовало увеличение уровня заболеваемости токсическими (алкогольные и медикаментозные) гепатитами, существенное увеличение количества больных с ожирениями и сахарным диабетом, особенно, количество больных с хроническими вирусными гепатитами.

Среди этиологических факторов острых и хронических поражений печени преобладают вирусы гепатитов В, С, D, как в виде моноинфекций, так и в виде микст-инфекции. На данный момент, не существует единого взгляда на роль в острой и хронической патологии печени вирусов гепатитов G и ТТ. Преобладает мнение, что эти возбудители, самостоятельно не вызывают ХГ, ЦП, гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), но могут усиливать патологическое действие на печень других факторов: HBV, HCV, HDV, алкоголя, гепатотоксических веществ и лекарств.

Следовательно, в реальной врачебной практике, трудно найти «идеального пациента», который бы полностью соответствовал рекомендациям по лечению хронического гепатита В (ХГВ), хронического гепатита С (ХГС), или неалкогольного стеатогепатита. Чаще всего, врач имеет дело, с полиэтиологической

патологией печени, например, с ХГС на фоне неалкогольного стеатогепатита или с ХГВ на фоне алкогольной болезни печени. Считаем, что в таких случаях очень важно определить ведущий фактор поражения печени с соответствующим назначением лечения. Это позволяет, с одной стороны, избежать полипрагмазии, с другой – влиять на протекание заболевания самым эффективным образом с соответствующим весомым экономическим эффектом. Основу патогенетической терапии больных с хроническими поражениями печени разной этиологии составляют препараты, которые влияют на структуру и функции гепатоцитов. Именно такие средства патогенетической терапии относят к гепатопротекторам. К ним относят представителей разных групп лекарственных средств, которые повышают стойкость гепатоцитов к разным патологическим влияниям, усиливают их дезинтакционные

действия и способствуют возобновлению нарушенных функций клеток печени. Действие гепатопротекторов направлено на возобновление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию разных патологических факторов, на нормализацию функциональной активности органа и стимуляцию процессов его регенерации. Общепризнанными показаниями для применения гепатопротекторов являются алкогольные, неалкогольные стеатогепатиты, медикаментозные, токсические, холестатические поражения печени. У больных с хроническими поражениями печени гепатопротекторы применяют в дополнение к этиотропной терапии, или как поддерживающее антифибротическую терапию в случаях, когда по разным причинам этиотропная терапия невозможна. В последнем случае не существует данных многоцентровых рандомизированных или с использованием плацебо результатов

исследований того или иного гепатопротектора в лечении больных с ХГВ или ХГС. Тем больше интерес представляют многочисленные данные исследований эффективности гепатопротекторов в лечении больных с патологией печени преимущественно вирусной этиологии. Считается, что гепатопротекторы растительного происхождения не имеют доказанного (с точки зрения доказательной медицины) позитивного действия у больных ХГС. Более того, существуют рекомендации по ограничению применения подобных препаратов в лечении больных ГС. Но в то же время существуют и противоположные данные. Показано снижение показателей стеатоза печени у больных ХГС, получавших стандартное противовирусное лечение интерфероном и рибавирином, при использовании L-карнитина, входящего в состав Гепадифа®. Именно наличие значительного стеатоза печени является одним из самых важных предикторов неудачной стандартной противовирусной терапии больных ХГС. Обоснованы рекомендации по уменьшению степени гепатостеатоза для увеличения позитивного эффекта от дальнейшего противовирусного лечения. Следовательно, эта важная проблема лечения больных ХГ преимущественно вирусной этиологии подлежит дальнейшему изучению.

Далеко не всегда возможно назначение эффективного этиотропного лечения больным хронической патологией печени. В таких случаях важную роль все же играют те или иные патогенетические способы лечения. В качестве патогенетических препаратов лечения больных ХГ и ЦП чаще всего используют гепатопротекторы разного фармакологического действия. Согласно многочисленным экспериментальным данным, многие гепатопротекторы, которые широко применяются, имеют противовоспалительные, антиоксидантные и иммуномоделирующие свойства, тормозят процессы прогрессирования фиброза печени. Эти патогенетические средства угнетают перекисное окисление липидов, способствуют стабилизации мембран

гепатоцитов, улучшают энергосбережение и активируют антиоксидантные системы клеток печени, стабилизируют биохимический состав желчи, а также восстанавливают ее образование. Это, в свою очередь, приостанавливает развитие апоптоза и фиброза, способствует регенерации и восстановлению структуры и функции печени. Каждый из гепатопротекторов имеет преимущественно тот или иной из перечисленных фармакологических эффектов. Так же, как тяжело найти «идеального пациента» для лечения хронического поражения печени, тяжело найти «идеальный гепатопротектор» для патогенетической терапии. Основные требования для такого «идеального гепатопротектора» сформулировал R. Presing еще в 1970 году:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие феномена «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных поражающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерное воспаление;
- угнетение фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм препарата при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

К сожалению, на данный момент этим требованиям полностью не соответствует ни один из известных многочисленных препаратов гепатопротекторного действия, хотя арсенал средств патогенетического воздействия почти ежегодно пополняется. Поэтому существует много рекомендаций по комплексному применению нескольких гепатопротекторов одновременно или последовательно. Вместе с тем нет достоверных сведений по усилению положительного влияния на те или иные функции печени комбинированного лечения гепатопротекторами. Поэтому заслуживают внимания отдельные данные по успешному применению гепатопротекторов

комбинированного действия, одновременно положительно влияющих на различные механизмы регенерации гепатоцитов, подавляющих фиброз, апоптоз, улучшающих дезинтоксикационную и другие функции печени.

Одним из таких препаратов комплексного действия является Гепадиф® производства Celltrion (Сеул, Корея). Комплексное гепатопротекторное действие препарата обусловлено его составом. Он содержит карнитина оротат 150 мг, антиоксическую фракцию экстракта печени 12,5 мг, аденина гидрохлорид 2,5 мг, пиридоксина гидрохлорид 25 мг, цианокобаламин 0,125 мг, рибофлавина 0,5 мг. Карнитин предотвращает некроз гепатоцитов, способствует их регенерации и пролиферации, действует как липотропный фактор, стимулируя бета-окисление липидов, синтез АТФ, восстанавливает и стимулирует биосинтез белков и липопротеидов. Антиоксическая фракция экстракта печени является очищенной антиоксической вытяжкой, содержащей комплекс заменимых и незаменимых аминокислот. Она имеет детоксикационное влияние на действие эндогенных и экзогенных токсических факторов, активирует метаболические процессы в печени, усиливает эффект аутодетоксикации гепатоцитов. Пиридоксин цианокобаламин, рибофлавин являются ко-факторами многих ферментов, которые непосредственно участвуют в синтетических процессах в печени, способствуют нормализации обмена белков, жиров, углеводов. Главным компонентом Гепадифа® является карнитин. Карнитин – аминокислота, которая считается условно незаменимой, хотя она в небольшом (но достаточном) количестве синтезируется в организме. Обычная ежедневная потребность организма в L-карнитине (L carnitine) составляет 200-500 мг. При физических нагрузках или стрессах она может возрастать до 1200 мг. Существует два химически подобных вещества: L-карнитин и D-карнитин. D-карнитин является биологически неактивным, токсичным для организма зеркальным от-

ражением L-карнитина. В организме человека синтезируется только L-карнитин. Пищевые добавки и медикаменты, содержащие преимущественно D-карнитин, в последнее время запрещены. L-карнитин необходим для обеспечения энергией метаболизма клеток, процессов всасывания в тонкой кишке, обмена жирных кислот. Карнитин называют «сжигателем жира», потому что он способствует продукции энергии путем распада жиров. Он стимулирует окисление жирных кислот, уменьшая содержание жира в различных органах и тканях. При дефиците карнитина развивается жировая дистрофия печени и других органов. Карнитин широко применяют для уменьшения массы тела и предупреждения ожирения. Он зарекомендовал себя как недопинговое анаболическое средство у спортсменов, способствующее увеличению силы мышц и их массы, облегчающее усвоение белков, витаминов и углеводов, повышающее выносливость. Карнитин участвует в окислении жирных кислот, в их транспорте в митохондриях, способствует снижению содержания холестерина в организме, замедляет образование атеросклеротических бляшек, участвует в синтезе лецитина в печени. Последнее также важно для уменьшения синтеза эндогенного холестерина. Карнитин повышает эффективность антиоксидантов, в том числе витаминов С и Е, а также влияет на уровень некоторых транзиттеров. При недостатке карнитина развивается жировая дистрофия печени, энцефалопатия, астения, мышечная слабость, миокардиодистрофия, иммунодефицит, у детей замедляется рост, повышается чувствительность к действию токсичных веществ. Карнитин и содержащие его препараты назначают при сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях, находящихся на гемодиализе, при некоторых вариантах иммунодефицита как симптоматическое средство, способствующее уменьшению общей слабости. Карнитин показан прежде всего при заболеваниях печени благодаря его способности уменьшать жировую

дистрофию этого органа, снижать чувствительность гепатоцитов к различным токсическим воздействиям (алкоголя, гепатотоксичных лекарств, наркотиков, токсинов грибов). Благодаря этому Гепадиф® может способствовать сохранению детоксикационной функции печени при острой печеночной недостаточности.

В эксперименте получены данные о большей гепатопротекторной эффективности Гепадифа® по сравнению с Гептралом при остром токсическом гепатите. Определено наличие наиболее выраженных гепатопротекторных свойств препарата Гепадиф® в дозе 68 мг/кг, которая соответствует максимальной терапевтической дозе для человека. Общий анализ полученных данных показал, что препарат Гепадиф® проявляет более выраженные гепатопротекторные свойства при внутривенном введении, что связано с биотрансформацией компонентов препарата во время процессов метаболизма, и предусматривает преимущества пероральной лекарственной формы при применении в клинике.

Оротовая кислота также входящая в состав Гепадифа®, является предшественником синтеза пиримидиновых оснований, используемых в организме для синтеза нуклеиновых кислот, способствует синтезу белка при процессах восстановления и регенерации клеток и тканей. У пожилых людей синтез оротовой кислоты в организме снижается, что является одной из причин уменьшения способности к регенерации. Она уменьшает жировую дистрофию печени, сокращая дисбаланс между пуриновыми и пиримидиновыми нуклеотидами. Способствуя синтезу последних в печени, оротовая кислота действует как гепатопротекторное и анаболическое средство. Ее традиционно применяют при заболеваниях печени и желчных путей, острых и хронических интоксикациях, миокардиодистрофии, нарушениях регенерации. Универсальный анаболический эффект оротовой кислоты особенно важен для пожилых людей, у которых, кроме патологии

печени, есть еще и поражения органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Антитоксическая фракция экстракта печени, входящая в состав препарата Гепадиф®, состоит из незаменимых аминокислот: лизина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, валина, а также аланина, аргинина, пролина, серина, гистидина, орнитина, глутаминовых кислоты, глицина. Эти вещества имеют выраженное анти-токсическое и метаболическое действие. Лейцин, изолейцин, валин, глутаминовую кислоту используют для лечения печеночной энцефалопатии. L-аргинин является важным звеном синтеза в печени мочевины, защищает от гипераммониемии. Орнитин участвует в орнитиновом цикле синтеза мочевины из аммиака. Глутаминовая кислота также участвует в обезвреживании аммиака, связывая его с образованием глутамина. Лизин значительно усиливает синтез карнитина. Метионин оказывает выраженное анти-токсическое, липотропное действие, участвует в синтезе белков, является традиционным средством лечения жировой дистрофии печени.

В большинстве проведенных клинических исследований препарат Гепадиф® пациентам назначался внутривенно – 1-2 флакона по 5 мл, разведенных в 300 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней. После этого больные принимали капсулы – по 2 капсулы 3 раза в сутки, независимо от приема пищи, в течение 3-х месяцев. По такой схеме Гепадиф® успешно применяли в хирургической клинике как гепатопротектор и дезинтоксикационное средство в комплексном лечении больных ЦП с портальной гипертензией в дооперационной подготовке и после операции на портальных сосудах для предотвращения кровотечений. На фоне применения Гепадифа® улучшались показатели белковосинтезирующей функции печени, системы свертывания крови, с меньшим количеством осложнений протекал послеоперационный период.

Препарат с успехом применяли в комплексном лечении 22 больных с

диабетическим стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 1 типа. Достоверность результатов обусловлена сравнением по многим объективными критериями с соответствующими показателями у 22 больных с такой же патологией, не получавших Гепадиф®. Предложенный авторами терапевтический комплекс с включением Гепадифа® позволил повысить эффективность лечения сахарного диабета 1 типа: нормализовались показатели обмена углеводов, ПОЛ и АОЗ, показатели свертывания крови и баланса желчных кислот. Клинический эффект применения Гепадифа® у этих больных заключался в отсутствии эпизодов гипогликемии и кетоацидоза, в уменьшении потребности пациентов в инсулине, улучшении общего состояния, а также в уменьшении выраженности и частоты диспепсических явлений по сравнению с группой, не получавшей Гепадиф®.

Как эффективный препарат, уменьшающий негативное воздействие на печень у женщин с гинекологической патологией длительной заместительной терапии эстрогенами, гестагенами и их синтетическими аналогами, кроме других гепатопротекторов, также рекомендуют Гепадиф®. В таких случаях препарат улучшает показатели липидного обмена, белковосинтетической функции печени, уменьшает показатели цитолиза и холестаза. Препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных явлений при длительном применении (до 3-х месяцев).

Эффективность Гепадифа® изучали у 38 больных неалкогольным стеатогепатитом с минимальной биохимической активностью и абдоминальным ишемическим синдромом (АИС), диагноз которого был подтвержден при доплерографии. Гепадиф® назначали по 2 флакона в 400 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно 10 дней, затем – по 2 капсулы 2 раза в день 3 недели. Результаты сравнивали с соответствующими данными у 45 подобных больных, получавших силимарин. Лечение больных неалкогольным стеатогепатитом и АИС Гепадифом® способствовало достоверному сни-

жению показателей общего билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ. Терапия Гепадифом® больных пожилого и старческого возраста с неалкогольным стеатогепатитом на фоне АИС эффективно уменьшала клинические проявления комбинированной патологии. Препарат Гепадиф® имел существенное гиполлипидемическое действие, улучшал показатели липидного спектра крови у пациентов с АИС старше 60 лет. Включение этого препарата в комплексное лечение АИС способствовало улучшению функционального состояния печени: уменьшению выраженности цитолиза и холестаза, оптимизации детоксикационной функции печени, уменьшению проявлений жировой дистрофии печени по данным УЗИ и ультразвуковой гистогграфии. Под влиянием Гепадифа® у 38 больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с АИС удалось достичь достоверного снижения уровня холестерина крови, также существенно уменьшилось содержание триглицеридов. В то же время показатель α -холестерина достоверно увеличился. Содержание ЛПНП и индекс атерогенности у больных, получавших Гепадиф®, достоверно уменьшились. У 45 больных из группы сравнения, получавших силимарин, было достигнуто только достоверное увеличение содержания α -холестерина в крови. Другие показатели липидного обмена у них существенно не изменились. Лечение с использованием Гепадифа® способствовало достоверному снижению показателей общего и прямого билирубина, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, а также уменьшению выраженности ультразвуковых проявлений жирового гепатоза в сравнении с лечением силимарином.

Действие Гепадифа® на биохимические показатели функции печени, показатели цитолиза и холестаза, обмена липидов изучали у 20 больных неалкогольным стеатогепатитом. Препарат назначали по 1 капсуле три раза в день в течение 4 недель. Результаты сравнивали с соответствующими у 22 таких же больных неалкогольным стеатогепатитом, которые в течение этого же време-

ни принимали гептрал по 400 мг три раза в сутки. Анализ результатов лечения показал, что лечение Гепадифом® в указанной дозе положительно влияет на показатели липидного обмена, белковосинтетическую функцию печени, эффективно уменьшает дислипидемию у больных неалкогольным стеатогепатитом, уменьшает выраженность ультразвуковых проявлений жирового гепатоза. Вместе с тем существенных достоверных различий между результатами лечения Гепадифом® и Гептралом в вышеуказанных дозах в течение 4 недель не получено [16].

Как антиоксидант, детоксикационное средство и стимулятор регенерации Гепадиф® успешно применяли в лечении 64 больных тяжелой ожоговой болезнью. Препарат улучшал биохимические показатели, уменьшал проявления интоксикации и способствовал ускорению регенерации тканей. Полученные данные убедительно свидетельствуют о целесообразности включения в комплексное консервативное лечение ожоговой болезни препарата Гепадиф®, который активизировал процесс кооперации и взаимодействия клеток, что положительно влияло на течение этой тяжелой патологии.

Продemonстрировано антифибротическое, антинекротическое и улучшающее гемодинамику печени действие Гепадифа® у 20 больных (в том числе 5 уже с ЦБ) хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии. Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью современных методов математической обработки полученных данных [9]. Применение препарата Гепадиф® в течение 3-х месяцев (10 дней – внутривенно, далее в капсулах) у этих больных приводило к снижению продукции ФНО- α и ИНФ- γ с высокими коэффициентами прямой корреляции с активностью трансаминаз и отсутствием достоверной зависимости от уровней продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 [9]. Эффективность препарата Гепадиф® производства ООО «СП Глобал Фарм» согласно клиническим и лабораторным данным составила 95%. Применение этого препарата в тече-

ние 3-х месяцев имело достоверный антифибротический, противовоспалительный эффекты. Изучение побочных реакций по клиническому течению, частоте, срокам возникновения свидетельствовало в пользу того, что препарат Гепадиф® не имеет токсического и аллергического воздействия. У 19 больных из 20, получавших препарат Гепадиф®, не было замечено побочных эффектов. Лишь в одном случае было появление специфического запаха кожи и мочи, однако не оценивалось пациентом как ограничение в показателях качества жизни. Необходимости в отмене препарата не было.

Кроме больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, действие Гепадифа® изучали и у ограниченного количества больных ХГС. Сравнивали эффективность Гепадифа®, эссенциальных фосфолипидов и силимарина в восстановлении детоксикационной функции печени у больных диффузными хроническими заболеваниями печени. Для достоверности сравнения результатов 93 больных разделили на 3 группы методом простой слепой рандомизации. 31 больной первой группы (6 больных ХГС, 19 – стеатоз печени, 6 – цирроз) получали Гепадиф® внутривенно капельно 10 дней с последующим применением препарата внутрь по 2 капсулы два раза в день в течение 2 месяцев. Эти исследования, проведенные в НМУ им. А.А. Богомольца, показали выраженное влияние препарата Гепадиф® на детоксикационную функцию печени и его преимущества по данным 13С-метацетинового теста по сравнению с эссенциальными фосфолипидами и силимарином. Гепадиф® предупреждал некроз гепатоцитов, восстанавливал функцию деструктивно измененных гепатоцитов, нормализовал энергопродукцию, обмен белков, жиров и углеводов, имел значительное дезинтоксикационное действие [12].

Также Гепадиф® как гепатопротектор применили у небольшого количества больных ХГС (10 человек), которые по разным причинам не получали или не могли получить противовирусной терапии. Больным

назначался Гепадиф® по следующей схеме: по 1 флакону (5 мл) внутривенно капельно в течение 5 дней, затем по 2 капсулы 2 раза в день 2 месяца. Эффективность лечения оценивали по клиническим и лабораторным показателям (активность АЛАТ, содержание общего билирубина и его фракций, общего белка крови и его фракций, показатели тимоловой пробы и коагулограммы). На фоне лечения Гепадифом® у больных отмечено улучшение общего состояния, исчезновение или уменьшение проявлений астеновегетативного и диспепсических синдромов, желтухи, сокращение размеров печени, в том числе и по данным УЗИ. Наблюдалась также положительная динамика лабораторных показателей: нормализация или снижение активности АЛАТ, уровня общего билирубина, повышение сулемовой пробы, протромбинового индекса, содержания фибриногена, альбумина. Полученные предварительные результаты этого исследования позволяют авторам сделать вывод об эффективности препарата Гепадиф® у больных ХГС и дают основание рекомендовать его как альтернативный гепатопротектор для лечения хронических заболеваний печени [7]. Подобные данные были получены и при лечении L-карнитином (основной составляющей Гепадифа®) больных ХГС со значительным стеатозом печени, который мог обусловить неудачное лечение препаратами альфа-интерферона и рибавирина. Известно, что гепатостеатоз в значительной мере обуславливает отсутствие ответа на стандартную противовирусную терапию ХГС и способствует возникновению рецидивов после нее.

Исследование эффективности препарата Гепадиф® проводили у 53 больных различными хроническими патологиями печени. Препарат вводили внутривенно в течение 10 дней 28 больным ЦП, 12 – алкогольным стеатогепатитом, 5 – АИГ и 8 – ХВГ. Существенных побочных явлений или необходимости в отмене препарата не было. По сравнению с соответствующими показателями контрольной группы у больных,

получавших Гепадиф®, отмечено достоверное уменьшение показателей цитолиза, билирубинемии и диспротеинемии. При этом у трети больных ЦП была вирусная этиология заболеваний.

Таким образом, наиболее эффективным может быть применение препарата Гепадиф® у больных неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом, у больных сахарным диабетом (особенно – 2 типа) с диабетогенным стеатогепатитом, у больных с острыми токсическими поражениями печени (алкогольного или медикаментозного генеза), с поражениями печени при ожоговой болезни. У таких больных препарат демонстрирует детоксикационное действие, улучшает показатели белковосинтетической функции печени, нормализует обмен липидов. В исследованных дозировках Гепадиф® показал определенные преимущества по сравнению с эссенциальными фосфолипидами и силимарином у больных алкогольным и неалкогольным стеатозом печени. При этом препарат хорошо переносится и имеет минимальное количество побочных эффектов, как правило, не требующих отмены препарата. Ограниченное количество больных ХГС, получавших лечение Гепадифом®, пока не позволяет сделать вывод о действии препарата в качестве монотерапии при этой патологии. Но он должен найти свое место для уменьшения явлений стеатоза печени у больных ХГС и ХВГ, что может способствовать повышению дальнейшей стандартной противовирусной терапии. Следует осторожно подходить к применению препарата Гепадиф® при отчетливом цитолитическом и аутоиммунном синдромах у больных ХГС или ХВГ, воздерживаться от монотерапии им при аутоиммунном гепатите. У больных ХГС или ХВГ со значительным стеатозом печени, но без проявлений аутоиммунного синдрома, целесообразно предварительное лечение Гепадифом® с целью повышения эффективности противовирусных средств и уменьшения их токсического действия.

Гепадиф®

здоровье Вашей печени

Состав:

капсула

| | |
|--|----------|
| Карнитина оротата | 150 мг |
| Антиоксической фракции экстракта печени | 12,5 мг |
| Аденина гидрохлорида | 2,5 мг |
| Пиридоксина гидрохлорида | 25 мг |
| Цианокобаламина | 0,125 мг |
| Рибофлавина | 0,5 мг |

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- цирроз печени
- жировая дистрофия печени (стеатоз печени)
- алкогольное поражение печени
- лекарственные поражения печени (длительный прием противоопухолевых, противотуберкулезных и других лекарственных средств)
- интоксикации при хронических соматических заболеваниях
- экзогенные отравления
- дезинтоксикационная терапия в хирургии (до и после наркоза)
- острый и хронический гепатиты любой этиологии

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослым внутрь, по 2 капсулы 2-3 раза в день, независимо от приема пищи.

Максимальная разовая доза: 2 капсулы, максимальная суточная доза: 6 капсул.

Детям от 6 до 7 лет – 1 капсула 2 раза в день, детям 7-14 лет по 1-2 капсулы 2-3 раза в день.

Курс лечения составляет не менее 2 месяцев. В зависимости от тяжести заболевания курс лечения повторяется 2-3 раза в год. Рекомендуется начать лечение с парентерального введения Гепадифа® с последующим переходом на пероральный прием препарата.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- аллергические реакции (кожная сыпь, зуд)
- головная боль, головокружение, психическое возбуждение
- тошнота, боли в животе, диарея

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 6 лет

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

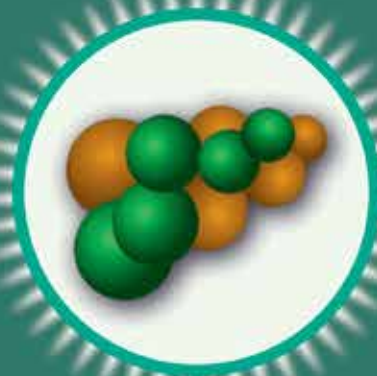
Без рецепта

РК-ЛС-5-№ 005367 от 17.05.11

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ ГОРОДА

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

Разрешение № 3499 от 29.06.2012 до 17.05.2016



ГЕПАДИФ®

- ✓ Лечение острого и хронического вирусного гепатита, цирроза печени, токсического гепатита, включая алкогольный
- ✓ Детоксикация при повреждении гепатоцитов
- ✓ Предотвращение некроза поврежденных гепатоцитов
- ✓ Клеточная регенерация и восстановление функции гепатоцитов



За дополнительной информацией обращаться:



Global Pharm

ТОО «СП Глобал Фарм», Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Джандосова, 184г,
тел.: 232-44-96, 232-44-82.

Гепадиф

Клинико–патофизиологические аспекты гепатопротективной терапии у лиц молодого возраста



Вялов С.С.

Российский университет дружбы народов (РУДН),
г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из актуальных междисциплинарных проблем в медицине. Клинические признаки НАЖБП обычно выявляются на поздних стадиях, что значительно сужает спектр лечебных мероприятий; наиболее ранними признаками являются изменения в лабораторных показателях крови и картине УЗИ [2, 9, 11, 14, 17, 18, 20].

Распространенность неалкогольной жировой инфильтрации печени в различных странах Европы составляет 10-24% в общей популяции населения, 57-74% среди тучных людей и приблизительно 11% у пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови при подозрении на наличие фиброза или цирроза печени [4, 13, 14, 16, 25]. В действительности распространенность НАЖБП может быть еще более высокой среди больных без клинической симптоматики [6, 8, 17, 20, 23, 25].

Выделяются несколько этапов развития НАЖБП: гепатоз (стеатоз), стеатогепатит, фиброз печени и цирроз печени. Стеатоз печени характеризуется накоплением жира в гепатоцитах и звездчатых клетках, которое в дальнейшем приводит к повреждению гепатоцитов [4, 5, 12, 16, 19, 23]. Формирование стеатогеп-

патита сопровождается воспалительно-некротическими изменениями в печени, в основе которых лежат универсальные механизмы, не зависящие от этиологии стеатоза. При неалкогольном стеатогепатите происходят усиление перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов. Образование свободных радикалов приводит к повреждению гепатоцитов, нарушению целостности мембран, накоплению токсинов, стимулирующих синтез коллагена. В результате несоответствия синтеза и секреции триглицеридов, стимулирующих воспалительные реакции, усиления синтеза коллагена развивается фиброз (рис. 1).

Дальнейшее развитие изменений и отсутствие медикаментозной коррекции приводят к прогрессированию заболевания по пути печеночного континуума. При усилении фибротических изменений формируется цирроз

печени и, в случае самого неблагоприятного прогноза, развиваются его осложнения или гепатоцеллюлярная карцинома [1, 10, 14, 18, 19, 21].

Цель лечения заболеваний печени состоит прежде всего в том, чтобы предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Стандартом терапии на сегодня являются **эссенциальные фосфолипиды** – незаменимые средства для развития и функционирования клеток печени. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов обычно представлена фосфатидилхолином, который является основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембранах фосфолипид-зависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени (рис. 2) [3, 15, 22, 27].

В настоящее время разрабатывается также множество новых препаратов для лечения НАЖБП.

Вялов Сергей Сергеевич – кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог-гепатолог, врач общей практики, член Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), член Европейского общества изучения печени (EASL), член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП)

Среди них можно отметить: GS 9450 – пероральный ингибитор каспаз; TRO19622 – ингибитор апоптоза (предположительным механизмом действия препарата является связывание с белками мембраны митохондрий, регулирующих апоптоз); ASP9831 – ингибитор фосфодиэстеразы; CP-945598 – антагонист каннабиноидных рецепторов 1-го типа; рекомбинантный лептин.

Однако до апробации и широкого внедрения в практику таких препаратов должно пройти много клинических исследований, что требует большого количества времени [15, 24, 27]. При этом принимается роль некоторых лекарственных средств, уже имеющих в арсенале практического врача, а также недооценивается возможность проведения комбинированной терапии (рис. 3). Данный аспект весьма важен: одновременное использование при лечении заболеваний печени нескольких действующих веществ с разными механизмами действия позволяет достигать более быстрого и выраженного эффекта по сравнению с монотерапией [21, 26]. Одним из таких примеров может служить комбинация эссенциальных фосфолипидов с метионином.

Метионин – незаменимая аминокислота, которая является источником метильных групп. Особая роль этой аминокислоты в обмене веществ связана с тем, что метильная группа подвижна и может передаваться на другие соединения. Таким образом, метионин уча-

ствует в весьма важных для жизнедеятельности организма процессах переметилирования, деметилирования, декарбоксилирования.

С процессом переметилирования связан биологический синтез креатина (перенос метильной группы на гликоциамин), адреналина и, что немаловажно, холина, являющегося предкурсором ацетилхолина и важнейшим липотропным фактором организма. Повышение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и, соответственно, уменьшению отложения в печени нейтрального жира. Развитие нарушений в жировом обмене печени при белковой недостаточности организма также имеет в своей основе недостаточное поступление содержащегося в белках метионина [4, 16].

Способностью метионина отдавать метильную группу обусловлен его липотропный эффект. Так, при атеросклерозе метионин снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови. Введение метионина вызывает снижение содержания в крови холестерина и рост уровня фосфолипидов. Коэффициент фосфолипиды/холестерин повышается.

Метионин участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений; преобразует действие гормонов, нейромедиаторов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой и фолиевой



Рисунок 1. Печеночный континуум: стеатоз – фиброз – цирроз



Рисунок 2. Эффекты эссенциальных фосфолипидов



Рисунок 3. Механизм действия гепатопротекторов

кислот), ферментов, белков. Метионин также участвует в обезвреживании ксенобиотиков путем метилирования и транссульфирования, являясь предшественником глутатиона – основного клеточного антиоксиданта, обезвреживающего воздействие ряда экзо- и эндотоксинов.

Определенные соединения метионина (метилметионин-сульфоний, или витамин U) обладают выраженным цитопротективным действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, т.е. способствуют заживлению ее язвенных и эрозивных поражений.

Метионин необходим организму для регуляции обмена цианокобаламина. Нарушение образования цистеина из метионина – одна из причин неврологических нарушений при дефиците витамина В₁₂. При возникновении дефицита активно-

го метионина нарушается синтез холина и холинсодержащих фосфолипидов – лецитина и сфингомиелина, которые являются компонентами нервной ткани. Этим обуславливается поражение нервной системы при дефиците витамина B₁₂.

В лечении заболеваний печени большее значение приобретают такие функции метионина, как участие в трех важных метаболических реакциях: транسمетилировании, транссульфировании и аминокпропилировании (синтез полиаминов), – где метионин служит либо донором групп, либо модулятором ферментов. Его активная роль в этих реакциях обусловлена наличием положительного заряда на атоме серы, благодаря чему происходит разрыв сероуглеродных связей.

Метионин является, например, донором метильной группы, участвуя в реакциях *трансметилирования*, таких как биосинтез фосфолипидов – основных строительных блоков клеточной мембраны. Количество фосфолипидов определяет «текучесть» клеточной мембраны. Показано, что «текучесть» клеточной мембраны является важнейшим фактором, влияющим на связанные с мембраной ферментативные процессы [6, 10, 19, 23].

Структура и состав мембран гепатоцитов имеют ключевое значение для регуляции наиболее важных метаболических путей, участвующих в выработке желчи (Chaw La и соавт., 1990). Снижение «текучести» мембраны ведет к уменьшению активности Na/K-АТФазного насоса и нарушению натрийзависимых транспортных систем (имеющих прямое отношение к транспорту желчных кислот). Метионин играет важную роль как в развитии, так и в предотвращении внутрипеченочного холестаза [15, 27].

Важным положительным аспектом влияния метионина является его участие в поддержании на достаточном уровне глутатиона – серосодержащего пептида, защищающего гепатоциты от токсического повреждения свободными радикалами. Наконец, участвуя в реакциях сульфатирования, метионин играет значимую роль в детоксикации ряда метаболитов (таких как токсичные желчные кислоты), переводя их в сульфаты, которые не оказывают повреждающего действия на клетку. Указанные эффекты имеют прямое отношение к



Рисунок 4. Эффекты метионина

защите печени от токсического действия этанола, которое реализуется через ацетальдегид. Оно предотвращается метионином посредством поддержания митохондриального транспорта глутатиона.

Спектр эффектов метионина представлен на рисунке 4.

При одновременном приеме метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга, являясь источниками эндо- и экзогенных фосфолипидов соответственно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный эффект [1, 16, 22, 24]. В связи с этим представляется важным изучение влияния комбинированной терапии метионином и эссенциальными фосфолипидами на течение заболеваний, приводящих к фиброзу и циррозу печени.

Цель исследования

Целью исследования явилась комплексная оценка лечения НАЖБП с использованием эссенциальных фосфолипидов и метионина: оценка гепатопротективных свойств монотерапии по сравнению с комбиниро-

ванной терапией, изучение динамики изменений клинической картины заболевания, лабораторных данных и данных УЗИ.

Материал и методы

В исследование были включены 46 пациентов, страдающих НАЖБП. Длительность наблюдения и лечения составила 3 месяца. В ходе исследования оценивалась динамика клинических проявлений и данных биохимического анализа крови. Контролировались ультразвуковые показатели состояния печени.

Группа контроля включала 21 пациента с НАЖБП, средний возраст больных составлял 32,3 года. Все пациенты контрольной группы на момент включения в исследование и на момент его окончания проходили стандартное обследование, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина, прямого и непрямого билирубина, глюкозы, липидов сыворотки, α₂-микроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1, показателей свертывающей системы крови и

иммунной системы, а также маркеров воспаления. Всем пациентам проводилось УЗИ гепатобилиарной зоны для определения состояния печени и стадии НАЖБП, выполнялась непрямая эластометрия. В группе контроля проводилось лечение эссенциальными фосфолипидами в стандартной дозировке 1800 мг/сут.

Группа лечения включала 25 пациентов с НАЖБП и была сопоставима с контрольной группой по полу, возрасту и исходному состоянию печени больных. Пациентам в этой группе также двукратно проводилось стандартное обследование. Для оценки динамики и темпов изменения показателей трансаминаз их определение выполнялось несколько раз в ходе исследования. В качестве терапии пациенты получали эссенциальные фосфолипиды в стандартной дозировке и метионин в стандартной дозировке 600 мг/сут.

Результаты

Клиническая картина течения НАЖБП оценивалась по следующим признакам: наличие гепато- и спленомегалии; желтушность кожных покровов; иктеричность склер; «печеночные ладони»; наличие телеангиэктазий, периферических отеков, асцита, их выраженность; наличие и интенсивность зуда. Выраженность признаков оценивалась по пятибалльной шкале, в которой 1 балл соответствовал минимальной интенсивности признака, а 5 баллов – максимальной. Оценка клинических признаков проводилась

дважды: при включении в исследование и при его окончании. У большинства пациентов отмечалась положительная динамика клинических показателей: у 68,4% – в группе лечения и 56,1% – в группе контроля.

При оценке гепатомегалии была отмечена положительная динамика в обеих группах, однако в группе лечения она была более выраженной. Данные, полученные при оценке указанных показателей, подтверждались результатами УЗИ гепатобилиарной зоны. Исходный уровень выраженности субиктеричности склер был одинаков в обеих группах, после проводимой терапии наблюдалась положительная динамика как в группе контроля, так и в группе лечения. В обеих группах отмечалась положительная динамика таких симптомов, как отечность и кожный зуд; полученные данные коррелировали с динамикой уровня билирубина и показателями УЗИ.

Уровень печеночных трансаминаз является одним из основных показателей, позволяющих оценить течение и прогноз заболевания. Показатели АЛТ и АСТ в группе лечения уменьшились с 76,8 до 32,4 Ед/л и с 73,7 до 16,4 Ед/л соответственно. Уровень АЛТ снизился на 58,0%, АСТ – на 78,0% (рис. 5).

У всех пациентов на фоне приема фосфолипидов и метионина нормализовалось соотношение АСТ/АЛТ. При анализе темпов снижения показателей АСТ и АЛТ отмечалась большая

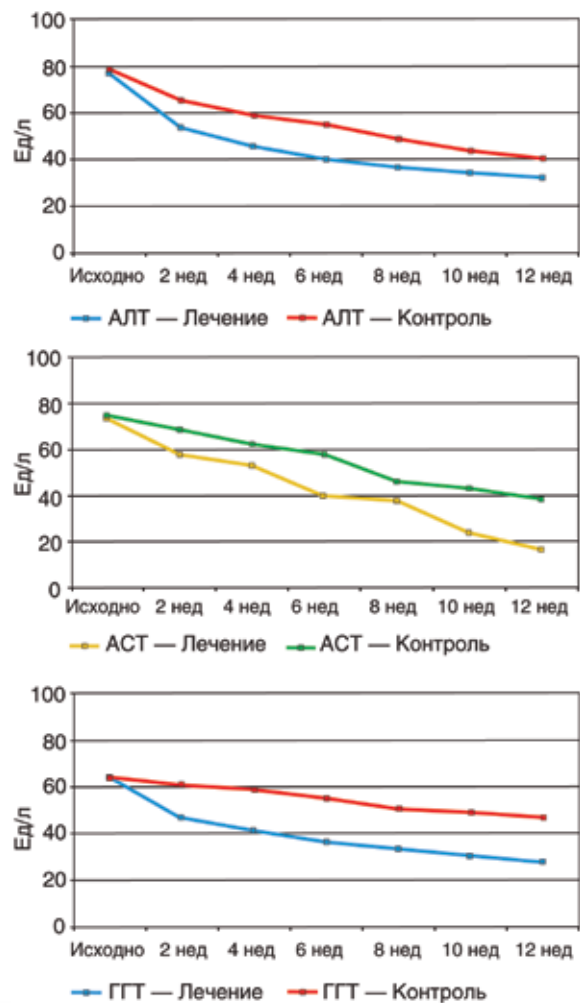


Рисунок 5. Динамика печеночных ферментов в ходе лечения

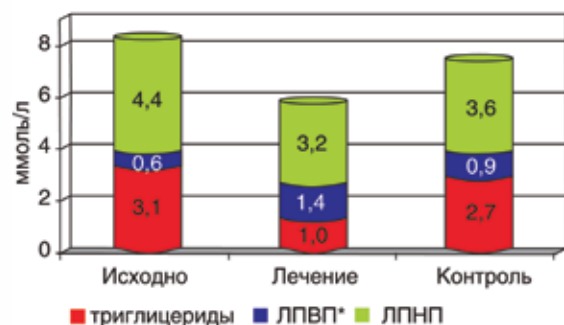


Рисунок 6. Изменения липидного профиля на фоне лечения

* ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

положительная динамика в группе лечения по сравнению с группой контроля. К концу периода наблюдения произошла нормализация показателей печеночных трансаминаз в группе лечения (рис. 5).

Анализ динамики одного из ключевых показателей состояния печени – уровня ГГТ – обнаружил следующую тенденцию. На момент

начала исследования он составлял 64,4 Ед/л в группе лечения и 63,9 Ед/л в группе контроля, причем в контрольной группе отмечалась его более быстрая нормализация по сравнению с группой лечения. Однако спустя месяц темпы снижения уровня ГГТ в контрольной группе замедлились, и к моменту окончания исследования показатель достиг референтных значений, составив 47,1 Ед/л. Группа пациентов, получавших комбинированное лечение, продемонстрировала более медленную динамику, но тем не менее достигла целевых уровней: к моменту окончания исследования показатель ГГТ составил 29,1 Ед/л ($p < 0,05$), в целом за период исследования он снизился на 54,8%.

При оценке уровней ЩФ картина в целом не отличалась от таковой у трансаминаз: происходило их снижение при более выраженной динамике в группе лечения.

Анализ изменений показателей липидного спектра показал более интенсивную динамику в

группе пациентов, получавших комбинированное лечение, по сравнению с контролем. Более интенсивное снижение в группе лечения реализовалось в большей степени за счет атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. В группе контроля снижение уровней липидов сыворотки происходило в большей степени за счет триглицеридов (рис. 6).

Исходно повышенный в обеих группах уровень общего холестерина, составивший в группе контроля 8,1 ммоль/л и в группе лечения 8,0 ммоль/л, к моменту окончания исследования снизился по-разному: в группе контроля – до 7,2 ммоль/л, снижение составило 11%, а в группе лечения – до 5,6 ммоль/л, снижение составило 28,7%; различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$). В группе лечения снижение происходило в основном за счет ЛПНП, уровень которых снизился на 25,4%, что свидетельствует о взаимном потенцировании действия при совместном назначении фосфолипидов и

метионина.

На момент включения в исследование средний уровень общего билирубина составил 21,7 ммоль/л, уровень прямого билирубина – 7,5 ммоль/л. После проведенного курса терапии положительная динамика отмечалась в обеих группах. В группе лечения уровень общего билирубина снизился на 33,3%, в контрольной группе было достигнуто менее интенсивное снижение – на 16,4%. При этом различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$). Подобные тенденции были обнаружены при исследовании прямого билирубина. Анализ уровня содержания глюкозы не выявил значимых изменений. Общий белок сыворотки крови, сниженный изначально, к окончанию наблюдения восстановился до референтных значений в обеих группах (рис. 7).

Оценка функции свертывающей системы проводилась с использованием ключевых показателей: протромбинового индекса? протромбинового времени

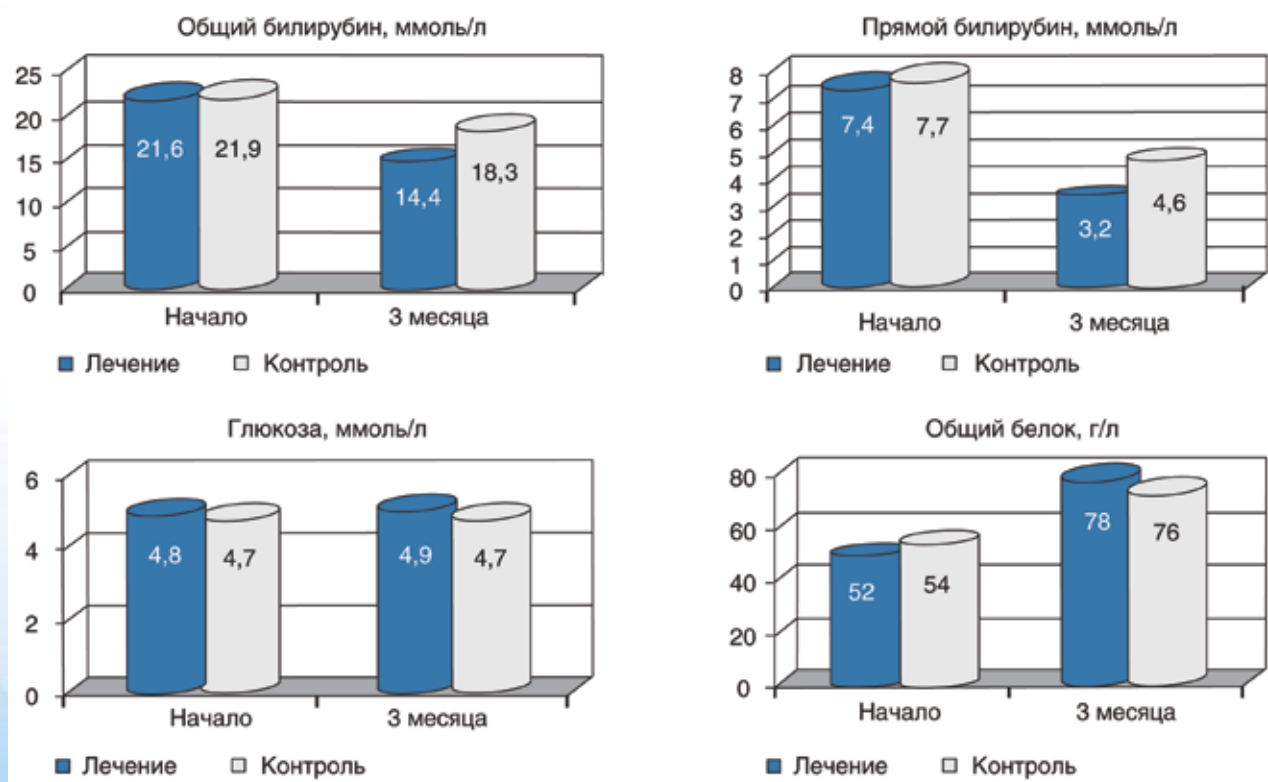


Рисунок 7. Показатели биохимического анализа крови до и после лечения

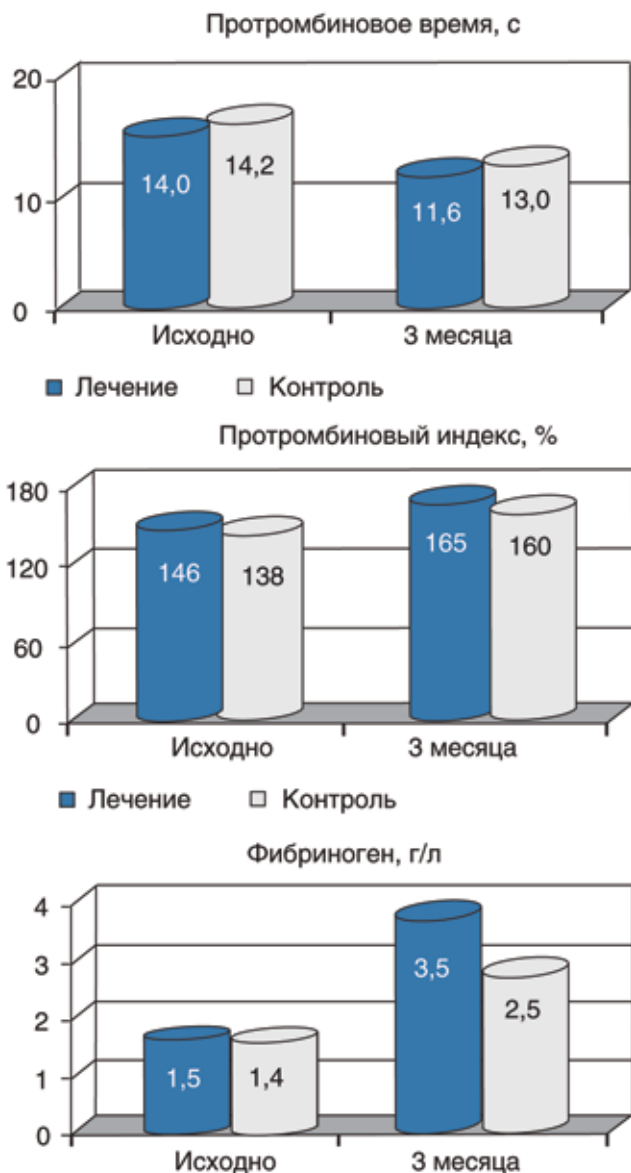


Рисунок 8. Показатели свертывающей системы крови до и после лечения

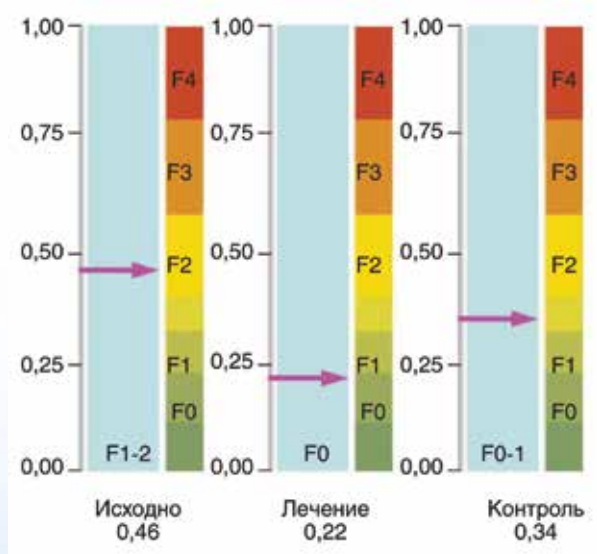


Рисунок 9. Оценка состояния печени — степень фиброза по данным теста «Стеатоскрин»

и концентрации фибриногена. Все показатели имели положительную динамику в обеих группах (рис. 8). Протромбиновый индекс в группе контроля и исследуемой группе повысился на 16% и 13% соответственно ($p < 0,05$). Динамика протромбинового времени не выявила различий между группами, уровень снижения в группе лечения и группе контроля был сопоставим. Более интенсивные изменения уровня фибриногена отмечались в группе пациентов, получавших комбинированное лечение: 2,0 г/л против 1,1 г/л в контрольной группе ($p < 0,05$).

Исходная степень стеатоза печени в группах была сопоставима и составляла около 0,46 по данным теста «Стеатоскрин» ($p < 0,05$). По окончании наблюдения по результатам обследования признаки развития стеатоза печени были менее выражены у пациентов, получавших комбинированную терапию (рис. 9). Это подтверждает большее снижение степени стеатоза печени в группе лечения (0,22) по сравнению с группой контроля (0,34).

Выводы

Результаты исследования показали высокий гепатопротективный эффект комбинированной терапии метионином и эссенциальными фосфолипидами у пациентов молодого возраста с хроническим поражением печени. При включении в комплексную терапию заболеваний печени препаратов с различными механизмами действия, например эссенциальных фосфолипидов и метионина, происходит более быстрая нормализация клинических показателей, отмечаются ранняя положительная динамика показателей цитолитической ферментативной активности и липидного спектра крови, ускорение восстановления структуры печени и положительное влияние на прогрессирование фиброза печени.

Заключение

Применение метионина в комплексе с эссенциальными фосфолипидами при терапии неалкогольной жировой болезни печени приводит к суммации терапевтического эффекта. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении признаков фиброза печени. Представляется целесообразным комбинирование эссенциальных фосфолипидов с метионином при лечении заболеваний печени.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Доктор. Ру», 5 (64), 2011, с. 42-48

Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды



Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т.
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

«Пандемия XXI века» – такое определение дали эксперты ВОЗ метаболическому синдрому (МС). С грустью можно представить, что в будущем нашу планету будут населять тучные люди с высоким артериальным давлением, сахарным диабетом (СД) и гиперлипидемией. Интерес к проблеме МС определяется большим числом таких пациентов, в общей популяции распространенность МС достигает 14–24%, а в отдельных странах, таких как США, около 30–35% населения имеют проявления МС. Угрожает МС не только старшему поколению, но и детям. Уже сейчас МС выявляется у 16% лиц в возрасте от 6 до 19 лет. Столь тревожная тенденция ведет к усилению эпидемии МС среди взрослого населения и создает все большую угрозу здоровью будущих поколений [1].

Согласно IDF-критериям (2005) МС диагностируется у пациентов с абдоминальным ожирением (АО), при котором окружность талии (ОТ) мужчин составляет более 94 см, женщин – более 88 см, и при наличии двух из четырех признаков: липопротеины высокой плотности (ЛПВП) <0,9 ммоль/л для мужчин, <1,1 ммоль/л для женщин; гипергликемия натощак >5,6 ммоль/л; АД >130/85 мм рт. ст.; гипертриглицеридемия >1,7 ммоль/л.

Факт влияния МС на развитие СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнения. И до недавнего времени диагностика и лечение МС были прерогативой кардиологов и эндокринологов. Однако возрастающий интерес к проблемам МС со стороны различных исследователей расширил понятие МС и область его изучения.

Одним из ассоциированных с МС заболеваний является неалко-

гольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

НАЖБП – заболевание печени с гистологическими признаками алкогольной болезни печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [2].

НАЖБП характеризуется высокой распространенностью, она выявляется у 15–30% населения западноевропейских стран и США и у 15% населения стран Азии [3, 4].

Распространенность одной из форм НАЖБП – НАСГ ниже, чем НАЖБП в целом, что связано с относительно небольшим количеством исследований, включавших биопсию печени и гистологическую оценку наличия НАСГ. Согласно доступным данным, в общей популяции НАСГ встречается у 2–3%.

В то же время у 20–30% населения индустриально развитых

стран диагностируется МС, что практически соответствует распространенности НАЖБП. Можно сделать вывод, что у лиц с МС и АО в большинстве случаев выявляется НАЖБП. Подтверждением тому служат данные исследований, включавших пациентов с выраженным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м²), подвергшихся бариатрической хирургии. НАЖБП выявлялась у 91% лиц с морбидным ожирением, НАСГ – у 37% [5]. При наличии составляющей МС – СД 2-го типа – НАЖБП выявляется у 63–70% [6].

По нашим данным, НАЖБП в 100% встречается у пациентов с АО и МС (по критериям IDF, 2005), НАСГ – у 41,7%. Это позволяет рассматривать НАЖБП как обязательный компонент МС и доказывает целесообразность ее включения в критерии диагностики МС [7].

Наличие НАЖБП при МС об-

условлено единым патогенезом, главными «героями» которого являются висцеральное (или абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность (ИР).

Абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество различных медиаторов (свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор альфа (TNF-альфа), фактор роста B1 (TGF B1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкин 6 и др.). В частности, TNF-альфа активирует ингибитор каппа киназы бета (IKK-бета) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие TNF-альфа на инсулиновый рецептор 1-го типа (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании. Фосфорилирование данного инсулинового рецептора в гепатоцитах уменьшает его сродство к инсулину, тем самым потенцируя ИР. Параллельно снижается количество специального транспортного белка GLUT4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что проявляется в нарастании гипергликемии.

Висцеральная жировая ткань обладает особыми свойствами, она высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилипидическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань богаче кровоснабжается и иннервируется. Из висцеральной жировой ткани СЖК секретируются непосредственно в воротную вену. Избыток СЖК блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию ИР на уровне печени.

Кроме того, при МС и НАЖБП развитие дислипидемии также закреплено на уровне печени. Высокие концентрации СЖК стимулируют липогенез в клетках печени с чрезмерным образованием триглицеридов (ТГ) и синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В результате формируется атерогенная дис-

липидемия с повышением уровня ТГ, мелких плотных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением антиатерогенных ЛПВП [8].

НАСГ отражает развитие некровоспалительной реакции на фоне крупнокапельного стеатоза печени. Поскольку морфологические признаки болезни аналогичны таковым при алкогольном гепатите, всегда необходимо исключать избыточный прием алкоголя. При описании НАСГ используют ряд синонимов: стеатогепатит, псевдоалкогольная болезнь печени, гепатит диабетиков и т.д. Множество исследований посвящено изучению патогенетических механизмов НАСГ.

Развитие НАСГ можно объяснить следующими механизмами. Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены ТГ, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Накопление жиров в печени может быть следствием избыточного поступления СЖК в печень или усиленного их синтеза самой печенью из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются: а) глицерин, образующийся при гидролизе липидов; б) глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запуская реакцию синтеза ТГ. Таким образом, продукция ТГ в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы [9]. Если образование ТГ превалирует над синтезом липопротеинов и секрецией последних из гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление жира в гепатоците, что ведет к усилению процессов свободнорадикального окисления липидов с накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитием некрозов печеночных клеток [10, 11]. В свою очередь, накопление продуктов ПОЛ участвует в метаболизме оксида азота, а именно избыточном

его потреблении, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию, способствует прогрессированию артериальной гипертензии, развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Клинические проявления НАЖБП достаточно скудны. Обычными причинами обращения к врачу являются артериальная гипертензия, СД, ишемическая болезнь сердца, холелитиаз.

Согласно собственному исследованию, пациенты с НАЖБП не предъявляют каких-либо специфических жалоб, и, в большинстве случаев, поражение печени было выявлено случайно по поводу других проявлений МС. В 16% случаев НАСГ у больных с МС сочетался с СД 2-го типа, в 51,7% – с атерогенной дислипидемией (одновременным повышением ТГ, ЛПНП и снижением ЛПВП). Средние показатели НОМА-IR составили $6,6 \pm 4,1$ Ме, инсулина – $23,1 \pm 12,7$ МкМЕ/мл, С-пептида – 1632 ± 494 пмоль/л и были недостоверно выше у больных МС с НАСГ, чем у больных МС без НАСГ.

Развитие НАСГ у больных МС зависит от выраженности ИР. По результатам проведенного нами корреляционного анализа выявляются статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между степенью ИР (НОМА-тест), уровнем инсулина, С-пептида и биохимическими маркерами НАСГ (аспартатами-нотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)) ($r=0,26-0,42$, $p<0,05$, критерий Пирсона).

В 92% случаев у нашей группы больных МС с НАСГ повышался уровень АСТ и АЛТ. Уровень АЛТ колебался от 31 до 163 ед/л, АСТ от 44 до 214 ед/л, причем преобладало повышение уровня АСТ. У 80% больных МС с НАСГ отмечалось умеренное повышение АСТ и/или АЛТ (не более чем в три раза от верхней границы нормы), у 20% уровень АСТ и/или АЛТ повышался значительно (более чем в три раза) [12].

Наиболее распространенным, удобным в клинической практике

методом диагностики жировой дистрофии печени является ультразвуковое исследование, при котором признаки стеатоза подтверждаются выявлением гиперэхогенности паренхимы печени.

Диагноз НАСГ верифицируется при морфологическом исследовании. Морфологическая картина НАСГ очень похожа на таковую при алкогольном поражении печени. В целом можно говорить о меньшей выраженности морфологических изменений при НАСГ, нежели при алкогольном поражении печени. Характерны жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный) и дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центроlobулярные некрозы, отложение железа; при электронной микроскопии определяется пролиферация пероксисом. При НАСГ жировые включения откладываются в гепатоцитах, что приводит к увеличению их объема и появлению в цитоплазме и клетках Купфера гранул, представляющих собой лизосомальные депозиты фосфолипидов [13].

В чем же опасность НАЖБП? Кратковременный прогноз при выявлении НАЖБП относительно благоприятный. Однако при длительном течении, прогрессировании АО и МС ситуация меняется. МС усугубляет течение НАСГ. Ряд работ продемонстрировал, что практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию фиброза печени. Клинические предикторы развития фиброза и цирроза печени при НАСГ следующие: возраст >45 лет; ИМТ >31,1 кг/м² (мужчины) и >32,3 кг/м² (женщины); СД 2-го типа; АГ; повышение уровня С-пептида; АСТ/АЛТ >1; АЛТ >2 ВГН; гипертриглицеридемия >1,7 ммоль/л [14, 15, 16]. Другие исследования свидетельствуют, что увеличение массы тела и

фиброз портальных трактов по данным биопсии печени служат значимыми предикторами неблагоприятного течения НАЖБП с развитием цирроза печени [17].

При естественном течении НАЖБП среди пациентов с простым стеатозом у 12-40% возникает НАСГ через 8-13 лет. В свою очередь, у 15% больных НАСГ развивается цирроз печени и печеночная недостаточность. У 7% больных циррозом печени в течение 10 лет развивается гепатоцеллюлярная карцинома [18].

Одним из перспективных направлений лечения НАСГ является преодоление ИР путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров.

Достижение идеальной массы тела у больных с МС в большинстве случаев – нереальная цель, но уменьшение массы тела на 10-15% от исходной уже дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. Так, при снижении массы на 10 кг отмечается снижение общей смертности на 20%; снижение смертности от диабета на 30%; снижение систолического и диастолического АД на 10 мм рт. ст.; снижение гипергликемии натощак у 50% больных; увеличение ЛПВП на 8%; снижение ТГ на 30% [19].

В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике в настоящее время применяется препарат из группы бигуанидов – метформин. В клинических исследованиях показана его эффективность как в уменьшении ИР, так и в непосредственном лечении НАСГ [20].

Многим больным с МС требуется коррекция атерогенной дислипидемии и параллельная терапия НАСГ. С целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений назначение липидснижающих средств статинов обосновано у таких больных. Оправданной терапией в этом случае может быть комбинация

статинов с препаратами, улучшающими функцию печени.

Как самостоятельное направление может рассматриваться применение при НАСГ «эссенциальных» фосфолипидов (ЭФ), эффективность которых показана в различных исследованиях [21].

Учитывая лежащие в основе МС и НАЖБП ИР и гиперинсулинемию, патогенетически обоснованной может быть попытка воздействия на функциональную активность биомембран. Биомембраны клеток организма представляют собой сложную структуру, состоящую из двух слоев фосфолипидов и расположенного между ними слоя белков. При этом жирно-кислотный состав биомембран, а именно соотношение в нем фосфолипидов и холестерина, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, до определенной степени определяет функциональную активность встроенных в плазматическую мембрану белков (рецепторов) [21].

Препараты ЭФ обладают способностью конкурентно замещать эндогенный фосфолипид фосфатидилхолин клеточных мембран. Помимо мембраностабилизирующего эффекта, препараты ЭФ (Эссенциале форте Н) повышают энзиматическую активность и текучесть биологических мембран, что приводит к нормализации их проницаемости и улучшению обменных процессов.

Нормализующее влияние ЭФ на состав клеточных мембран проявляется снижением вязкости мембран, улучшением функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличением активности липопротеинлипазы, повышающей внутрисосудистое расщепление хиломикрон и ЛПОНП, и, наконец, увеличением активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, участвующей в эстерификации холестерина в составе ЛПВП. Данные свойства обосновывают применение пре-

Эссенциале® форте Н

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ



Показания к применению

Устранение отсутствия аппетита, ощущения тяжести в правом подреберье в результате токсического повреждения печени, несбалансированного питания, при острых и хронических гепатитах, включая алкогольную болезнь печени, лекарственные поражения печени, токсические гепатиты и стеатоз печени (жировая дистрофия печени).

Способ применения и дозы

Эссенциале форте Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг).

Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов).

Суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов).

Эссенциале форте Н нужно принимать,

не разжевывая, вместе с пищей, запивая обильным количеством воды (например, стаканом воды).

Продолжительность приема не ограничена.

Побочные действия

Иногда

- боли в желудке, легкое послабление стула

Редко

- диарея

Очень редко

- аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы

Частота неизвестна

- зуд

Прием Эссенциале форте Н должен быть прекращен в случае возникновения вы-

шеперечисленных побочных эффектов, особенно, в случае повышенной чувствительности. Пациент должен обратиться к врачу, который оценит серьезность симптома и примет адекватные меры для его устранения.

Противопоказания

Больные с известной чувствительностью к фосфатидилхолину и/или к любому компоненту препарата

Особые указания

Применение в педиатрии

Так как специальные исследования Эссенциале форте Н не проводились, данный препарат нельзя применять у детей младше 12 лет.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

РК-ЛС-5-№016211 от 10.06.2010 г.
Разрешение №3585 от 17.09.2012 г.

SANOFI

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Куняева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

парата Эссенциале форте Н при МС, особенно при его сочетании с НАЖБП [21].

Дозы и продолжительность лечения Эссенциале форте Н индивидуальны и зависят от выраженности клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Рекомендуются курсовое лечение по 3 мес (3-4 раза в год) или длительное (в течение 6-12 мес).

Таким образом, на сегодняшний день МС вышел за рамки сердечно-сосудистой патологии.

НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний, ассоциированных с МС. Зачастую стеатоз печени и НАСГ протекают без клинических проявлений, при этом НАСГ может прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночной недостаточности и даже к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию фиброза и цирроза печени. Лече-

ние НАСГ при МС необходимо и должно включать в себя снижение массы тела, использование инсулиносенситайзеров. При терапии НАСГ отдавать предпочтение следует лекарственным средствам, улучшающим функцию печени и воздействующим на патогенетические механизмы формирования НАСГ при МС. В этом отношении перспективным служит назначение препаратов, содержащих «эссенциальные» фосфолипиды (Эссенциале форте Н).

Список литературы

1. Ford E. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U. S. // *Diabetes Care* November. 2005; 28, № 11: 2745-2749.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук-во для врачей/под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: Издательский дом «М-Вести», 2005. 536 с.
3. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology*. 2005; 42: 44-52.
4. Nomura H., Kashiwaqi S., Hayashi J., Kajiyama W., Tani S., Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan // *Jpn J Med*. 1988; 27: 142-149.
5. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery // *J Hepatol*. 2006; 45: 600-606.
6. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2007; 30: 1212-1218.
7. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (приложение 29). 2007. Т. 1. № 17. С. 65.
8. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача*. 2008. № 3. С. 71-74.
9. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол*. 2003. № 3. С. 2-7.
10. Mensenkamp A. R., Havekes L. M., Romijn F. et al. Hepatic steatosis and very low density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E // *J Hepatology*. 2001; 35 (6): 816-823.
11. Burt A. D., Mutton A., Day C. P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin Diagn Pathol*. 1998; 15: 246-258.
12. Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома // *Дис. ... канд. мед. наук*. М., 2007. 161 с.
13. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Павлов Ч. С., Бакулин И. Г., Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме // *Consilium medicum* (приложение Гастроэнтерология). 2007. № 2. С. 18-21.
14. Angulo P., Keach J. C., Batts K. P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 1999, Dec; 30 (6): 1356-1362.
15. Dixon J. B., Bhathal P. S., O'Brien P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 91-100.
16. Ratzliff V., Giral P., Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients // *Gastroenterology*. 2000; 118 (1): 1117-1123.
17. Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*. 2006; 44: 865-873.
18. De Alwis N. M., Day C. P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // *J Hepatol*. 2008; 48 (suppl 1), 104-112.
19. Задонченко В. С., Адашева Т. В., Демичева О. Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // *Consilium medicum*. 2004; 6 (9).
20. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*. 2001. № 358. P 893-894.
21. Драпкина О. М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // *Consilium medicum* (приложение Гастроэнтерология). 2009. № 2. С. 3-5.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 2/2010 www.lvrach.ru

Поражение пищеварительного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани



Крюк М.А., Голубова О.А., Колкина В.Я., Кабанец Н.С., Фоменко П.Г.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк

Системные заболевания соединительной ткани (диффузные заболевания соединительной ткани) – группа заболеваний, характеризующихся системным типом воспаления различных органов и систем, сочетающимся с развитием аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, а также избыточным фиброобразованием.

Группа системных заболеваний соединительной ткани включает в себя следующие заболевания: системная красная волчанка, системная склеродермия (ССД), диффузный фасциит, дерматомиозит (полимиозит) идиопатический, болезнь (синдром) Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), ревматическая полимиалгия, рецидивирующий полихондрит, рецидивирующий панникулит (болезнь Вебера-Крисчена). Кроме того, в настоящее время к этой группе заболеваний относят болезнь Бехчета, первичный антифосфолипидный синдром, а также системные васкулиты.

Системные заболевания соединительной ткани объединены между собой основным субстратом (соединительной тканью) и сходным патогенезом, в основе которого лежат глубокие нарушения иммунного гомеостаза, выражающиеся в развитии аутоиммунных процессов, то есть реакций иммунной системы, сопровождающихся появлением антител или сенсибилизированных лимфоцитов, направленных против антигенов собственного организма (аутоантигенов).

Остановимся подробнее на некоторых наиболее значимых системных заболеваниях соединительной ткани.

Системная красная волчанка (СКВ)

Системная красная волчанка – это хроническое прогрессирующее полисиндромное заболевание преимущественно молодых женщин и девушек (соотношение больных женщин и мужчин 10:1), которое развивается на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных механизмов и ведет к неконтролируемому синтезу антител к собственным тканям организма с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления.

По своей сути СКВ является хроническим системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани и сосудов, характеризующимся множественными поражениями различной локализации. При этом висцеральные поражения определяют течение и прогноз заболевания.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возможно на всем протяжении болезни, но редко вы-

ходит на первый план в клинической картине, хотя различные изменения со стороны органов пищеварения часто наблюдаются у больных СКВ. При этом необходимо отличать симптоматику, обусловленную непосредственно волчаночным поражением ЖКТ, от симптоматики, обусловленной сопутствующими заболеваниями или побочными эффектами лекарственных препаратов. Больных беспокоят тошнота, рвота, отсутствие аппетита. Поражение пищевода проявляется его дилатацией, эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки. Нередко обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поражение сосудов брыжейки приводит к сильным болям в животе, преимущественно вокруг пупка (абдоминальный криз), ригидности мышц брюшного пресса.

Ниже представлены структура и краткая характеристика волчаночного поражения ЖКТ:

- Поражение слизистой рта (и носа) наблюдается в 7-40% случаев.
- Фарингит наблюдается часто.
- Дисфагия представлена у 1-6% больных; часто ассоциируется

с феноменом Рейно.

- Анорексия и/или тошнота, и/или рвота, и/или диарея имеют место приблизительно в 1/3 случаев при активной СКВ.
- Частота пептических язв неизвестна. Очевидно, их развитие нередко обусловлено побочными эффектами медикаментозной терапии.
- Асцит выявляется в 8-11% случаев. Его наличие может быть обусловлено нефротическим синдромом, циррозом печени или сердечной недостаточностью (при этом отсутствует болевой синдром, а асцитическая жидкость представляет трансудат), а также перитонитом (при этом имеет место болевой синдром, а асцитическая жидкость представляет собой эксудат).
- Частота панкреатита составляет 0,5-8%. Его развитие обычно ассоциируется с активностью заболевания и/или с васкулитом поджелудочной железы. Небольшое повышение уровней панкреатических энзимов, наблюдаемое у больных СКВ, может иметь место без панкреатита (в отличие от волчаночного панкреатита, которому присущи высокие уровни ферментов).
- Абдоминальный болевой синдром и «острый» живот встречаются у 8-37% больных СКВ.
- Протеин-теряющая энтеропатия и синдром мальабсорбции наблюдаются редко.
- Мезентериальный васкулит (МВ) и васкулит тонкого кишечника (ВТК) относят к опасным для жизни проявлениям СКВ, они ассоциируются с ее высокой активностью. Клинические проявления МВ и ВТК наблюдаются примерно у 2% больных, а летальность при их развитии превышает 50%.

Системная склеродермия

Системная склеродермия – это редкое заболевание соединительной ткани, наиболее характерным проявлением которого является уплотнение или фиброз кожи. Заболевание

отличается полиморфизмом как в отношении вовлечения внутренних органов, так и по течению и тяжести клинических проявлений. Нозологическая специфика ССД определяется процессами усиленного коллагено- и фиброобразования. При ССД наблюдается разрастание фиброзно-измененной соединительной ткани с замещением ею атрофированной гладкой мускулатуры подслизистой основы и мышечной оболочки пищевода, двенадцатиперстной кишки, желудка, кишечника, с гиперплазией клеток эпителия слизистой оболочки и изменениями в сосудах (клеточной инфильтрацией, утолщением сосудистой стенки, вплоть до облитерации просвета сосудов). Обе формы ССД обычно протекают с поражением ЖКТ. Хотя длительных наблюдений за прогрессированием анатомических изменений ЖКТ не проводилось, можно с определенной вероятностью воспроизвести цепочку патологических процессов, которые приводят к дисфункции ЖКТ. Первый этап – нарушение нервной регуляции вследствие поражения артериол *vasa nervorum*, что приводит к нарушению моторики. Второй этап – атрофия гладких мышц. И третий – фиброз мышц.

Более чем у половины больных отмечаются симптомы поражения пищевода. Наиболее частой жалобой больных является дисфагия, возникающая в начале заболевания при приеме сухой и твердой пищи и в горизонтальном положении. В дальнейшем дисфагия усиливается и возникает у больных со II и III стадией заболевания при приеме не только твердой, но и полужидкой пищи и даже воды. Частыми симптомами являются также ощущение кома, постороннего тела за грудиной. Дисфагия (особенно при глотании твердой пищи) может возникать в отсутствие других симптомов поражения пищевода. Следующая группа жалоб связана с развитием недостаточности кардиального сфинктера – это срыгивание и отрыжка. Недостаточность кардии сопровождается рефлюксом желудочного содержимого в пищевод, что ведет к развитию эзофагита. Клиническими проявлениями эзофагита являются изжога, боли за грудиной.

При длительно существующем и нелеченном эзофагите у больных может развиваться пептическая язва пищевода и в дальнейшем сформироваться пептическая стриктура. При этом резко меняется клиническая картина: уменьшается или даже исчезает изжога, дисфагия возникает в любом положении больного, при приеме любой пищи, носит прогрессирующий характер, вплоть до невозможности проглотить любую пищу и даже воду, после еды появляются давящие, распирающие боли за грудиной, сопровождающиеся рвотой. Больные резко теряют массу тела. Наиболее частыми осложнениями со стороны пищевода являются рефлюкс-эзофагит, пептические язвы и стриктуры пищевода. Кроме того, рефлюкс-эзофагит может стать причиной цилиндроклеточной метаплазии эпителия пищевода, однако аденокарцинома при этом развивается редко. Пищеводная манометрия и рентгенокимография позволяют выявить снижение амплитуды или полное отсутствие перистальтики в средней и нижней третях пищевода. Нарушение моторики пищевода наблюдается даже у больных, страдающих только синдромом Рейно. Расширение и атония нижних отделов пищевода и рефлюкс-эзофагит обычно возникают на поздних стадиях болезни.

Поражение желудка при ССД рентгенологически проявляется его расширением, атонией и замедленным опорожнением.

Проведение эндоскопического исследования у больных ССД связано с рядом трудностей, в частности с ограничением открывания рта, поражением височно-нижнечелюстных суставов, а также с опасностью повреждения атрофированной пищеводной стенки. Поэтому основными показаниями для проведения эндоскопического исследования у больных ССД являются: наличие жалоб, указывающих на поражение пищевода и желудка при отсутствии рентгенологических изменений, объясняющих их, и выявленная при рентгенологическом исследовании патология пищевода и желудка (язвы, подозрение на рак), требующая дообследования с помощью эндоскопии. Снижение моторики тонкой кишки

проявляется метеоризмом и болями в околопупочной области, иногда настолько сильными, что больному устанавливают диагноз механической или паралитической кишечной непроходимости.

При рентгенконтрастном исследовании выявляют расширение нисходящей и горизонтальной частей двенадцатиперстной и тощей кишок, сглаживание круговых складок и замедление пассажа бариевой взвеси. У некоторых больных ССД развивается кистозный пневматоз кишечника, при этом на рентгенограммах в стенке тонкой кишки видны округлые или линейные просветления. При разрыве кист может развиваться пневмоперитонеум без признаков перитонита.

Поражения толстой кишки могут проявляться хроническим запором, каловым завалом и даже кишечной непроходимостью. Атония какого-либо участка кишки может привести к инвагинации. При рентгенконтрастном исследовании толстой кишки иногда выявляют ее расширение и атонию, также обнаруживаются дивертикулообразные выпячивания на широком основании (дивертикулы с «открытым ртом»). Необходимо иметь в виду, что исследования с барием относительно противопоказаны больным ССД, у которых ослаблена моторика кишечника, поскольку существует риск развития у них кишечной непроходимости.

Снижение тонуса внутреннего сфинктера заднего прохода может приводить к недержанию кала и изредка – к выпадению прямой кишки.

Поскольку наряду с кишечником в патологический процесс нередко вовлекаются другие органы пищеварительной системы, возможно появление «гастритических», «холециститоподобных», «панкреатических» жалоб и клинических проявлений.

Телеангиэктазии слизистой желудка или кишечника могут стать источником желудочно-кишечного кровотечения.

При ССД возможно развитие синдрома нарушенного всасывания, который проявляется похуданием, диареей и анемией. Причинами его могут быть избыточный бактериальный рост в атоничной кишке или фиброз и обструкция лимфатических сосудов.

При увеличении степени мальабсорбции появляются симптомы гиповитаминоза или электролитные нарушения.

Дерматомиозит

Дерматомиозит (син. болезнь Вагнера, болезнь Вагнера-Унферрихта-Хеппа) – тяжелое прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением ее двигательной функции, поражением кожных покровов в виде эритемы и отека, с изменениями сосудов микроциркуляторного русла с поражением внутренних органов, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией. У 25-30% больных кожный синдром отсутствует. В этом случае говорят о полимиозите. Дерматомиозит считается редким заболеванием. Чаще болеют женщины.

Поражение ЖКТ встречается главным образом при ювенильном дерматомиозите и проявляется болями в животе, анорексией, признаками гастроэнтерита, желудочно-кишечными кровотечениями и перфорацией. Основной причиной поражения ЖКТ при дерматомиозите является распространенное поражение сосудов с развитием нарушения питания слизистой оболочки, нервной проводимости и поражением гладкой мускулатуры.

Всем больным дерматомиозитом-полимиозитом показано рентгенологическое и эндоскопическое исследование пищевода. При электромиографическом исследовании регистрируются характерные изменения: спонтанные фибрилляции, низкоамплитудные полифазные потенциалы малой продолжительности, серии повторных высокочастотных разрядов. Обнаружение таких изменений позволяет отличить полимиозит от мышечной слабости, обусловленной поражением периферических мотонейронов.

Гистологическое исследование мышечного биоптата при полимиозите выявляет признаки некротизирующего воспалительного процесса. Наблюдаются распад волокон соединительной ткани, набухание эндотелия и удвоение базальной мембраны, некроз мышечных волокон и вос-

палительные лимфогистиоцитарные инфильтраты в перимизии и периваскулярно. Отмечаются утолщение мышечных волокон, утрата ими поперечной исчерченности, фрагментация, вакуолярная дистрофия вплоть до некроза, фагоцитоз продуктов деструкции. Изменения в мышцах носят очаговый характер, поэтому необходимо исследовать серии срезов.

Развитие паранеопластического дерматомиозита-полимиозита приблизительно в 60% случаев на несколько месяцев или даже на 1-3 года предшествует появлению клинических признаков онкологического процесса.

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена – это симптомокомплекс, который характеризуется сочетанием признаков поражения некоторых экзокринных желез (выделяющих секрет на поверхность тела или в его полости – слюнных, слезных, потовых, влагалищных и т.д.) с рядом аутоиммунных заболеваний (они характеризуются реакцией на собственные ткани организма больного). Шегрен впервые подробно изучил и описал симптомокомплекс, который включал сухой кератоконъюнктивит (воспалительное заболевание, при котором одновременно поражаются роговица и конъюнктива глаза), ксеростомию (сухость во рту из-за поражения слюнных желез) и ревматоидный артрит. В дальнейшем были описаны и другие сочетания симптомов, например, поражения слезных, слюнных и других желез в комбинации с такими системными заболеваниями соединительной ткани, как склеродермия и системная красная волчанка и т.д.

Болезнь Шегрена – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется сухостью слизистых оболочек, обусловленной распространенным поражением желез и вовлечением в процесс мышц, желудочно-кишечного тракта, легких и некоторых других органов. При этом в отличие от синдрома Шегрена у больных не выявляется каких-либо самостоятельных аутоиммунных заболеваний.

Органы пищеварения поражаются примерно у 1/3 больных. Наиболее выраженными симптомами

поражения проксимальных отделов ЖКТ являются дисфагия, связанная с ксеростомией, гипокинезией пищевода, а также другие диспептические проявления. Развиваются атрофические изменения со стороны слизистых оболочек пищевода, желудка (атрофический гастрит, часто с гипо- и ахлоргидрией), что проявляется чувством тяжести и дискомфорта в эпигастральной области, тошнотой, отрыжкой. Выраженность клиничко-морфологических изменений пищевода и желудка коррелирует с тяжестью поражения слюнных желез. Патология желчевыделительной системы наблюдается у большинства больных: беспокоит чувство тяжести, боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота. У 25% больных при биопсии обнаруживается хронический антральный гастрит и гастрит тела желудка с явлениями умеренной атрофии и воспаления, у 37% выявляется *H. pylori*.

Генез нарушений тонуса и перистальтики пищевода при болезни Шегрена может быть обусловлен многими факторами. Наряду с ксеростомией и поражением желез пищевода несомненную роль играет наличие у этих больных синдрома миопатии, морфологической основой которого являются периваскулярная инфильтрация, миозиты. При гистологическом исследовании выявляются дистрофические изменения в выстилающем пищевод многослойном плоском эпителии. В слизистой оболочке и подслизистой основе обнаруживается диффузная макрофагальная инфильтрация с очаговыми скоплениями лимфоидных клеток вокруг желез, с их вытеснением и замещением.

Описаны отдельные случаи ахалазии пищевода в сочетании со снижением желудочной секреции, названные S. Simila (1978) «сухой ахалазией». Редко наблюдается образование в пищеводе соединительнотканых мембран по типу синдрома Пламмера-Винсона.

Вовлечение в патологический процесс желудка при болезни Шегрена является проявлением генерализованного поражения экзокринных желез и характеризуется развитием

хронического гастрита аутоиммунной природы. При изучении секреторной функции желудка выявляется снижение всех показателей, отражающих желудочное сокоотделение. Снижение базальной и максимальной кислотной продукции наблюдается у 80 и 98% больных соответственно. При этом у 25% отмечается пентагастрин-резистентная ахлоргидрия. Наряду с угнетением кислотообразования снижается пептическая активность желудочного сока. Выраженность секреторных нарушений желудка тесно коррелирует с тяжестью поражения слюнных желез. Развитие хронического гастрита при болезни Шегрена характеризуется не только снижением процессов кислото- и пепсинообразования, но и нарушением слизееобразующей функции желудка. Обнаруживается увеличение вязкости желудочного сока, повышение концентрации углеводных компонентов гликопротеидов желудочной слизи. Снижение секреции хлористоводородной кислоты приводит к увеличению концентрации гастрина в сыворотке крови, наиболее высокое содержание которого свойственно больным с болезнью Шегрена с легкой и среднетяжелой степенью ксеростомии. Тенденция к снижению этого показателя, как правило, наблюдается у больных с тяжелой ксеростомией, что может быть связано с глубокими атрофическими изменениями слизистой оболочки антрального отдела желудка и поражением G-клеток, продуцирующих гастрин.

Гипокинезия двенадцатиперстной кишки (бульбостаз, гипотония) выявляется у 30% больных. У 21% больных обнаруживается гипомоторная дискинезия тонкой кишки, реже – явления энтерита.

У 60% больных развиваются признаки поражения толстой кишки, чаще всего отмечается склонность к запорам. Более чем у половины больных отмечается дисбиоз I степени.

При морфологическом исследовании в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной, сигмовидной ободочной и прямой кишки выявляются изменения, характерные для хронического диффузного дуоденита и сигмоидита иммунной

природы (при подостром течении болезни Шегрена) и хронического атрофического дуоденита и сигмоидита (при хроническом течении болезни и при синдроме Шегрена).

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета (болезнь Адая-мантиада-Бехчета, болезнь «шелкового пути») – идиопатическое воспалительное заболевание с частым вовлечением слизистой рта и других органов, возможными системными проявлениями и поражением сосудов любого калибра. Гистологическая картина поражения тканей часто представлена периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, васкулитом. За счет поражения *vasa vasorum* в процесс могут вовлекаться крупные сосуды как артериального, так и венозного русла. Поражение сосудов сопровождается типичной гиперкоагуляцией, которая отчасти объясняется активацией эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Характерна склонность к тромбообразованию.

Поражение органов ЖКТ манифестирует абдоминалгиями и диареей. Возможно развитие кишечного кровотечения и перфорации кишечника. Чаще всего поражается илеоцекальный отдел кишечника, реже вовлекаются пищевод, поперечная и восходящая ободочная кишки. Язвы ротовой полости, как правило, рассматриваются терапевтами отдельно от поражений ЖКТ. Сочетание поражения кишечника с такими системными проявлениями, как язвы ротовой полости, узловатая эритема, увеит, артрит, нередко требует дифференциальной диагностики болезни Бехчета с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Гистологически кишечные язвы при болезни Бехчета неотличимы от таковых при язвенном колите. Однако обнаружение гранулем, характерных для болезни Крона, имеет важное дифференциально-диагностическое значение. Кроме того, некоторую помощь в разграничении этих заболеваний могут оказать дающий положительный результат при болезни Бехчета тест патергии и HLA-типирование.

Современный взгляд на кишечный дисбактериоз у детей



Сарсенбаева С.С., Сарсенбаева З.Б.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы

В результате исследований последних десятилетий признано, что человеческий организм является не просто «самодостаточной единицей», а представляет собой сложную экосистему, так называемую социальную сеть, включающую триллионы бактерий и микроорганизмов [1]. Группы микроорганизмов (биотопы) населяющих кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, слизистую ротовой полости, носа, мочевых путей и других органов, объединяются в микробиом, который потребляет до 10% энергии человека. Например, в 1 см² человеческой слюны живет от 10 млн до 1 млрд бактерий, поверхность сухой кожи площадью 1 см² населена от 2 тыс. (сухая кожа) до 80 тыс. микроорганизмами [2]. Задача биотопов человека состоит в поддержании постоянства внутренней среды организма, через обменные, иммунные, защитные механизмы.

Известно, что в периоде внутриутробного развития ЖКТ плода стерилен. Различные штаммы бифидобактерий и бактериоиды появляются в пищеварительном тракте спустя 10 дней после рождения и сопровождаются кратковременным повышением температуры тела, диспепсическим синдромом. У детей, находящихся на естественном вскармливании, в микрофлоре кишечника преобладают бифидобактерии. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, не формируется преобладание какой-либо группы микроорганизмов. Состав кишечной флоры детей старше 2-х лет практически не отличается от взрослых. Основная защитная роль микробиоты реализуется за счет многочисленной ее части – бифидо- и лактобактерий. В физиологических условиях сахаролитические (бифидо- и лактобактерии – 85-90%) и протеолитические бактерии (протеус,

кловидии, ристеллы, кишечные палочки, бактеридис и др. – 10-15%) взаимодействуют между собой [3].

С 2008 г. осуществляется глобальный проект «Микробиом человека», ставивший целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Результаты выполнения проекта регулярно публикуются в международной научной периодике (Nature). Термин «микробиом» был впервые введен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. Расшифровкой генома бактерий кишечника занимается Европейский консорциум Meta HIT. Расшифровано около 3 млн генов, что в 150 раз больше набора генов человека, а также установлено, что у человека в 10 раз больше бактерий, чем клеток [4]. Основной задачей микробиома является осуществление основных физиологических процессов – от пищеварения до роста и развития организма человека.

Микробиота кишечника – это коллективное сообщество микробов, образующее биопленку на слизистой оболочке кишечника [5]. В свою очередь биопленка представляет собой микробно-тканевый комплекс, по генной структуре тождественный генной структуре организма человека. Другими словами, биопленка как бактериальный газон на слизистой кишечника создает коллективный иммунитет, путём распознавания и обмена генетическим материалом, поступающим в пищеварительную систему микроорганизмов. Распознавание молекулярного образа патогенных и симбиотических микроорганизмов – ключевой момент межмикробного взаимодействия.

В настоящее время проводятся исследования по определению специфических черт состава микрофлоры человека. Установлено три энтеротипа (Bacteroides, Prevotella, Ruminococcus), кото-



рые характеризуют качественное и количественное соотношение разных популяций микробов в органах и системах человека, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие (гомеостаз), необходимое для сохранения здоровья человека (Российский отраслевой стандарт, 2003 г.).

Функциями микрофлоры в организме человека являются следующие [6]:

- ❖ колонизационная резистентность – предупреждение размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике;
- ❖ барьерная – препятствие проникновению в организм чужеродных микробов и/или их токсинов;
- ❖ метаболическая – в обмене жиров, белков, углеводов, билирубина, электролитов, различных кислот, холестерина, газов;
- ❖ синтез витаминов B_1, B_2, B_6, B_{12} , К, С, РР, фолиевой кислоты, гормонов, биологически активных веществ;
- ❖ пищеварительная – синтез ферментов, участвующих в процессе пищеварения;
- ❖ иммунная – активация факторов гуморального и клеточного иммунитета

и неспецифической резистентности;

- ❖ дезинтоксикационная – гидролиз продуктов метаболизма, выведение шлаков;
- ❖ морфокинетическая – регуляция моторики и всасывания ЖКТ;
- ❖ антимуtagenная и антиканцерогенная.

С этих позиций организм человека в целом и населяющая его микрофлора представляют собой микрoэкологическую саморегулирующуюся систему.

Несмотря на относительную автономность биотопов, изменения в одном из биотопов могут приводить к нарушениям в других. Примером тому является нередкое сочетание инфекции мочевых путей и воспалительного заболевания кишечника, патология кожи и дисбактериоз кишечника и др.

Дисбактериоз кишечника не является заболеванием и не входит в МКБ-10. В настоящее время считают, что дисбактериоз – это клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника (в основном толстого) с последующим развитием метаболических, иммунологических нарушений и желудочно-кишечных расстройств. Это микробиологический дисбаланс

в организме, с элиминированием бифидобактерий и появлением большого количества условно-патогенной флоры во всех отделах кишечника, проявляется как местными, так и общими нарушениями, и отягощает течение различных заболеваний. В связи с этим, дисбактериоз не является основным диагнозом, он почти всегда вторичен. С этой позиции лучше использовать термин «коррекция», а не лечение. Могут наблюдаться кратковременные (дисбактериальные реакции) и стойкие (дисбиоз) варианты состояния. Факторами риска и причинами развития дисбактериоза у детей являются: несовершенство защитных реакций организма детей, раннее искусственное вскармливание, преморбидный фон (атопические состояния, рахит, анемия, гипотрофия, паратрофия и другие), диспепсические расстройства, частые ОРВИ, изменения в психоневрологическом статусе ребенка, инфекционная или хроническая соматическая патология в анамнезе, нерациональная антибиотикотерапия, продолжительный прием лекарств, ферментопатии (целиакия, лактозная недостаточность и др.), интоксикации различного характера. У взрослых можно добавить к причинам: злоупотребление диетами, клизмами,

слабительными препаратами, в результате последствия хирургических вмешательств, наличия злокачественных заболеваний [6].

Значительные нарушения физиологического соотношения микрофлоры у человека приводит к повреждению энтероцитов, повышению кишечной проницаемости для микромолекул (склонность к пищевой аллергии), подавлению выработки секреторного IgA, повышению содержания гистамина, снижению защитных свойств слизистого барьера, т.е. к созданию условий для развития патогенных микроорганизмов и изменению моторики кишечника.

Клиническими проявлениями дисбактериоза являются нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника (запор, диарея), аллергические заболевания, дерматиты, анемия, утомляемость и снижение работоспособности, тенденция к возникновению инфекционно-воспалительных заболеваний.

Профилактика и коррекция дисбактериоза (дисбиоза) включает функциональное питание, рекомендации по обоснованному применению антибиотиков, лечение сопутствующих и фоновых заболеваний у детей и восстановление нормальной функции кишечника. Последнее осуществляется с помощью применения пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. Эффективность этих препаратов многократно доказана практически при всех заболеваниях, в неонатологии, хирургической, гинекологической, инфекционной и другой патологии [7].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, чаще всего бифидо- и лактобактерии («классические пробиотики»). Пробиотики облегчают переработку в биопленке поступающего химуса, а частицы распавшихся лакто- и бифидобактерий в виде готовых молекул могут быть использованы в качестве строительного

материала для собственных бактерий индивидуума. Основным условием эффективности пробиотических препаратов является содержание живых микроорганизмов. При этом бактерии, входящие в состав препарата, должны сохранять жизнеспособность в течение длительного срока. Другими определяющими стабильную клиническую эффективность показателями пробиотиков являются отсутствие токсичности и побочных эффектов при длительном применении. «Правильные» пробиотики обладают колонизационным потенциалом, т.е. могут сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта [8].

Пребиотики относятся к классу неперевариваемых олигосахаридов и являются субстратом для питания пробиотиков. Как правило, они не абсорбируются в кишечнике человека, селективно стимулируют рост и (или) активность ограниченного числа микроорганизмов кишечника, что ведет к улучшению состояния здоровья человека.

В гастроэнтерологии применяются монокомпонентные пробиотики (Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, Споробактерин, Бактиспорин сухой, в порошке и др.), поликомпонентные пробиотики (Бифиформ, Бификол, Линекс, Полибактерин и др.), комбинированные пробиотики (Бифилиз, Аципол). Учитывая необходимость применения одновременно пробиотика и питающей его среды (пребиотика), в последнее время для коррекции дисбактериоза предпочтение получили синбиотики.

Ярким представителем синбиотиков является **Нормобакт**, в состав которого входят штаммы двух живых бактерий – бифидобактерии BB-12 и лактобактерии LA-5 – по 1 млрд каждой, т.е. в соотношении 1:1. Данные штаммы являются преобладающими микроорганизмами, засе-

ляющими кишечник детей. Бифидобактерии BB-12 действуют в основном в толстом кишечнике, а молочнокислые бактерии LA-5 – в тонком кишечнике, таким образом, они охватывают благотворным влиянием большую часть кишечного тракта. В качестве пребиотика выступает натуральное вещество – рафтилоза – фруктоолигосахарид, полученный из цикория, устойчивый к пищеварительным ферментам (в неизменном виде достигает толстого кишечника и доставляет туда кальций). При производстве Нормобакта используется особая технология, гарантирующая устойчивость бактерий к антибиотикам и способность сохранять свою жизнеспособность при длительном хранении продукта при комнатной температуре.

Комбинация пребиотика и пробиотика, включающего 2 вида бактерий в высоких концентрациях, обеспечивает целостный подход к нормализации микрофлоры кишечника и повышает его эффективность. Выпускается препарат в форме саше для детей, начиная с 6-месячного возраста и жевательных таблеток в форме игрушечных мишек со вкусом молочного шоколада для детей с 3-х лет и взрослых. Применение 1-3 саше и 1-5 таблеток в сутки в течение 10-14 дней позволяет провести эффективную коррекцию нарушений состава микрофлоры кишечника даже на фоне антибиотикотерапии.

Таким образом, коррекция дисбактериоза кишечника как у детей, так и взрослых является превентивным мероприятием по предупреждению развития в ближайшие и отдаленные периоды времени таких заболеваний, как бронхиальная астма, рак, связанные с нарушением усвоения витаминов и минеральных веществ [9].

*Список литературы
находится в редакции*

Трикалия висмута дицитрат в терапии язв, ассоциируемых с язвенной болезнью и с нестероидной гастропатией



Васильев Ю.В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, г. Москва

В последние 25 лет стало ясно, что развитие и прогрессирование таких распространенных заболеваний человека, морфологически проявляющихся образованием язв желудка или двенадцатиперстной кишки, как язвенная болезнь, а также возникновение язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), патогенетически связано в основном с нарушением равновесия между факторами агрессии и защиты. Применение в лечении больных антацидных препаратов, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или ингибиторов протонного насоса (ИПН) позволило установить их различную эффективность в терапии разных вариантов язвенной болезни и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с НПВП. Однако по мере накопления опыта лечения больных этими лекарственными препаратами, нейтрализующими или ингибирующими кислотообразование в желудке, стало ясно, что даже устранение (снижение интенсивности действия) агрессивного «кислотного» фактора не позволяет в значительной части случаев добиться эффективного лечения больных. Очевидно поэтому все чаще в лечении больных стали применяться лекарственные препараты, обладающие «цитопротективным» действием, усиливающие местные факторы защиты, прежде всего слизистой оболочки желудка.

Среди лекарственных препаратов, обладающих «цитопротективным» действием, наиболее эффективным оказался **трикалия висмута дицитрат (Де-нол)**, еще в 1981 г. прошедший в ЦНИИГ [Васильев Ю.В., Ильченко А.А.] клиническую апробацию по изучению его эффективности и безопасности в терапии язвенной болезни. Позднее этот препарат был эффективно применен [Васильев Ю.В., Соколова Г.Н.] в лечении больного О. с клиническими проявлениями синдрома раздраженного кишечника (в основном, с периодически возникающим жидким стулом).

Трикалия висмута дицитрат (Де-нол) в качестве эффективного лекарственного препарата получил широкое признание исследовате-

лей и врачей, что послужило одним из оснований для включения его в стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциируемых с *Helicobacter pylori* (НР)», которые были периодически рассмотрены и приняты на очередных съездах Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов России («Московские соглашения», 2003, 2004), объединенных с научными сессиями ЦНИИГ [4,5]. В качестве одной из составных частей этих соглашений трикалия висмута дицитрат был рекомендован для лечения больных язвенной болезнью и больных с язвами, ассоциируемыми с НПВП. При выборе этого препарата для лечения больных учитывали его фармакологическое действие.

Трикалия висмута дицитрат – препарат с бактерицидной активностью в отношении НР, обладающий также противовоспалительным и вяжущим действием, в кислой среде желудка образующий нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, а также хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивая синтез простагландина Е, образование слизи и секрецию гидрокарбоната, трикалия висмута дицитрат стимулирует активность «цитопротективных» механизмов, повышая устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к воздействию пепсина, хлороводородной (соляной) кислоты, ферментов и солей желчных кислот, а также способствуя

накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Кроме того, препарат снижает активность пепсина и пепсиногена.

Язвенная болезнь [3] – хроническое гетерогенное, с различной периодичностью рецидивирующее заболевание с разными вариантами течения, рецидивирования и прогрессирования, у части больных приводящее к появлению серьезных осложнений. Генетическая предрасположенность, нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты и НР – три основных фактора, которые наиболее часто лежат в основе развития язвенной болезни, ассоциируемой с НР, при отсутствии инфекции НР и в основе развития так называемой «идиопатической» язвенной болезни.

В 1981 г. R. Warren обратил внимание на наличие в слизистой оболочке желудка спиралевидных бактерий, получивших позднее название НР. В 1983 г. врачом J. Marshall [12] было высказано предположение о возможной связи этих бактерий в качестве бактериального фактора с развитием хронического гастрита и язвенной болезни. Изучение возникшей проблемы хеликобактериоза в значительной степени способствовало прогрессу в понимании, прежде всего этиологии и, по-видимому, в меньшей степени – патогенеза развития пептических язв, ассоциируемых с НР, прежде всего язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В настоящее время часто утверждается наличие прямой связи между язвенной болезнью и НР, который рассматривается в качестве основного этиологического фактора возникновения язвенной болезни, ассоциируемой с НР. Однако это все же гипотеза, требующая достаточно убедительного подтверждения, первоначально принятая за аксиому (положения, не требующего подтверждения).

Медикаментозная терапия язвенной болезни, ассоциируемой с НР

Для эрадикации НР в разное время предлагались различные

варианты антихеликобактерной терапии, в том числе и с использованием трикалия висмута дицитрата (Де-Нола). При этом учитывали способность этого препарата повышать синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, увеличивать секрецию слизи, бикарбонатов, улучшать микроциркуляцию. Активный ион висмута, проникая в клеточную стенку бактерий, располагающихся на поверхности покровного эпителия и в глубине ямок, оказывает бактерицидное действие: накопление висмута в цитоплазме и стенках бактерий ведет к инактивированию ферментных систем и нарушению метаболизма бактериальных клеток. Одно из достоинств трикалия висмута дицитрата – отсутствие антисекреторного и антикислотного эффекта, благодаря этому не отмечается снижения бактерицидных свойств желудочного сока.

В качестве одной из составных частей разработки Московских соглашений была идея создания «Стандартов диагностики и терапии язвенной болезни, ассоциируемой с НР», позволяющих врачам прежде всего иметь в своем распоряжении альтернативные варианты лечения больных язвенной болезнью, ассоциируемой с НР. Это связано с тем, что выбор варианта терапии язвенной болезни, как известно, может зависеть от различных факторов: 1) от размеров и локализации язв, длительности течения заболевания; 2) от индивидуальной устойчивости больных к тем или иным препаратам; 3) от переносимости некоторыми больными лекарственных препаратов; 4) от наличия или отсутствия некоторых препаратов в аптеках конкретных стационаров или по месту жительства больных; 5) от финансовых возможностей больных при лечении их вне стационара и, возможно, от других факторов. Необходимость внедрения в практику альтернативных вариантов лечения больных обусловлена и таким фактом: в практической работе (в стационарных или в поликлинических условиях) лечение больных

нередко проводится исходя из имеющихся возможностей, которые зависят от разных причин.

Согласно принятым стандартам, выделены варианты антихеликобактерной терапии язвенной болезни, ассоциируемой с НР, в которых значительное место уделено использованию трикалия висмута дицитрата. В частности, **в одном из вариантов терапии первой линии рекомендовано** использовать висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) по 240 мг в сочетании с амоксицилином по 1000 мг и кларитромицином по 250 мг (соответственно, все препараты 2 раза/сут. в течение 10 дней).

У многих врачей при знакомстве с так называемыми «Маастрихтскими соглашениями» (2002, 2005) сложилось ошибочное впечатление о роли эрадикации НР в терапии язвенной болезни. Необходимо помнить, что эрадикация НР прежде всего преследует цель уничтожения НР, хотя сама по себе эрадикация НР в терапии неосложненных, небольших и неглубоких по размерам язв (чаще до 0,6-0,8 см по поверхности) в большей части случаев приводит и к заживлению язв. Однако эрадикация НР – это лишь частичное лечение больных, прежде всего с большими (глубокими) язвами, в том числе и с осложненными. Поэтому в «Московских соглашениях» при отсутствии заживления язв по результатам контрольного эндоскопического исследования на 11-12-й день предложено продолжать лечение еще в течение 2,5 нед. трикалия висмута дицитратом по 240 мг 2 раза/сут. При наличии (до лечения) у больных выраженных болей в эпигастальной и/или пилородуоденальной области целесообразно в эту терапию на первые 7-10 дней добавить ранитидин или фамотидин, соответственно по 300 мг или 40 мг на ночь. При необходимости лечение больных может быть продолжено.

В отличие от Маастрихтских соглашений, в «Московских соглашениях» представлены рекомендации и по лечению больных язвенной болезнью с глубокими язвами.

В частности, при больших по размерам язвах желудка и двенадцатиперстной кишки (до 1,5-2 см и более) в одном из вариантов антихеликобактерной 10-дневной терапии в качестве базисного препарата рекомендован трикалия висмута дицитрат в сочетании с двумя антибиотиками, с последующей терапией этим препаратом в течение 3 нед. При отсутствии заживления язвы лечение больных следует продолжить трикалия висмута дицитратом еще в течение 4 нед.

При лечении больных с большими язвами (более 2 см) и/или с так называемыми длительно не заживающими и/или с пенетрирующими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (независимо от размеров), ассоциируемыми с НР (при отказе больных от хирургического лечения или в связи с наличием противопоказаний), целесообразно сразу же использовать «квадротерапию» (см. ниже) в течение 10 дней с последующим лечением больных еще в течение 3 нед. трикалия висмута дицитратом по 240 мг 2 раза/сут. и ранитидином или фамотидином (соответственно по 300 мг или 40 мг на ночь); при отсутствии заживления язвы, по данным ЭГДС, лечение продолжить еще в течение 4 нед.

При проведении **антихеликобактерной терапии второй линии (квадротерапия)** при отсутствии эрадикации НР после лечения больных одним из вариантов тройной терапии первой линии, а также в качестве терапии первой линии при лечении больных с длительно не заживающими язвами и/или с пенетрирующими язвами рекомендована схема квадротерапии, включающая один из ингибиторов протонного насоса в стандартной дозе 2 раза/сут., трикалия висмута дицитрат по 120 мг 4 раза/сут., метронидазол по 400-500 мг 3 раза/сут. и тетрациклин по 50 мг 4 раза/сут. в течение 7 сут.

Антихеликобактерная терапия 3-й линии проводится при отсутствии эрадикации НР после проведения терапии 2-й линии по следующей схеме: один из ИПН в

стандартной дозе, трикалия висмута дицитрат по 240 мг, фуразолидон по 200 мг (соответственно все препараты 2 раза/сут. в течение 7 сут.).

При выборе изложенного выше порядка использования медикаментозных схем лечения больных исходили из следующего: 1) у большей части больных тройная антихеликобактерная терапия дает возможность добиться эрадикации НР (следовательно, уменьшить количество препаратов в лечении), что позволяет снизить вероятность появления осложнений и побочных действий у большего числа больных, а также уменьшить стоимость лечения; 2) фуразолидон дает больше побочных действий и осложнений, чем метронидазол. К тому же «Маастрихтские соглашения III» подтвердили эффективность и целесообразность в необходимых случаях применения метронидазола в комплексной эрадикационной терапии НР при язвенной болезни.

Собственный опыт проведения многолетних наблюдений позволил выявить **существенное преимущество трикалия висмута дицитрата перед антагонистами H₂-рецепторов и ИПН** в эффективности заживления язв желудка размерами по поверхности более 0,6-0,8 см и глубокими язвами. Наблюдения других исследователей [8] свидетельствуют о недостаточном эффекте однонедельной тройной антихеликобактерной терапии при комбинации одного из ИПН с амоксициллином и кларитромицином в терапии язвенной болезни желудка – эрадикация НР достигнута лишь в 51% случаев, заживление язв через 8 нед. – у 30 из 120 больных, получавших тройную терапию, и у 49 больных, которым проведено лечение в течение 8 нед. лишь одним из ИПН. Частота заживления язв желудка в группе больных, пролеченных тройной терапией, и в группе больных, пролеченных лишь ИПН, соответственно составила 89 и 100% для язв менее 1 см в диаметре, 54 и 77% для язв размерами 1-1,5 см в диаметре и лишь 5 и 77% ($p < 0,001$) для язв более или равным 1,5 см в диаметре.

С учетом полученных данных однонедельная тройная терапия, в которой в качестве базисного препарата использован ИПН, дает возможность добиться заживления большинства язв желудка размерами менее 1 см, но не язв, равных или превышающих 1,5 см. Краткосрочная терапия эффективна при язвах желудка размерами менее 1 см, однако для лечения язв больших размеров необходима дополнительная терапия.

Язвенная болезнь без НР

По мере обследования населения и изучения больных стало ясно, что ulcerogenesis – процесс, не всегда связанный с НР. При язвенной болезни желудка НР встречается реже, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки; примерно у 1/3 больных в возрасте старше 60 лет НР может отсутствовать. Причиной исчезновения НР может быть атрофический гастрит, по мере прогрессирования атрофии и истончения слизистой оболочки желудка, ухудшающих условия существования НР, чаще выявляемых у больных пожилого и старческого возраста. К тому же у больных старше 60 лет НР может присутствовать, но не являться причиной болезни. НР, выявляемый у части больных пожилого и старческого возраста, уже не играет такой роли, как у молодых людей. Замечено отсутствие НР у части детей и подростков, страдающих язвенной болезнью, и возможность наличия язвенной болезни у больных с неизменной слизистой оболочкой желудка. У многих детей, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, отсутствует желудочная метаплазия и НР [9]. По некоторым данным, язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с НР, у детей выявлены лишь в 27% случаев (у всех детей с язвами желудка не было НР) [11]. У большинства людей отмечается обсемененность НР слизистой оболочки желудка, однако вероятность возникновения язвенной болезни или рака желудка возможна лишь в 10-15% случаев.

Очевидно, в связи с этими фактами в последнее время выделены язвенная болезнь, ассоциированная с НР, и язвенная болезнь, не ассоциированная с НР; последняя встречается в 8-20% случаев. На смену гипотезы, предложенной D. Graham [1989], «Нет НР – нет и язвенной болезни», предложена другая [G.N.J. Tytgat, 1995]: «Нет НР – нет и НР-ассоциированной язвенной болезни».

Диагноз язвенной болезни, неассоциируемой с НР, особенно у больных среднего и пожилого возраста, достаточно правомочен лишь в следующих случаях: 1) при подтверждении отсутствия НР до лечения больных не менее чем 3 методами и не менее чем спустя 4 нед. после окончания приема конкретными больными антибиотиков, а также препаратов, ингибирующих кислотообразование в желудке и/или цитопротективных препаратов; 2) при отсутствии НР, по результатам его исключения также не менее чем 3 методами, в том числе и при динамическом наблюдении за конкретными больными.

При наличии у больных значительных по интенсивности болей в эпигастриальной и/или в пилородуоденальной области и изжоги целесообразно в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки использовать Де-Нол по 240 мг 2 раза/сут. (за 30 мин до завтрака и ужина) в сочетании с ранитидином или фамотидином (соответственно по 150-300 мг и 20-40 мг) перед сном, что позволяет повысить эффективность лечения больных и расширить возможности применения этих препаратов. Такое лечение больных особенно показано при язвах желудка, превышающих в размерах 1 и более см, что очень важно: сроки пребывания больных в стационаре ограничены определенным временем.

Для заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки обычно не требуется значительного подавления кислотообразования (за исключением случаев с гиперсекрецией желудка), поэтому в лечении больных можно использовать «ци-

топротективные» препараты. Больных язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (при отсутствии выраженного болевого синдрома) можно успешно лечить при помощи монотерапии трикалия висмута дицитратом.

Известны некоторые особенности язвенной болезни, не ассоциируемой с НР, основная из которых – часто возникающая необходимость более длительного (по времени) лечения больных. С учетом этого факта в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки необходимо придерживаться тех же принципов лечения больных, которые предложены для лечения больных язвенной болезнью, ассоциируемой с НР. Эрадикационная терапия НР (по существу противовоспалительная терапия): использование антибиотиков в лечении больных язвенной болезнью способствует уменьшению выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и улучшению состояния больных, соответственно косвенно и гибели НР. Очевидно, так называемую эрадикационную терапию следует рассматривать как противовоспалительную, она показана и больным с «идиопатической» язвенной болезнью, не связанной с НР.

Нестероидная гастропатия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в лечении больных, страдающих различными заболеваниями. Такие достоинства этих препаратов, как возможность устранения (снижения интенсивности) боли, а также снижения температуры и уменьшения интенсивности воспаления давно привлекают врачей и больных. В последнее время отмечается и некоторая тенденция увеличения частоты приема этих препаратов больными без консультации с врачами.

Наряду с НПВП-неселективными ингибиторами циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, напроксен, пироксикам, диклофенак, ибупрофен и др.), сравнительно широко используемыми в ле-

чении больных, синтезированы НПВП-селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, к которым обычно относят такие препараты, как мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, рофексисиб и др., эффективность которых аналогична препаратам первой группы, но меньше вероятность появления осложнений. Создается впечатление, что уменьшение селективности НПВП относительно циклооксигеназы-2 приводит к усилению развития желудочно-дуоденальных осложнений. Однако применение неселективных НПВП, снижающих активность ЦОГ-1, позволяет блокировать агрегацию тромбоцитов, что, по мнению авторов некоторых публикаций [6], может быть важным протективным свойством в развитии атеротромботических осложнений (инфаркта миокарда и ишемического инсульта).

Один из основных механизмов фармакологического действия НПВП на организм человека ассоциирован со **способностью этих препаратов ингибировать циклооксигеназу-2** (ЦОГ-2). Основная причина развития специфического синдрома, ассоциируемого с лечением больных НПВП, к которому ранее относили [S.H. Roth, 1986] – преимущественное поражение слизистой оболочки антрального отдела желудка (эритема, кровоизлияния, эрозии и язвы). Однако в настоящее время эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки также рассматриваются [1, 2, 5] как проявления нестероидной гастропатии, в том числе и такие осложнения, как кровотечение (последнее возможно и из эрозий), перфорация или пенетрация язв желудка и двенадцатиперстной кишки в близлежащие органы. Среди **факторов риска развития НПВП-гастропатии** обычно выделяют собственно лечение больных НПВП, в том числе увеличение количества и доз НПВП, их специфических особенностей, длительности их применения, одновременный прием больными более одного из НПВП, в том числе и при использовании в лечении больных

сопутствующей терапии. Кроме того, к факторам риска обычно относят мужской пол, пожилой возраст больных и особенно наличие язвенной болезни в анамнезе [1, 5, 10, 13]. Возникновению кровотечений у больных, постоянно принимающих НПВП, могут способствовать и такие факторы [14, 15, 16], как сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и одновременное лечение больных кортикостероидными препаратами и антикоагулянтами. Очевидно, поэтому эти факторы также рассматриваются в качестве факторов риска. Развитию нестероидной гастропатии способствует снижение синтеза простагландинов (по существу защитных резервов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки). Постоянное воздействие на слизистую оболочку желудка ионов водорода, нейтрализация большинства которых происходит до повреждения эпителиоцитов (соответственно, до образования эрозивно-язвенных поражений) у части больных, длительно принимающих НПВП, может привести к осложнениям, наиболее частое из которых – кровотечение, реже отмечается пенетрация и перфорация язв. С уменьшением уровня внутрижелудочного pH наблюдается тенденция увеличения размеров очагов кровотечения слизистой оболочки.

Авторы некоторых публикаций [10] образование таких язв связывают с пептической язвенной болезнью.

Нестероидная гастропатия и НР

Влияние НР на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВП, иногда оценивается противоречиво. Периодически обсуждается и связь между НР и лечением больных НПВП [10]: как инфекция НР, так и применение в лечении больных НПВП независимо и достоверно повышают риск развития пептических язв и язвенных кровотечений. Между инфекцией НР и применением НПВП

[7, 16] наблюдается определенный синергизм в отношении их участия в развитии язвенной болезни и язвенных кровотечений. При этом наличие таких факторов повышает риск развития язвенных кровотечений в 6,13 раза, по другим данным [15], в 2 раза. Однако пептическая язвенная болезнь реже встречается у НР-негативных больных, не принимающих НПВП. При лечении НПВП больных пожилого возраста инфекция НР увеличивает риск развития язв желудка и кровотечений, что свидетельствует о взаимосвязи между этими параметрами. Однако [13, 14] как прием НПВП, так и пожилой возраст больных являются факторами риска развития кровотечений из язв желудка, в то время как изолированная НР-инфекция таковым не является. При использовании НПВП в лечении больных пожилого возраста существует повышенный риск возникновения кровотечений из язв желудка, ассоциируемых с инфекцией НР, что свидетельствует о возможности взаимодействия между этими факторами.

Инфекция НР является фактором риска развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц, принимающих ацетилсалициловую кислоту даже в низких дозах [12], что может приводить к осложнениям в процессе лечения больных с высоким уровнем риска.

По некоторым наблюдениям [7], скрининг и эрадикация НР (по результатам 6-месячного наблюдения за больными, не получавшими ранее НПВП, после 1-недельной антихеликобактерной терапии и последующим систематическим суточным приемом диклофенака по 100 мг ежедневно) достоверно снижают риск развития пептических язв у больных, начинающих длительное лечение НПВП. Однако, по наблюдениям других исследователей [8], эрадикация НР у больных, имеющих или имевших прежде пептические язвы или диспепсические расстройства и продолжающих принимать в течение

длительного времени НПВП, ухудшает заживление язв желудка и не влияет на частоту пептических язв или диспепсических расстройств, возникающих к исходу 6-го мес.

При наличии в анамнезе язвенной болезни, обнаруженной до лечения больных НПВП, а также при наличии обсемененности НР слизистой оболочки желудка, выявленной более или менее одновременно с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки (в виде гипотезы), скорее всего, целесообразно провести больным 10-дневную антихеликобактерную терапию одним из вариантов первой линии, предложенной для язвенной болезни, ассоциированной с НР [5]. Проведение эрадикационной терапии при наличии обсемененности НР слизистой оболочки желудка в период последнего обследования показано лишь больным, у которых в анамнезе была выявлена язвенная болезнь. В качестве базисного препарата в антихеликобактерной терапии таких больных целесообразно использовать в качестве одного из вариантов терапии трикалия висмута дицитрат по 240 мг 2 раза/сут.

Особенности назначения основных медикаментозных препаратов больным язвенной болезнью и нестероидной гастропатией

Обычно предлагаемые дозировки медикаментозных препаратов и схемы их применения рассчитаны на «среднего» больного с расчетом получения хорошего эффекта в лечении больных и по возможности исключения побочных эффектов и осложнений, появление которых может быть связано с теми или иными медикаментозными препаратами. С учетом индивидуальных особенностей больных (возраст, пол и масса больных, переносимость ими тех или иных препаратов и т.д.), а также их финансовых возможностей, если лечение проводится в амбулаторно-поликлинических условиях, целесообразно своевременно подбирать оптимальный вариант терапии.

*Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, том 18, №13, 2010
Список литературы можно найти на сайте www.rmj.ru*

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**30-31 октября г. Алматы
1 ноября г. Шымкент**

**Ведущие ученые
Казахстана,
России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

SANOFI 

Генеральные информационные партнеры

**Человек и Лекарство –
Казахстан**
Научно-популярный
тематический журнал

**КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
КМЖ
казахстанский медицинский журнал



Издательство
"Здравоохранение
Казахстана"

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Эндоскопические исследования при воспалительных заболеваниях кишечника: когда, почему, как?



Дорофеев А.Э., Томаш О.В., Руденко Н.Н., Сибилев А.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк

Среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) наиболее значимыми в медико-социальном плане являются неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). Они представляют собой серьезную проблему не только в гастроэнтерологической, но и в общей медицинской практике [2]. Это связано с целым рядом обстоятельств. Во-первых, этиопатогенетические механизмы ВЗК далеки от полной расшифровки, несмотря на определенный прогресс в этом направлении. Во-вторых, многообразие клинической картины, сочетающей в себе как кишечные, так и внекишечные проявления, максимально затрудняет своевременную верификацию этой патологии и является источником многочисленных диагностических ошибок. В-третьих, с каждым годом отмечается неуклонный рост количества больных данной патологией, особенно среди лиц трудоспособного возраста, а также среди детей. По данным эпидемиологических исследований последних лет, распространенность НЯК составляет 30–240 случаев, БК – 10–150 случаев на 100 тыс. населения. Кроме того, эти заболевания зачастую протекают тяжело, могут сопровождаться хирургическими и онкологическими осложнениями, приводящими пациентов к инвалидизации и смерти. Последнему особенно способствуют несвоевременная диагностика и выбор неэффективной терапии. Однако и рекомендуемое стандартами лечение ВЗК, как правило дорогостоящее, сопровождается существенными побочными эффектами и не всегда позволяет добиться стойкой ремиссии.

На сегодняшний день адекватная диагностика ВЗК, способная предотвратить или хотя бы отсрочить неблагоприятные исходы этой патологии, невозможна без эндоскопических исследований [41]. В арсенале эндоскописта имеется традиционная **фиброколоноскопия (ФКС)**, позволяющая провести осмотр всей толстой кишки, а также колоноилеоскопия (осмотр терминального отдела подвздошной кишки). Проведение последней особенно актуально для диагностики БК. **Фибросигмоидоскопия** обеспечивает осмотр дистальных (левых) отделов толстой кишки. **Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС)** позволяет выявить сочетанные поражения

верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кишечника. Для визуализации тонкой кишки целесообразно использование **видеокапсульной эндоскопии и двухбаллонной энтероскопии**.

Эндоскопическое исследование при ВЗК призвано решать целый ряд важных задач: 1) первичная диагностика ВЗК; 2) дифференциальная диагностика НЯК и БК; 3) оценка распространенности и активности процесса; 4) оценка эффективности лечения; 5) наблюдение за дисплазией и неоплазией; 6) оценка состояния после оперативного вмешательства; 7) эндоскопическое лечение (дилатация стриктур, установка стента) [11, 20, 24, 41].

Напомним, что ни НЯК, ни БК не имеют сколь-нибудь явных патогномоничных эндоскопических признаков [12]. Поэтому первичная диагностика ВЗК предполагает прежде всего проведение дифференциальной диагностики с патологией, имеющей аналогичную клинико-эндоскопическую картину. Многие колиты, в первую очередь инфекционные, сопровождаются патологическими изменениями, сходными с таковыми при ВЗК (табл. 1, рис. 1). В связи с этим на первом этапе дифференциальной диагностики следует исключать именно инфекционные причины поражения кишечника.

Кроме того, сходные с ВЗК изменения слизистой оболочки ки-

Таблица 1. Инфекционные колиты, напоминающие ВЗК [15]

| Инфекционная причина | Эндоскопические проявления |
|------------------------|---|
| <i>Salmonella</i> | Рыхлая слизистая оболочка с кровоизлияниями в подвздошной и толстой кишке |
| <i>Shigella</i> | Очаги интенсивной гиперемии в подвздошной и толстой кишке |
| <i>Campylobacter</i> | Гиперемия и язвы в толстой кишке |
| <i>E. coli</i> 057:H7 | Колит от минимального до умеренно выраженного |
| <i>Yersinia</i> | Сегментарный колит с афтозными язвами в подвздошной кишке |
| <i>C.difficile</i> | Псевдомембраны, преимущественно левосторонний колит |
| <i>Klebsiella</i> | Геморрагический колит |
| <i>Mycobacterium</i> | Поперечные или циркулярные язвы подвздошной кишки |
| <i>Neisseria</i> | Проктит с язвами и перианальными изменениями |
| <i>Chlamydia</i> | Перианальные абсцессы, язвы и свищи |
| <i>Treponema</i> | Проктит с язвами и перианальными изменениями |
| <i>Schistosoma</i> | Распространенный колит, может быть сегментарным с полипами |
| <i>Entamoeba</i> | Острый колит и язвы |
| <i>Herpes</i> | Проктит с ректальными язвами и перианальными изменениями |
| <i>Cytomegalovirus</i> | Колит с небольшими «штампованными» язвами |
| <i>Aspergillus</i> | Язвы с кровотечением |
| <i>Histoplasma</i> | Преимущественно правосторонний колит |

шечника могут быть индуцированы приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Следует помнить, что их прием может способствовать появлению симптомов ВЗК (как в виде первой манифестации болезни, так и вследствие обострения диагностированного ранее заболевания). Однако эти препараты способны также индуцировать НПВП-энтеро- и колопатии с эндоскопической картиной, напоминающей таковую при ВЗК. Аналогичные изменения описаны при приеме пенициллина и препаратов золота, при лучевых колитах, сосудистой патологии (васкулиты, ишемические колиты) и при эрозивно-язвенной форме колоректального рака [38].

Уточнение нозологической формы ВЗК – НЯК или БК – является вторым шагом диагностики. НЯК характеризуется воспалительно-деструктивными проявлениями в слизистой оболочке толстой кишки и нередким вовлечением в процесс других органов (печени, суставов, кожи, глаз). В 46-50% случаев заболевание ограничивается проктитом или проктосигмоидитом, в 17-20% процесс распространяется на всю нисходящую кишку (до селезеночного угла), в 30-37% наблюдается то-



Рисунок 1. Инфекционные колиты, вызванные *Campylobacter jejuni* (a), *E. coli* (b), *C. difficile* (псевдомембранозный) (c), *Mycobacterium* (язва), *Schistosoma* (e), *Entamoeba* (f), *Cytomegalovirus* (g) [1]

тальный колит (панколит). БК представляет собой неспецифическое гранулематозное сегментарное хроническое воспалительное поражение кишечника неясного генеза со склонностью к образованию фистул. В 40-55% случаев отмечается сочетанное поражение дистального отдела тонкой кишки (старое название, предложенное Кроном, – «терминальный илеит») и толстой кишки. Изолированное поражение этих отделов возникает реже – у 25-40 и 15-25% пациентов соответственно [17]. И лишь в 10% случаев патологический процесс локализуется в пищеводе, желудке и

проксимальном отделе тонкого кишечника. Таким образом, болезнь Крона – это заболевание не только тонкой кишки, поскольку возможна локализация этого патологического процесса на всем протяжении пищеварительного тракта. Примерно у половины больных с толстокишечной локализацией БК наблюдается поражение и аноректальной области [38].

У большинства пациентов оценка эндоскопических признаков позволяет без особого труда провести дифференциальную диагностику между НЯК и БК (табл. 2, рис. 1-3).

Учет выраженности патологических изменений с оценкой их активности и распространенности формирует эндоскопическую составляющую (индекс эндоскопической активности) клинического диагноза ВЗК. Динамическое наблюдение за этими параметрами на фоне проводимой терапии позволяет оценивать адекватность и эффективность последней, а также прогноз заболевания в целом.

Однако у 5-20% больных ни эндоскопическое, ни даже морфологическое исследование не может разграничить НЯК и БК из-за сочетания признаков обоих заболеваний. В этом случае принято говорить о неклассифицируемом ВЗК (unclassified IBD) или недифференцируемом колите (indeterminate colitis) [35].

К сожалению, закономерным и самым тяжелым осложнением ВЗК является возникновение колоректального рака (КРР). Он развивается у 10-15% пациентов с ВЗК, что в 2-5 раз выше, чем в общей популяции [13, 18]. Кроме того, имеются данные о более высоком уровне смертности от КРР, возникающего на фоне предшествующих НЯК или БК [39]. На сегодняшний день самым эффективным методом раннего выявления рака или предраковых изменений является эндоскопический скрининг. ФКС, особенно в сочетании с прижизненной окраской метаплазированных участков слизистой (хромоэндоскопия), позволяет визуализировать их и прицельно взять биопсию для последующего морфологического исследования [42].

Частота профилактической ФКС зависит прежде всего от длительности и активности заболевания, распространенности патологического процесса, возраста начала болезни, семейного онкоанамнеза, наличия полипов кишечника. В соответствии с рекомендациями ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) все пациенты с НЯК вне зависимости от активности процесса нуждаются в скрининговой ФКС для оценки степени риска развития КРР через 6-8 лет от начала болезни. Изолированное аноректальное поражение не требует дальнейшего скрининга рака. Сопутствующий склерозирующий холангит является показанием к ежегодной колоноскопии при любой распространенности и активности кишечного процесса. Частота

Таблица 2. Эндоскопическая дифференциальная диагностика НЯК и БК [3]

| Признак | НЯК | БК |
|---|--|--|
| Наружный осмотр перианальной зоны | Кожа не изменена или раздражена из-за частого жидкого стула | Часто воспаление, свищи, рубцы после заживших свищей |
| Поражение слизистой оболочки (СО) | Диффузное | Сегментарное |
| Поражение прямой кишки | Около 100% | Менее 50% |
| Сосудистый рисунок | Стерт или отсутствует | Часто не изменен |
| Контактная диффузная кровоточивость | Характерна | Редко |
| Рыхлость | Часто | Не характерна |
| Отек | Характерен | Характерен |
| Зернистость | Характерна | Менее характерна |
| «Булыжная мостовая» | Отсутствует | Характерна |
| Гиперемия (эритема) | Всегда | Менее характерна |
| Сглаженность гаустр | Присутствует | Присутствует |
| Точечные кровоизлияния (петехии) | Характерно | Редко |
| Характер язвенных дефектов | Поверхностные изъязвления без четких границ, при тяжелом течении — крупные, более 1 см | Афты (начальная стадия), глубокие продольные или циркулярные язвы с четкими краями |
| Афтозные язвы | Нет | |
| Крупные язвы > 1 см | В тяжелых случаях | Часто |
| Продолговатые глубокие язвы | Редко | Часто |
| Линейные язвы | Редко | Часто |
| Змеевидные язвы | Редко | Часто |
| Слизистая вокруг язв | Изменена | Как правило, не изменена |
| Псевдополипы | Характерны | Менее характерны |
| Четкое циркулярное разграничение между пораженной и нормальной СО | Есть | Нет |
| Стриктуры (стенозы) | Редко | Часто |
| Фистулы (свищи) | Редко | Часто |

ФКС зависит от риска развития КРР. Этот риск формируют главным образом 4 фактора (наличие каждого оценивается в 1 балл): панколит, эндоскопические и/или гистологические признаки воспаления, наличие псевдополипов и семейный анамнез КРР. В группе низкого риска (0-2 балла) эндоскопию следует проводить 1 раз в 3-4 года, в группе высокого риска (3-4 балла) нужно провести дифференциальную диагностику между НЯК и БК (табл. 2, рис. 1-3) – 1 раз в 1-2 года [46]. Британское гастроэнтерологическое общество предлагает следующую частоту ФКС в зависимости от длительности заболевания: пациентам с анамнезом болезни 11-20 лет – 1 раз в 3 года, 21-30 лет – 1 раз в 2 года, больше 30 лет – ежегодно [6]. Разумеется, эти сроки следует соотносить с данными предыдущего эндоскопического и особенно морфологического исследования конкретного больного. ФКС рекомендовано проводить в период ремиссии НЯК и обязательно при качественной подготовке пациента. В случае сохранения в кишечнике даже остаточных количеств каловых масс исследование следует повторить [46].

Совершенно очевидно, что для решения всех стоящих перед ней задач ФКС должна быть качественной. Качество исследования обеспечивается 3 составляющими: профессионализмом эндоскописта, современной эндоскопической техникой и адекватной подготовкой пациента к исследованию. К сожалению, повседневная эндоскопическая практика нередко сталкивает нас с пациентами, недостаточно качественно подготовленными к ФКС. Оказывается, эта проблема является интернациональной. Так, в США низкий уровень подготовки к ФКС отмечается в 10-30% исследований [29, 47]. Закономерным следствием этого являются невозможность выполнения тотальной ФКС, низкая выявляемость патологии (в том числе и онкологической), дополнительный дискомфорт для пациента [23]. С целью оптимизации подготовки к колоноскопии проанализированные причины ее неадекватности были разделены на пациент-зависимые и процедура-зависимые [43].

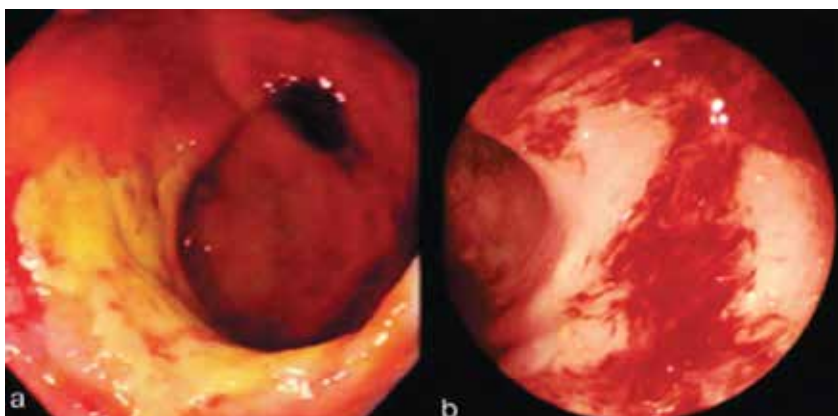


Рисунок 2. Острый ишемический (а) и лучевой (б) колиты [1]



Рисунок 3. Нормальная слизистая толстой кишки (а); НЯК, минимальная (б), умеренная (с), высокая (д) активность [20]



Рисунок 4. Ключевые эндоскопические признаки болезни Крона: афтозные язвы (а); слизистая в виде «булыжной мостовой» (б); серпингинозные («ползущие» язвы) (с); стриктура терминального отдела подвздошной кишки (д) [20]

К основным пациент-зависимым причинам относятся возраст, пол, социально-экономический статус пациента, его сопутствующая патология и лекарственный анамнез. И хотя перечисленные факторы относятся к немодифицируемым, их учет, несомненно, важен, поскольку влияет на конечный результат. Так, в американском и двух азиатских исследованиях больные старше 60-66 лет были подготовлены к ФКС достоверно хуже [7, 9, 37]. Многочисленные исследования, проведенные как в западной, так и в восточной популяции, продемонстрировали, что мужской пол является независимым фактором риска недостаточной подготовки кишечника, которая у мужчин встречалась в 1,4-1,6 раза чаще, чем у женщин [7, 9, 32]. Эти данные в очередной раз подтвердили общеизвестный факт, что в большинстве популяций мужчины по различным причинам заботятся о своем здоровье в меньшей степени, чем женщины. Сопутствующая

патология (в частности, наличие в анамнезе инсульта, оперативных вмешательств на органах ЖКТ и малого таза) также ассоциируется с низким качеством подготовки к ФКС [9, 36, 37]. Особенно значимым в этом плане оказался сахарный диабет [44]. Его наличие повышало вероятность неудовлетворительной подготовки в 8,6 раза [9]. Это связано с закономерным для диабета нарушением гастроинтестинальной моторики и замедлением толстокишечного транзита [8]. Наличие в анамнезе плохой переносимости слабительных препаратов затрудняет выполнение пациентом рекомендованной методики в полном объеме. Кроме того, худшая подготовка к ФКС чаще отмечается у больных с низким образовательным и социально-экономическим статусом [7, 37].

К процедура-зависимым факторам, влияющим на качество подготовки к колоноскопии, относятся соблюдение соответствующих ин-струкций, назначенное время подго-

товки и время ожидания процедуры. Так, несоблюдение режима подготовки (нарушение диеты, дозы и кратности приема препарата) повышало риск некачественной подготовки в 2,7-4,8 раза [36]. Различные отклонения от врачебных рекомендаций были выявлены у 86,7% пациентов с плохой подготовкой к ФКС [37]. В связи с этим врач должен не только создать у обследуемого высокую мотивацию адекватной подготовки, но и убедиться в том, что пациент правильно понял ее методику. Последнюю предпочтительнее излагать и устно, и письменно, с четким указанием дозировок и времени выполнения каждого этапа [22].

В одном азиатском исследовании риск некачественной подготовки повышался в 1,86 раза при длительном периоде от момента назначения ФКС до фактического ее выполнения (>16 недель), в связи с чем его следует максимально сокращать [7].

Определенное значение может иметь назначенное время подготовки. Принципиально возможны 2 варианта: начало подготовки накануне с окончанием на следующий день, т.е. в день исследования (режим day before) или полная подготовка непосредственно в день проведения ФКС (режим same day). По мнению ряда исследователей, режим same day обеспечивает более качественную очистку кишечника, при которой повышалась выявляемость плоских поражений слизистой [10, 19, 40].

Принципиально важными являются выбор слабительного препарата для подготовки к ФКС и адекватного режима его приема. Эти положения четко оговорены в Руководстве Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), опубликованном в 2013 году [21]. В состав этого общества, объединяющего эндоскопистов из 49 стран Европы, Ближнего Востока и Северной Африки, входит и Украинская ассоциация эндоскопии [27]. Рекомендации Руководства отражают официальную позицию ESGE по различным аспектам подготовки кишечника к исследованию. Ниже приведены основные положения этого документа.

За сутки до исследования следу-

ет рекомендовать пациенту соблюдение диеты с низким содержанием клетчатки. В тайваньском исследовании соблюдение малошлаковой диеты в течение 2 суток увеличило качество подготовки к исследованию. К сожалению, рекомендованную диету соблюдали меньше половины пациентов [48]. В целом данные о целесообразности увеличения периода диетических ограничений до 3 дней противоречивы.

Не следует использовать очистительные клизмы как дополнение к стандартной (т.е. медикаментозной) подготовке кишечника, поскольку это не улучшает ее качество. Добавим, что использование клизм в качестве основного (единственного) метода очистки кишечника не упоминается в принципе.

Прокинетики метоклопрамид, домперидон, цизаприд и тегасерод не улучшали ни переносимость процедуры подготовки к ФКС, ни качество самой подготовки. Мосаприд и итоприд, не влияя на качество очистки кишечника, уменьшали тошноту, рвоту, вздутие и абдоминальную боль, возникавшие у пациентов в процессе подготовки, однако эти эффекты были недостоверными. В связи с этим рутинное использование прокинетики не рекомендуется. По нашему мнению, применение мосаприда и итоприда может быть целесообразным, если у больных упомянутые симптомы имеются исходно (до подготовки), а также при наличии инертной кишки.

У 32-57% пациентов при ФКС отмечается вздутие кишечника, что затрудняет осмотр и делает его более некомфортным. В связи с этим целесообразно использование пеногасителя симетикона, доказавшего свою эффективность в ряде исследований. Рекомендованный режим приема: 120-240 мг или 45 мл 30% суспензии вместе с вечерней и утренней дозами слабительного.

В качестве препаратов для очистки кишечника на протяжении многих лет чаще всего используются полиэтиленгликоль (ПЭГ, или макроголь) и фосфат натрия (ФН). Принято считать, что они обеспечивают сопоставимое качество под-

готовки. Однако в мета-анализе 104 исследований показано несомненное преимущество ПЭГ в степени очистки проксимальной части кишки [4]. В связи с этим, а также по причине достаточно большого спектра побочных эффектов ФН ESGE выступает против его широкого использования. К наиболее тяжелым из них относится повреждение почек (острая фосфатная нефропатия) с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) в течение нескольких недель после ФКС. Согласно данным Food and Drug Administration, в 2006-2007 гг. в США был зафиксирован 171 случай ОПН после использования ФН и только 10 после ПЭГ [5]. К другим побочным эффектам ФН относятся электролитные нарушения (гиперфосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гиперили гипонатриемия) и способность повреждать слизистую оболочку кишечника. Последнее делает нецелесообразным использование препарата при наличии или подозрении на наличие любого активного колита, включая ВЗК. Кроме того, ФН противопоказан пациентам до 18 лет, беременным, кормящим, при электролитных нарушениях в анамнезе, асците, остром коронарном синдроме в последние 6 мес., хронической болезни почек III-V стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин), симптомах сердечной недостаточности, неспособности поддерживать адекватный прием жидкости, замедленном кишечном транзите. По мнению экспертов, препарат может быть использован у отдельных категорий пациентов при непереносимости альтернативных препаратов и только в случае, если по предварительной оценке врача (включающей определение СКФ до ФКС!) риск развития побочных эффектов ФН является низким.

Таким образом, использование ПЭГ является более приемлемым по соображениям безопасности. Вследствие этого ПЭГ безальтернативен в так называемых особых ситуациях, к которым относят проведение ФКС беременным, при ВЗК и ургентных ФКС при кишечных кровотечениях.

Предметом обсуждения является использование различных режимов

и доз ПЭГ, а также его сочетание с другими слабительными.

Одним из стандартных вариантов является режим раздельной дозы (split dose regimen), при котором пациент начинает принимать ПЭГ (как правило, 4 л) накануне исследования и завершает в день процедуры (подготовка в режиме day before). Как отмечено в мета-анализе 5 РКИ (1232 пациента), по сравнению с режимом полной дозы (4 л в день накануне ФКС) сплит-режим обеспечивает более высокий уровень очистки кишечника и лучше переносится [30].

Для подготовки к исследованию, проводимому во 2-й половине дня, рекомендован режим того же дня (same day regimen), предполагающий прием всей дозы ПЭГ утром в день выполнения ФКС. Это повышает переносимость подготовки (нет нарушений в день накануне исследования, сохраняется работоспособность и качество сна) при аналогичном уровне очистки кишечника. Исследование, проведенное в Корее, продемонстрировало, что для качественной подготовки большее значение имеет время приема ПЭГ, а не время суток, в которое проводится эндоскопия. Последняя доза ПЭГ, по мнению исследователей, должна приниматься за 4-7 часов до ФКС [14].

Минусом полноразовых режимов является необходимость употребления достаточно большого объема жидкости (4 л), что особенно проблематично в формате режима того же дня. Подобный подход нежелателен при отечно-асцитическом синдроме, застойной сердечной недостаточности, тяжелой артериальной гипертензии, а также при инертной кишке. В связи с этим предложены альтернативные варианты подготовки. Они предусматривают использование половинных доз ПЭГ (обычно 2 л) в сочетании с другими слабительными: аскорбатом, сенной, бисакодиллом, магнезией, оливковым маслом и лу-

бипростоном. Подобные схемы улучшают переносимость подготовки, но, к сожалению, могут снижать ее качество, особенно правых отделов кишки.

Еще одним осмотическим слабительным, позволяющим проводить низкообъемную (low-volume) очистку кишечника, является магнезия цитрат (МЦ). Он широко используется в Великобритании для подготовки к ФКС в комбинации с различными слабительными, чаще всего с натрия пикосульфатом (НП), который является секреторным слабительным. Эта комбинация (препарат пикопреп) обеспечивает такой же уровень качественной подготовки, как и полноразовые режимы. Так, в канадском мультицентровом исследовании с участием более 600 человек использование МЦ/НП обеспечивало хороший/отличный уровень подготовки как левых, так и правых отделов толстой кишки у 92 и 97% пациентов соответственно. Примечательно, что добавление бисакодила качество подготовки не улучшало [34].

Близкая по составу комбинация НП с окисью магнезия и лимонной кислотой в двух канадских исследованиях показала высокую клиническую эффективность при вечернем приеме и сплит-дозировке; последняя при этом улучшала качество подготовки правых отделов кишки. Отмечалась хорошая переносимость обоих режимов подготовки [16, 25]. В исследовании, проведенном в Великобритании, прием всей дозы НП утром в день ФКС оказался эффективнее двухдневного сплит-режима [33].

Полноразовый режим с ПЭГ может сопровождаться наличием достаточно большого количества жидкости в просвете кишки к моменту осмотра, что в исследовании D.J. Tolan et al. (2007) позволяло добиться адекватного осмотра при проведении виртуальной (т.е. посредством компьютерной томографии) колоноскопии только у 75% больных



Рисунок 5. Болезнь Крона. Язва (указана стрелкой), расположенная в терминальном отделе подвздошной кишки на 3 см проксимальнее илеоцекального клапана [20]

[45]. Это представляется важным, поскольку Руководство ESGE рекомендует минимизировать время между приемом последней дозы слабительного и проведением ФКС; оно не должно превышать 4 ч.

Кроме того, меньший объем гораздо лучше переносится пациентами и повышает их приверженность к врачебным рекомендациям. Низкообъемные режимы особенно предпочтительны у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и электролитными нарушениями. В американском исследовании SEE CLEAR II Study с участием 603 пациентов сравнивались 2 таких режима: МЦ/НП и 2 л ПЭГ с бисакодиллом. При одинаковом качестве подготовки всех отделов кишечника прием МЦ/НП сопровождался существенно меньшим числом побочных эффектов и лучшей переносимостью [28].

Таким образом, в условиях увеличивающейся распространенности ВЗК растет роль ФКС как метода, позволяющего не только устанавливать диагноз и оценивать тяжесть НЯК и БК, но и мониторировать эффективность проводимой терапии, а также своевременно выявлять жизнеугрожающие осложнения. Для успешного решения этих важных задач необходима адекватная подготовка к исследованию, которая способна обеспечить качественный осмотр, будучи при этом безопасной и по возможности комфортной. Основным препаратом, рекомендованным Руководством ESGE-2013, является ПЭГ, который используется в различных по дозе и времени приема режимах. Альтернативой может быть низкообъемный режим с МЦ/НП – препаратом, имеющим достаточную доказательную базу [26]. При этом, однако, следует помнить, что МЦ/ПН (как и ФН) способен вызывать воспалительные изменения слизистой кишечника в 10 раз чаще, чем ПЭГ, и учитывать это при подготовке именно пациентов с ВЗК [31].

Болевой абдоминальный синдром у больных хроническим панкреатитом. Патогенетическое обоснование фармакотерапии полиферментными препаратами



Пахомова И.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Клиническая панкреатология на современном этапе является одним из наиболее динамично развивающихся и вместе с тем сложных разделов гастроэнтерологии, привлекающих самое пристальное внимание специалистов. Данное обстоятельство в числе других причин объясняется все возрастающим представительством и широкой распространенностью патологии поджелудочной железы в популяции, трудностями диагностического поиска по выявлению и идентификации тех или иных механизмов формирования характерных синдромов заболевания, а также существующими сложностями в выборе оптимальной схемы лечения. Свидетелем этого является ежегодное появление большого количества научных работ, посвященных внедрению новых схем терапии или расширению показаний к использованию уже существующих лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита.

С клинических и социальных позиций необходимо учитывать прогрессивный характер данного страдания, его крайне негативное влияние на качество жизни больных. Известно, что в большинстве случаев хронический панкреатит имеет прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, стойкой персистенцией болей, когда больным необходимо строгое, зачастую пожизненное соблюдение диеты, постоянное медикаментозное лечение. Чрезвычайно серьезное прогностическое значение хронического панкреатита неотъемлемым образом связано с риском развития осложнений, летальность при которых достигает 5,5% [14].

Особенно важно подчеркнуть, что хронический панкреатит характеризуется крайне широкой палитрой клинических проявлений, включающих: развитие эндокринной патологии, трофологические расстройства, синдром воспалительной и ферментативной интоксикации, выраженные изменения психологического статуса пациентов. Однако, самыми тягостными для больных проявлениями, которые в наибольшей мере определяют снижение их качества жизни, являются болевой абдоминальный синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Важно отметить, что абдоминальная боль и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы не только в собственно клиническом отноше-

нии, но и по частоте встречаемости являются доминирующими симптомами хронического панкреатита. Так, по данным Buchler M.W. и соавт. (2004) боль в развернутую стадию хронического панкреатита регистрируется в 80-90%, синдром экзокринной недостаточности – в 5-15%, синдром панкреатогенного сахарного диабета – от 3 до 10% случаев [20]. При этом проявления болевого синдрома наиболее выражены в дебюте хронического панкреатита, тогда как функциональная недостаточность поджелудочной железы в начале заболевания имеет минимальные проявления. Вместе с тем, по мере фиброирования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, когда в патологический процесс вовлекается не менее 90%



активно функционирующей паренхимы поджелудочной железы боль, как правило, стихает, при этом прогрессирует панкреатическая недостаточность. Однако, по мнению М.М. Богера, в этих условиях может быть отмечено и усиление болевого панкреатического синдрома, обусловленное метеоризмом, возникающим как за счет снижения внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы, так и в результате нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника [4].

По данным ВОЗ, 7-64% населения мира периодически испытывает боль, и в 40% случаев появление болей служит поводом обращения к врачу [7]. При этом временной интервал между появлением жалоб на боли и верификацией диагноза составляет от 8 до 37 недель. Важно отметить, что на современном этапе развития клинической медицины проблема боли и болевых ощущений, а также механизмов их развития продолжает оставаться одной из наиболее сложных областей патофизиологии человека. С патофизиологических позиций боль – это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Биологическое значение боли состоит в том, чтобы защитить организм от действия повреждающих факторов.

Субъективное восприятие человеком боли в значительной мере определяется особенностями национального темперамента [26]. Так, например, у жителей Северной Америки и Западной Европы частота встречаемости абдоминальной боли находится на среднем уровне. Эмоциональные жители Латинской Америки жалуются на абдоминальную боль наиболее часто, тогда как сдержанные жители японского архипелага реже всех презентуют жалобу подобного характера. Данные показатели являются веским аргументом в пользу обо-

снованности мнения, согласно которому боль, испытываемая человеком, представляет собой более сложное ощущение, в котором ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент, рефлекторные изменения функций внутренних органов, двигательные безусловные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение боли [8].

У больных хроническим панкреатитом болевой абдоминальный синдром является практически облигатной составляющей заболевания и встречается в 85-95% случаев (лишь в отдельных ситуациях по нашим наблюдениям у пожилых больных с длительным анамнезом заболевания и выраженной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы боли могут не отмечаться). Хроническая боль у больных панкреатитом является перманентным психотравмирующим фактором, способствующим развитию социально-психологической дезадаптации, дисквалификации и инвалидизации пациентов, в условиях, когда особую актуальность приобретает высказывание древнегреческого философа Эпикура: «Боль – есть величайшее из всех зол». Именно боль является ведущим и наиболее упорным симптомом хронического панкреатита, основной клинической проблемой данного заболевания, приводящей порой к недоеданию, кахексии, наркологической зависимости, а в ряде случаев и к оперативным вмешательствам.

Болевой синдром у больных хроническим панкреатитом варьирует в широком диапазоне по своей локализации (боли в левом и/или правом подреберье, опоясывающие, сочетание болей), иррадиации (под левую лопатку, в прекардиальную область), характеру (ранняя приступообразная после еды, усиливающаяся при приеме жирной, жареной пищи, алкоголя), а также интенсивно-

сти (от слабовыраженной боли до постоянной, нестерпимой).

Принципиально важным является и то, что патогенетические факторы абдоминальной боли при хроническом панкреатите могут в значительной мере отличаться у разных пациентов. При этом наряду с собственно панкреатическими, включающими воспалительный процесс ткани поджелудочной железы, повышение внутриполостного давления в протоках, развитие панкреатического неврита, каузальную роль могут играть также и внепанкреатические факторы. Последние включают: сдавление общего желчного протока, спазм или стеноз большого дуоденального сосочка, дуоденальную гипертензию, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, а также наличие сопутствующей патологии.

Существенное значение в реализации механизмов формирования панкреатогенной боли имеет увеличение объема секреции поджелудочной железы и нарушение оттока панкреатического секрета, развитие ишемических изменений органа, воспаления перипанкреатической ткани, поражения нервных окончаний, образование псевдокист, сдавливающих окружающие органы. Все указанные механизмы у конкретного больного могут встречаться парциально или в сочетании между собой с тем или иным постоянством. Вместе с тем, ныне все более утверждается точка зрения, согласно которой среди всех указанных патогенетических механизмов наибольшее значение имеет увеличение объема секреции поджелудочной железы, когда в большинстве случаев болевой синдром при хроническом панкреатите обуславливается секреторным напряжением органа [1].

Равным образом и синдром внешнесекреторной недостаточности по происхождению является гетерогенным. При этом в условиях развития экзокринной

недостаточности поджелудочной железы страдает основная физиологическая функция, связанная как с уменьшением выработки ферментов органом, так и с нарушением их активации, а также разрушением, что неминуемо приводит к явлениям мальдигестии и мальабсорбции, и глубоким нарушениям эндоэкологии кишечника [9].

Все вышесказанное предопределяет цели лечения хронического панкреатита. Таковыми являются: обеспечение функционального покоя поджелудочной железы, купирование боли и восстановление внешнесекреторной недостаточности органа. Для купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите используются различные методы лечебного воздействия, включающие: ингибирование панкреатической секреции (аналоги соматостатина, энкефалинов, блокаторы секреции соляной кислоты), спазмолитики и анальгетики, ферментные препараты [12].

Известно, что одним из наиболее активных ингибиторов панкреатической секреции (как синтеза ферментов, так и бикарбонатов и воды) является соматостатин, действие которого определяется двойным эффектом, опосредованным через рецепторы ацинарных клеток и подавлением синтеза секретина и холецистокинина [9, 21]. Синтетические аналоги соматостатина угнетают синтез и секрецию панкреатического сока, снижают протоковое давление и эффективно купируют боль, но, с учетом необратимости процесса обструкции протокового аппарата являются, тем не менее, скорее средством оказания неотложной помощи, нежели чем могут быть использованы для систематического лечения пациентов. Подобным механизмом действия обладают и синтетические аналоги лейцинэнкефалина.

Одним из несомненных достижений последних лет является обоснование принадлежности

хронического панкреатита к числу кислотозависимых форм патологии органов пищеварения [6]. Теоретической базой для данного вывода служат приоритетные в мировом отношении исследования сотрудников лаборатории И.П. Павлова, посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Ими еще в 1894-1896 г.г. (И.Л. Долинский,

ингибиторы секреции соляной кислоты. Вместе с тем, единого мнения о данном варианте лечения в силу отсутствия как в мире, так и в России соответствующих клинических многоцентровых исследований не проводилось. Тем не менее, в отечественной литературе встречается множество работ, показывающих эффективность использования H_2 -гистаминоблокаторов (фамотидин) и ингибиторов протонно-



Л.Д. Попельский) была доказана тесная сопряженность между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку, которая является естественным стимулятором секреторной деятельности поджелудочной железы (секретин и холецистокин-панкреозимин выделяются гормонпродуцирующими клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при поступлении в нее из желудка соляной кислоты). В соответствии с этим, учитывая факт зависимости активности ферментов поджелудочной железы от уровня pH в двенадцатиперстной кишке (в условиях ацидификации последней активность ферментов резко падает), для создания физиологического покоя органа и купирования боли используются

го насоса (омепразол, лансопразол, эзомепразол) при обострении хронического панкреатита по данным выборочных исследований [3, 11, 16]. Однако, необходимо учитывать и тот факт, что ингибиторы секреции соляной кислоты блокируют в основном гуморальный секретинопосредованный путь панкреатической секреции, тогда как вагусная стимуляция выработки ферментов в большей мере сохраняется.

Анальгетики и спазмолитики практически всегда используются в терапии обострений хронического панкреатита, обладая универсальными свойствами купирования абдоминальной боли, особенно в случаях ишемии органа, периневрального воспаления и фиброза [13, 18].

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1990



году (с последующими модификациями в 1991 и 1995 гг.) были приняты рекомендации по рациональному обезболиванию в онкологической практике, что также оказалось адекватно применимо и в других областях медицины, в том числе и в панкреатологии [2]. Данные рекомендации основаны на рациональном выборе анальгетика в соответствующей дозе с использованием принципа ступенчатого перехода от ненаркотических обезболивающих средств к более мощным наркотическим препаратам, что позволяет избежать зависимости от опиоидов.

В 2002 году академиком РАМН В.Т. Ивашкиным также была обоснована концепция создания ступенчатого алгоритма рациональной терапии болевого абдоминального синдрома в гастроэнтерологической практике по принципу терапии «step up». Тем самым утверждается переход от менее «сильнодействующих», но эффективных и безопасных, в основном используемых в качестве самолечения, к более сложным, мощным лекарственным препаратам в зависимости от основного патогенетического варианта и интенсивности болевого синдрома [2, 8].

Выбор препарата на первой ступени алгоритма купирования болей в животе может осуществляться при таких заболеваниях, как функциональная (неязвенная) диспепсия, синдром раздраженного кишечника легкого течения, дисфункция сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни и др. При этом в лечении наиболее часто используются дротаверин (неселективный миотропный спазмолитик), мебеверин (селективный миотропный спазмолитик, блокатор натриевых каналов), пинаверия бромид (селективный блокатор кальциевых каналов) и гиосцин бутилбромид (нейротропный спазмолитик). Значительной проблемой в лечении хронического панкреатита являются сопутствую-

щие спастические расстройства, дисфункция сфинктера Одди, особенно его гипертония. Для терапии данных состояний наиболее часто используются селективные спазмолитики.

В случае длительной, интенсивной и усиливающейся абдоминальной боли, когда происходит нарушение ее восприятия, возникает необходимость перехода на вторую ступень. При этом к терапии присоединяются

ное значение имеет выраженная дезадаптация ноцицептивных структур центральной нервной системы и гуморальной передачи. В терапии находят применение психотропные средства ввиду значительной психопатологической симптоматики, ненаркотические анальгетики, а также наркотические средства.

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание

| | |
|---|--|
| Поступление ферментов в просвет ДПК | Поступление ферментов в просвет ДПК |
| Взаимодействие с ХЦК-рилизинг-пептидом, продуцируемым в ДПК | Взаимодействие с ХЦК-рилизинг-пептидом, продуцируемым в ДПК |
| Достаточный уровень ферментов в ДПК | Низкий уровень ферментов в ДПК |
| Инактивация ХЦК-рилизинг-пептида | ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется |
| Снижение синтеза ХЦК | Повышение продукции ХЦК |
| Снижение выработки ферментов | Стимуляция ферментопродуцирующей функции поджелудочной железы |

Рисунок 1. Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов поджелудочной железы

блокаторы серотониновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики и психотропные средства. Клиническим примером является обострение хронического панкреатита среднего течения, синдром раздраженного кишечника, дисфункция или стеноз сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни.

Третья ступень используется для пациентов с достаточно сильными, интенсивными и устойчивыми к лечению болями при таких заболеваниях, как хронический панкреатит тяжелого течения, онкологическая патология, хронические заболевания кишечника, когда в варианте абдоминальной боли первостепен-

уделяется возможности использования ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов поджелудочной железой.

Попытки изучения данного механизма начались в 1970 г., и только в 1977 г. результаты были опубликованы [22].

Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железой осуществляется по механизму обратной связи (рис. 1.). При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет двенадцатиперстной кишки происходит их взаимодействие с холецистокинин (ХЦК)-рилизинг-пептидом. При достаточном уровне панкреатических ферментов в двенадцатиперстной

кишке происходит инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза ХЦК и, как следствие, снижение выработки ферментов поджелудочной железой.

Если же ферментов поджелудочной железы в просвете двенадцатиперстной кишки недостаточно, то ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется, происходит повышение продукции ХЦК и, как следствие, стимуляция выработки ферментов поджелудочной железой. В результате при наличии хронического панкреатита усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета, и панкреатическая боль усиливается.

Данные физиологические механизмы опровергают пока еще, к сожалению, распространенные представления о том, что полиферментная терапия показана больным хроническим панкреатитом только с выраженными проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и не показана при болевой форме заболевания. Г.Ф. Коротко и соавт. [10] было показано, что ферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность поджелудочной железы, создавая физиологический покой органа, путем генерализованного торможения панкреатической секреции по принципу обратной связи.

Важно отметить, что по результатам ряда зарубежных исследований было также показано уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома

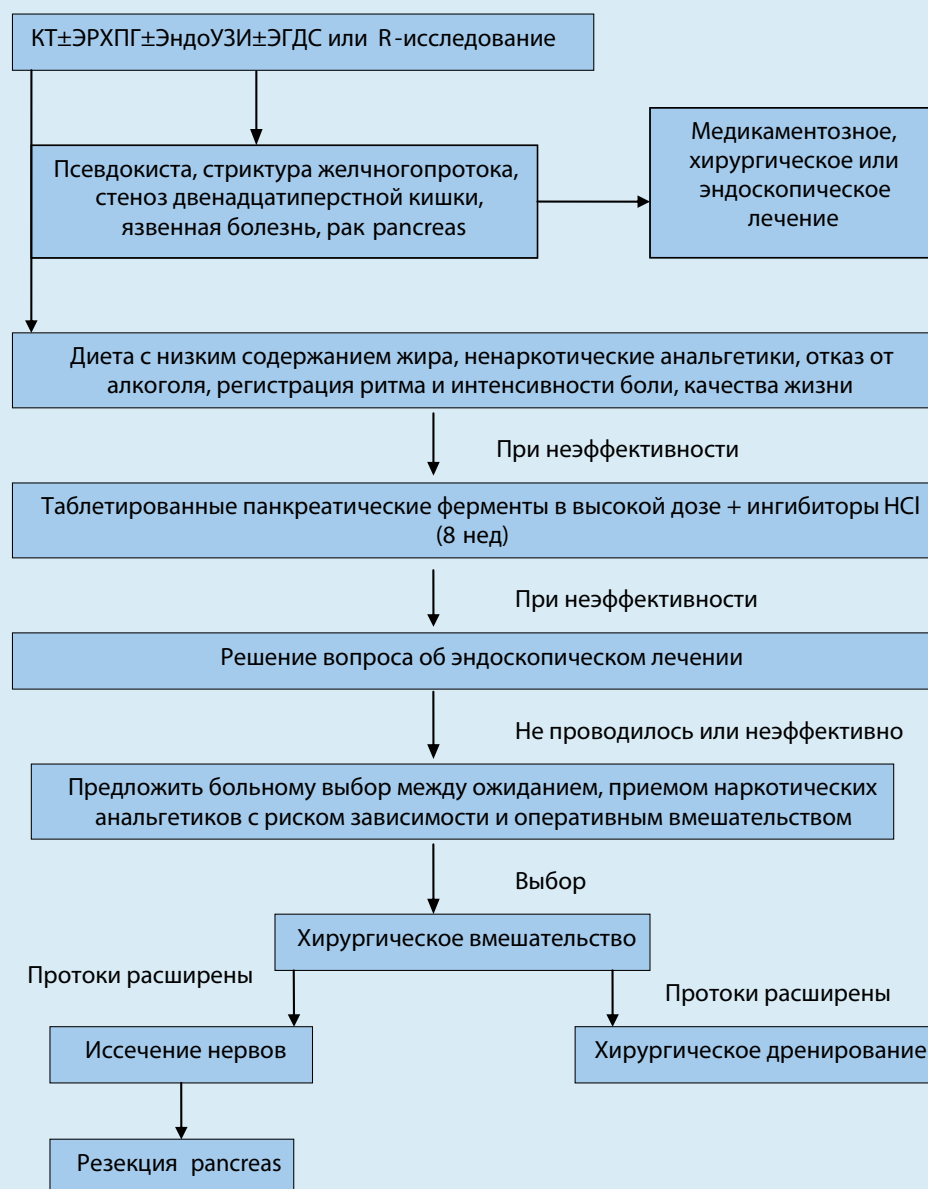


Рисунок 2. Алгоритм патогенетического подхода к купированию болевого синдрома при хроническом панкреатите (рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциации) [27]

на фоне приема полиферментных препаратов [24, 25]. При этом обосновывается, в частности, точка зрения о том, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя поджелудочной железы и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения [15, 24, 25].

Что касается энтеросолюбивых микросферических ферментных препаратов, то они, по-видимому, имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности поджелудочной железы, тогда как проявления болевого синдрома уменьшаются менее значительно [23, 24]. Данный феномен, скорее всего, может объясняться тем, что ингибирование обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а энтеросолюбивые ферментные препараты достигают максимальной активности в

Мезим®

форте 10000

Мезим® - пищеварение лучше с ним!



- **Купирует панкреатическую боль**
- **Восполняет дефицит ферментов**

Показания к применению
Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз и др.) Хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени, желчного пузыря.

Способ применения и дозы
Применять по 1-2 таблетки во время еды, не разжевывая и запивая водой.

Побочные действия
Крайне редко - аллергические реакции немедленного типа - диарея, тошнота, чувство дискомфорта в желудке

Противопоказания
Повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, детский возраст до 6 лет

Применение в педиатрии
У детей старше 6 лет препарат применяется по назначению врача.
Беременность и лактация
Препарат Мезим® форте 10000 можно принимать во время беременности и в период кормления грудью.

Условия отпуска из аптек
без рецепта

Представительство
АО «Берлин-Хеми АГ» в РК, г.Алматы,
ул.Луганского № 54, коттедж №2
Тел. +7 (727) 244-61-83,
244-61-84, 244-61-85

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИН

* Перед применением и назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению.



КАЗ Мез-04-2013
РК РК-5-Ж-014092 от 03.12.2009
Регистрация №0991 от 18.03.13

дистальном отделе последней, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации ХЦК-рилизинг-пептида, снижении холецистокинина, и, следовательно, в купировании боли панкреатического происхождения [23].

При этом, необходимо отметить, что алгоритм лечения хронического панкреатита с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов (рис. 2).

Среди таблетированных ферментных препаратов с кишечнорастворимой оболочкой широкое применение в лечении различных форм хронического панкреатита находит препарат с заслуженной клинической репутацией Мезим 10000.

Таблетки Мезим 10000 покрыты кислотоустойчивой оболочкой, которая не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки.

Отечественными авторами проведен ряд исследований с использованием данного ферментного препарата в терапии болевого синдрома панкреатического происхождения. Так, В.Б. Гриневич и соавт. [5] показали, что болевой абдоминальный синдром у больных, принимавших Мезим 10000, купировался достоверно ($p < 0,05$) быстрее (в среднем уже к 5-м суткам), чем в группе пациентов, лечившихся капсулированным препаратом панкреатина. Полное исчезновение болей к 10-му дню наблюдения у 86,7% больных также оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше в группе больных, получавших Мезим 10000, чем у пациентов, лечившихся капсулированным

препаратом панкреатина с аналогичной активностью по липазе и сравнимым профилем активности по другим панкреатическим энзимам (66,7%). Несомненный интерес представляет и тот факт, что в другом исследовании О.С. Шифрин и соавт. отметили возможность применения Мезим 10000 у большинства пациентов без использования ингибиторов секреции соляной кислоты (назначение последних является обязательным при назначении безоболочечных ферментных препаратов), в купировании болевого синдрома при хроническом панкреатите, что значительно повышает рентабельность лечения [19].

Для купирования абдоминальной боли у больных хроническим панкреатитом Мезим 10000 следует назначать по 1-2 таб. 3 раза в день (во время каждого основного приема пищи). По 2 таб. на каждый прием пищи показаны при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации вводимых $per os$ в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению жела-

емого клинического эффекта. Критерий прекращения лечения Мезимом 10000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10-14 дню от начала лечения. В дальнейшем возможен прием препарата в режиме *on demand* (по требованию). При сочетании у больного хроническим панкреатитом болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности постоянного приема Мезима 10000.

Таким образом, на сегодняшний день вряд ли найдутся аргументы в пользу ревизии необходимости использования комплексного подхода для купирования болевого абдоминального синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом. Вместе с тем, с учетом проблемы полипрагматизации у полиморбидных пациентов, которая особенно актуальна в терапии лиц пожилого возраста, использование препаратов с суммационным клиническим эффектом является одним из наиболее предпочтительных решений. Примером такого подхода в панкреатологии является назначение полиферментной терапии как в классическом, ставшем уже каноническим, варианте собственно заместительной терапии, так и для купирования болевого абдоминального синдрома путем торможения панкреатической секреции и создания условий физиологического покоя поджелудочной железы (важность данного показания с учетом явного преобладания в общей структуре больных панкреатитом лиц с доминирующим болевым абдоминальным синдромом, трудно переоценить).

Список литературы находится в редакции





Применение полиферментного препарата Креон 25000 в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита



Гриневич В.Б., Сас Е.И., Щербина Н.Н., Тряпицын А.В., Егоров Д.В.
Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) представляет серьезную медико-социальную проблему [2, 6, 11]. Это обусловлено неспецифичностью симптомов поражения ПЖ, отсутствием простых и достоверных диагностических методов, позволяющих выявить такие поражения, сложностью комплексной терапии этих больных. В последнее время наметилась тенденция к росту числа случаев воспалительных заболеваний ПЖ и ее новообразований, увеличению количества их осложнений и повышению смертности, поэтому своевременная диагностика и лечение на ранних этапах воспалительных изменений ПЖ позволят предупредить возникновение основных осложнений.

Выявляемость ХП в структуре заболеваний органов пищеварения составляет 5,1–9% [1]. В России распространенность ХП среди взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 тысяч населения [3]. При этом следует отметить отчетливую тенденцию к росту первичной заболеваемости ХП, которая увеличилась в Европе с 4–8 случаев на 100 тысяч населения в год в 1998 году до 25 случаев на 100 тысяч населения в 2007 году [2]. Закономерным следствием этого стал двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом за последние 30 лет [4]. Данное обстоятельство обусловлено главным образом сохранением значимости основных этиологических факторов хронического панкреатита (злоупотребление алкоголем, широкая распространенность заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыделительной системы), а также совершенствованием лабораторных и инструментальных

методов его диагностики [5]. Насто-
раживает также рост показателей распро-
страненности хронического пан-
креатита в России среди лиц молодого
возраста и подростков: за последние
10 лет уровень заболеваемости вырос
в 4 раза [5, 8].

Не менее важным является тот
факт, что при ХП ранние осложне-
ния (гнойно-септические, тромбоз в
портальной системе, стеноз холедоха
и двенадцатиперстной кишки) разви-
ваются в 30% случаев, поздние ослож-
нения (стеаторея и другие призна-
ки мальдигестии и мальабсорбции;
энцефалопатия, анемия, локальные
инфекции, артериопатия нижних ко-
нечностей, остеомалация) – в 70–85%
случаев, а летальность при осложне-
ниях составляет до 5,5% [9].

Следует отметить, что по данным
электронной микроскопии между от-
ком железы и панкреонекрозом нет
принципиальных различий, отличие
только в количестве пораженных тка-

ней и обратимости процесса. Ультра-
структурно выявляются разрушения
ацинарных клеток, повреждения эн-
дотелия и тромбоз капилляров. Визу-
ально определяют отек железы, очаги
жирового, геморрагического некроза
с локальным или распространен-
ным поражением. Мероприятия,
направленные на снижение панкре-
атической секреции в первые сутки
обострения ХП, включают в себя
назначение ферментных препара-
тов с высоким содержанием липазы.
Механизм действия их реализуется
посредством уменьшения выработ-
ки холецистокинина за счет влияния
трипсина на холецистокинин-ри-
лизинг-фактор и, соответственно,
угнетения стимуляции выработки
ферментов поджелудочной железой
[10]. В ряде работ последних лет до-
казано положительное влияние экзо-
генных ферментов, в первую очередь
трипсина и липазы, на секреторную
активность ПЖ при обострениях ХП.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, принявших участие в исследовании

| Группа | Численность | Возраст | Соотношение мужчины : женщины |
|------------------|-------------|-------------|-------------------------------|
| Основная группа | 34 | 38,6 ± 0,78 | 5,5 : 1 |
| Группа сравнения | 10 | 35,8 ± 0,34 | 4 : 1 |

Увеличение содержания ферментных препаратов (особенно протеаз) в дуоденальном содержимом приводит к уменьшению объема и ферментной активности панкреатического сока, что ведет к снижению протокового и тканевого давления, созданию так называемого «функционального покоя» и закономерному купированию боли.

Предмет данного исследования – изучение клинической эффективности полиферментного препарата Креон 25000 в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита.

Материалы и методы

На базе 2-й кафедры ТУВ Военно-медицинской академии проводились исследования по изучению эффективности применения полиферментного препарата Креон 25000 в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита.

Препарат Креон 25000 назначался 34 больным с хроническим панкреатитом в составе основной терапии, включавшей секретолитический препарат Омепразол и спазмолитическое средство Но-шпа. Контрольную группу составили 10 больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита, получавших стандартную терапию с использованием панкреатина 10000 по 2 таблетки на прием. Продолжительность курса лечения составля-

ла не менее 4 недель. Состав исследуемых групп приведен в таблице 1.

У больных, получавших Креон 25000, в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- общеклинических;
- биохимических (АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилазы, глюкозы, калия);
- холестерина и липопротеидов сыворотки крови (общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, коэффициента атерогенности КА);
- кала на копрограмму и дисбактериоз;
- эластазы в кале;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологического статуса и качества жизни.

Таблица 2. Динамика регрессии клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов у больных хроническим панкреатитом в зависимости от наличия в составе комплексной терапии препарата Креон 25000

| Клинические симптомы | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Боль в левом подреберье, баллы | 3,3 ± 0,2* | 1,3 ± 0,2* | 3,2 ± 0,4 | 2,2 ± 0,3 |
| Боль в правом подреберье, баллы | 2,6 ± 0,3* | 1,6 ± 0,3 | 2,4 ± 0,3 | 2,1 ± 0,4 |
| Вздутие живота, баллы | 3,3 ± 0,5* | 1,1 ± 0,5 | 3,1 ± 1,0 | 1,2 ± 0,5 |
| Урчание, баллы | 3,1 ± 0,7* | 1,0 ± 0,6 | 3,1 ± 1,5 | 1,3 ± 0,5 |
| Нарушение консистенции стула, баллы | 4,3 ± 1,1* | 1,3 ± 0,6 | 4,2 ± 1,6 | 2,2 ± 0,6 |
| Нарушение частоты стула, баллы | 4,4 ± 1,2* | 1,1 ± 0,2 | 4,2 ± 1,7 | 1,3 ± 0,7 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

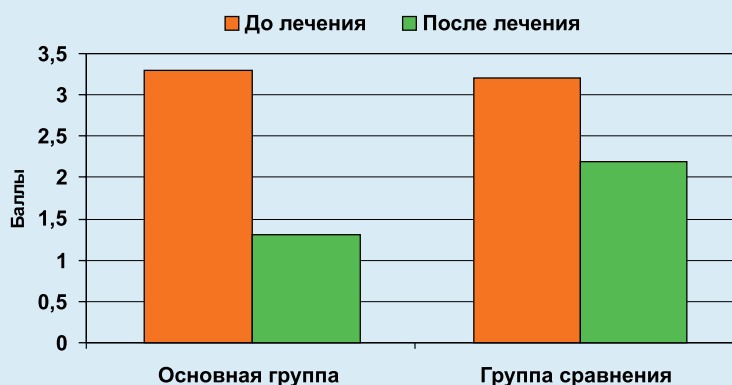


Рисунок 1. Динамика качества жизни (SF-36) больных с хроническим панкреатитом на фоне стандартной терапии в зависимости от применения препарата Креон 25000

Клинические эффекты препарата Креон 25000 при лечении больных рецидивирующей формой хронического панкреатита

Установлено, что при использовании в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом полиферментного препарата Креон 25000 достоверно быстрее регрессировали проявления кишечной диспепсии: отмечалось уменьшение либо исчезновение проявлений метеоризма в виде вздутия живота и урчания в кишечнике, восстанавливалась нормальная консистенция и частота стула. Кроме того, использование в комплексной терапии препарата Креон 25000 сопровождалось достоверным снижением выраженности болевого абдоминального синдрома (табл. 2).



Как следует из данных копрограммы, представленных в таблице 3, у больных, получавших Креон 25000, отмечается более выраженная регрессия явлений стеато- и креатореи.

При исследовании кала на дисбактериоз (табл. 4) отмечаются положительные изменения микробного пейзажа у пациентов обеих групп: возрастает представительство главной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерий), полноценной кишечной палочки.

Анализ динамики иммунологических показателей у больных обеих

групп (табл. 5) свидетельствовал о повышении естественного защитного барьера слизистой оболочки, что проявлялось в повышении уровня иммуноглобулинов класса А на фоне тенденции к уменьшению уровня иммуноглобулинов классов М и G, а также концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Изменение последнего показателя в группе больных, получавших в составе комплексной терапии Креон 25000, было статистически достоверным ($p = 0,035$).

Динамика УЗ показателей, характеризующих структурно-функци-

ональное состояние гепатобилиарной системы, на фоне стандартной терапии больных рецидивирующей формой хронического панкреатита и терапии, включавшей Креон 25000, представлена в таблице 6.

Как следует из приведенных данных, отмечается достоверное уменьшение размеров хвоста поджелудочной железы у пациентов, принимавших Креон 25000, по сравнению с группой контроля.

Анализ результатов исследования биохимических параметров крови у больных хроническим панкреатитом,

Таблица 3. Динамика копрограммы у больных хроническим панкреатитом обеих групп

| Показатели | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Мышечные волокна перевариваемые, баллы | 2,1 ± 0,5 | 1,2 ± 0,3 | 2,3 ± 0,6 | 1,1 ± 0,5 |
| Мышечные волокна непереваренные, баллы | 3,3 ± 0,7 | 1,5 ± 0,6* | 3,2 ± 0,5 | 2,2 ± 0,4 |
| Крахмальные зерна внутриклеточные, баллы | 2,0 ± 0,5 | 1,1 ± 0,1 | 2,3 ± 0,7 | 1,8 ± 0,6 |
| Крахмальные зерна внеклеточные, баллы | 1,9 ± 0,2 | 1,8 ± 0,3 | 2,1 ± 0,5 | 1,9 ± 0,4 |
| Нейтральный жир, баллы | 3,4 ± 0,6 | 0,7 ± 0,4* | 3,5 ± 0,5 | 2,7 ± 0,6 |
| Йодофильная флора, баллы | 2,5 ± 0,4 | 1,0 ± 0,2 | 2,0 ± 0,6 | 0,9 ± 0,8 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Результаты исследования кала на дисбактериоз у больных хроническим панкреатитом обеих групп

| Группы микроорганизмов | Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г | | | | Норма, lg КОЕ/г |
|---------------------------|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | опытная группа | | группа контроля | | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | |
| Бифидобактерии | 5,0 | 7,44* | 5,4 | 6,4 | 8-12 |
| Лактобактерии | 6,2 | 7,78 | 6,5 | 6,5 | 8-9 |
| Бактероиды | 6,44 | 7,57 | 6,2 | 6,67 | 8-12 |
| Фузобактерии | 0 | 5 | 0 | 7 | не менее 8 |
| Пептострептококки | 7,5 | 7,67 | 8 | 7,2 | не менее 9 |
| Вейлонеллы | 7 | 6 | 6 | 0 | 5-6 |
| Эубактерии | 5,63 | 6,4 | 6,1 | 5,8 | не менее 9 |
| Клостридии | 0 | 0 | 0 | 0 | 3-5 |
| E. coli | 6,7 | 6,67 | 6,5 | 6,6 | 7-8 |
| E. coli (лактозоотриц.) | 4,43 | 3,5* | 4,8 | 3,4* | не более 4 |
| E. coli (гемолизир.) | 3 | 0* | 3,5 | 3 | 0 |
| Протеи | 0 | 0 | 0 | 0 | не более 3 |
| Клебсиеллы | 0 | 0 | 0 | 0 | не более 3 |
| Другие энтеробактерии | 3,25 | 0* | 3,65 | 4 | не более 4 |
| Патогенные энтеробактерии | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Всего стафилококков | 4,33 | 3,33* | 4,43 | 3* | не более 4 |
| Золотистый стафилококк | 0 | 0 | 0 | 0 | не более 2 |
| Энтерококки | 6,25 | 6,67 | 7 | 6,7 | 8-9 |
| Аэробные бациллы | 4,5 | 3,75 | 5,2 | 4,14 | не более 4 |
| Дрожжеподобные грибы | 3,4 | 3,2 | 3,7 | 3,33 | не более 3 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ПАНКРЕАТИТ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Таблица 5. Динамика некоторых показателей иммунологического статуса у больных хроническим панкреатитом, получавших стандартную терапию и терапию, включавшую Креон 25000

| Показатель | Основная группа | | Группа сравнения | |
|------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Ig M, г/л | 1,54 ± 0,15 | 1,43 ± 0,28 | 1,46 ± 0,25 | 1,34 ± 0,23 |
| Ig G, г/л | 23,73 ± 6,38 | 19,65 ± 4,91 | 25,11 ± 6,33 | 19,90 ± 4,33 |
| Ig A, г/л | 2,52 ± 1,54 | 3,41 ± 1,39 | 2,61 ± 1,36 | 3,22 ± 1,61 |
| ЦИК, ед. | 72,4 ± 12,13 | 44,8 ± 5,31* | 74,60 ± 11,18 | 59,80 ± 6,22 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 6. Динамика показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние гепатобилиарной системы у пациентов обеих групп

| Сонографические характеристики | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Размер пузыря продольный, см | 6,41 ± 0,31 | 6,35 ± 0,21 | 6,42 ± 0,32 | 6,40 ± 0,24 |
| Размер пузыря поперечный, см | 2,70 ± 0,10 | 2,65 ± 0,12 | 2,75 ± 0,22 | 2,70 ± 0,14 |
| Размер головки поджелудочной железы, см | 2,50 ± 0,23 | 2,30 ± 0,24 | 2,50 ± 0,25 | 2,40 ± 0,12 |
| Размер тела поджелудочной железы, см | 2,20 ± 0,13 | 2,10 ± 0,33 | 2,20 ± 0,25 | 2,10 ± 0,15 |
| Размер хвоста поджелудочной железы, см | 1,70 ± 0,20 | 1,30 ± 0,07* | 1,70 ± 0,20 | 1,50 ± 0,09 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 7. Динамика концентрации в плазме крови ферментов поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом до и после применения препарата Креон 25000

| Показатель | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-------------------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Амилаза, г/(ч-л) | 47,0 ± 2,4 | 37,0 ± 2,5 | 48,0 ± 3,2 | 36,0 ± 3,6 |
| Липаза, МЕ/л | 25,0 ± 0,8 | 22,0 ± 1,1 | 24,0 ± 0,9 | 23,0 ± 0,6 |
| Трипсин, нмоль Дс-л) | 64,3 ± 7,5 | 44,0 ± 2,8 | 62,5 ± 5,5 | 46,0 ± 8,2 |
| Ингибитор трипсина, мольДч-л) | 17,4 ± 3,1 | 23,3 ± 5,3 | 16,3 ± 3,3 | 26,3 ± 2,3 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 8. Динамика среднего содержания липопротеидов и глюкозы в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом в зависимости от терапии ($M \pm m$)

| Показатели | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Триглицериды, мг/дл | 112,5 ± 6,1 | 97,3 ± 5,4 | 115,3 ± 8,7 | 97,5 ± 6,1 |
| Холестерин, мг/дл | 147,5 ± 8,6 | 140,2 ± 11,4 | 148,4 ± 7,2 | 142,3 ± 8,6 |
| ХС-ЛПНП, мг/дл | 87,0 ± 3,4 | 76,5 ± 3,9 | 85,4 ± 4,2 | 78,1 ± 2,7 |
| ХС-ЛПВП, мг/дл | 40,4 ± 2,4* | 47,5 ± 3,2 | 42,2 ± 3,6 | 44,5 ± 3,8 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,4 ± 0,1 | 4,9 ± 0,2 | 5,4 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 9. Динамика среднего содержания эластазы 1 в кале у больных хроническим панкреатитом в зависимости от терапии ($M \pm m$)

| Показатели | Основная группа | | Группа сравнения | |
|-------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Эластаза 1, мкг/г | 162,5 ± 16,5 | 227,3 ± 15,3* | 159,3 ± 18,3 | 197,5 ± 16,5 |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$)



Таблица 10. Динамика показателей психологического статуса по данным теста Люшера у больных хроническим панкреатитом в зависимости от терапии ($M \pm m$)

| Показатели | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Фактор нестабильности выбора | 38,28 \pm 4,94 | 34,38 \pm 3,34 | 40,33 \pm 5,38 | 39,56 \pm 6,19 |
| Фактор уклонения от аутогенной нормы | 61,72 \pm 9,41 | 50,00 \pm 8,11 | 48,48 \pm 7,21 | 42,36 \pm 8,62 |
| Фактор тревожности | 42,19 \pm 6,78 | 20,84 \pm 4,21* | 47,84 \pm 4,22 | 38,31 \pm 2,78 |
| Фактор активности | 46,88 \pm 5,84 | 41,67 \pm 5,35 | 42,25 \pm 3,64 | 43,58 \pm 3,87 |
| Фактор работоспособности | 55,03 \pm 7,54 | 72,25 \pm 9,55* | 51,48 \pm 0,29 | 59,18 \pm 0,35 |
| Показатель вегетативного тонуса | 2,06 \pm 0,89 | -0,03 \pm 0,09* | 2,57 \pm 0,94 | 0,52 \pm 0,17 |

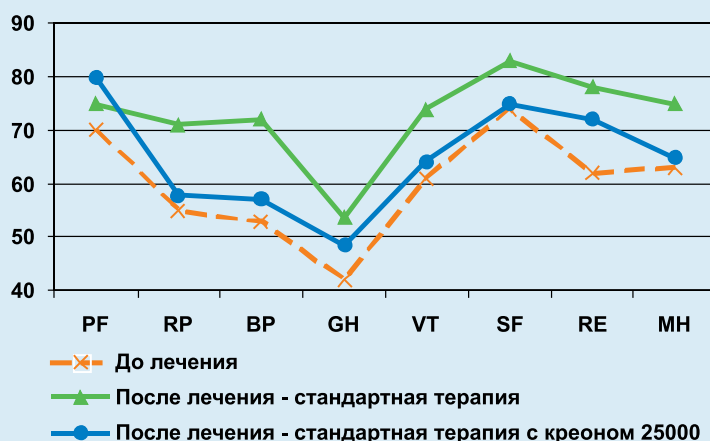
в том числе в сочетании с хроническим холециститом, не позволил выявить каких-либо достоверных изменений по сравнению с группой контроля (данные представлены в таблице 7).

Как следует из данных, представленных в таблице 7, уровни трипсина, ингибитора трипсина, амилазы и липазы сыворотки крови претерпевают некоторые изменения на фоне приема препарата Креон 25000. Наиболее чувствительным показателем является ингибитор трипсина, тогда как диапазон вариации изменений значений содержания сывороточной липазы оказывается незначительным.

Крайне важным представляется факт достоверного увеличения уровня эластазы 1 в кале у пациентов основной группы, указывающий на компенсацию внешнесекреторной активности поджелудочной железы (табл. 9).

Динамика показателей, характеризующих липидный обмен, показывает, что у больных обеих групп отмечается снижение как общего холестерина, так и атерогенных его фракций. Однако у пациентов, принимавших Креон 25000, выявлено достоверное увеличение уровня холестерина ЛПВП и более выраженная тенденция к снижению уровня глюкозы и общего холестерина, а также холестерина ЛПНП (табл. 8).

Результаты оценки качества жизни больных в зависимости от приема препарата Креон 25000 на фоне стандартной терапии больных хроническим панкреатитом представлены на рисунке 2. Следует отметить, что введение в схемы лечения препарата Креон 25000 приводит к выраженному приращению всех основных показателей качества жизни, связанных



По оси абсцисс шкалы: PF – физического функционирования, RP – физического ролевого функционирования, BP – боли, GH – общего здоровья, VT – жизнеспособности, SF – социального функционирования, RE – ролевого эмоционального функционирования, MH – ментального (психологического) здоровья.

Рисунок 2. Динамика качества жизни (SF-36) больных с хроническим панкреатитом на фоне стандартной терапии в зависимости от применения препарата Креон 25000

с состоянием общего здоровья, преимущественно по шкале боли, общего здоровья и физического ролевого функционирования.

Результаты исследования показателей психологического статуса по данным теста Люшера представлены в таблице 10.

Как видно из представленных данных, при включении в терапию препарата Креон 25000 отмечается статистически достоверное увеличение показателей, характеризующих уровень активности и работоспособности, и снижение уровня тревожности на фоне миграции коэффициента вегетативного тонуса в сторону парасимпатикотонии.

Выводы

Использование в составе комплексной терапии полиферментного

препарата Креон 25000 характеризуется многогранной клинической эффективностью, определяемой, прежде всего, выраженным влиянием на регуляторные механизмы функционирования поджелудочной железы, созданием условий «функционального покоя» в начальный период обострения хронического панкреатита, а также закономерным снижением сроков купирования болевого абдоминального синдрома.

Включение препарата Креон 25000 в состав терапии хронического панкреатита сопровождается компенсацией внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, определяемой эластазным тестом.

Список литературы находится в редакции

Береги желудок смолоду...

Среди всех заболеваний внутренних органов патологии органов пищеварения являются наиболее распространенными на сегодняшний день. Неправильное питание, практически ежедневные стрессы, неблагоприятная экологическая ситуация неуклонно ведут к увеличению количества пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями, к коим относятся болезни пищевода, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, кишечника и печени. При этом неверно организованное лечение таких болезней, а зачастую самолечение приводят их в хроническую форму, усугубляющую течение заболевания.

С юности я твердо усвоила родительский наказ «Береги желудок смолоду». Однако уехав в 17 лет из отчего дома, питалась как все студенты, проживающие в общежитии, т.е. не всегда правильно и рационально. Может быть, впоследствии сказалась работа в биохимических научно-исследовательских лабораториях, но в последнее время желудок и печень дали о себе знать.

Как человек, выросший в медицинской среде, да и сам, имеющий не столь отдаленное к ней отношение, я не стала заниматься самолечением, а добросовестно прошла путь от участкового терапевта до «уважаемых» специалистов в сфере гастроэнтерологии и стала «почетным донором» (каждому специалисту необходимы свежие лабораторные анализы и результаты инструментальных исследований).

Заключение одного из гепатологов о диагнозе и его рекомендация меня абсолютно деморализовали, поэтому я решила ехать в дальние края, и к выбору клиники подошла очень ответственно.

Общеизвестно, что залогом успешного лечения является точная диагностика. Современные методы обследования позволяют диагностировать гастроэнтерологические заболевания на ранних стадиях и проводить эффективное лечение и профилактику. Разработка первых диагностических приборов (прототипов эндоскопа) в начале XIX века, положила начало стремительному развитию медицинской науки гастроэнтерологии. **Именно Германия** стала родоначальницей этого класса медицинских приборов. Работы врача из Франкфурта-на-Майне Филиппа Боццини (1773–1809 г.) заложили основу современной эндоскопии.

Не удивительно, что одной из стран производителей лучшего высококачественного диагностического оборудования для гастроэнтерологии является **Германия**. Клиники Германии всегда располагают новейшим оборудованием, его замена на более современные образцы производится каждые 3-5 лет. В настоящее время Германия является признанным мировым лидером в диагностике и лечении гастроэнтерологических заболеваний как консервативным, так и хирургическим путем.

Однако многие знакомые весьма успешно прошли обследование и лечение у китайских специалистов. Поколебавшись между клиниками Китая и Германии, остановила свой выбор на Университетской клинике г. Фрайбурга.

Университетская клиника г. Фрайбурга знаменита своей богатой историей и является одним из старейших

и авторитетнейших медицинских учреждений Германии. Клиника была основана на базе медицинского факультета Фрайбургского университета им. Альберта Людвиг, который в прошлом году отметил свой 555-летний юбилей. В разные годы в ней работали и преподавали многие выдающиеся врачи, 11 из которых стали лауреатами Нобелевской премии. Университетская клиника до сих пор входит в состав Фрайбургского университета, который был удостоен звания элитного университета Германии. Стоит отметить, что в Университете учились в свое время Эразм Роттердамский, Пауль Эрлих, Конрад Аденауэр, а также Михаил Ломоносов.

В состав клиники входят 14 специализированных клиник, многочисленные институты и центры. Персонал клиники представлен более 10 000 сотрудников.





Пациентам оказывают помощь 1200 врачей и 2900 работников среднего медицинского персонала.

Моя цель – попасть на консультацию к главному врачу клиники гастроэнтерологии и гепатологии профессору Хуберту Блюму.

Профессор Х.Блум – всемирно известный специалист в области лечения гепатитов, обладатель звания «Почетный доктор». Именно он первым в мире использовал метод TIPS (Трансъюгулярное Интрапеченочное Портосистемное Шунтирование -Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Д-р Блум ведущий специалист в области радиочастотной термоабляции. Клиника имеет уникальный опыт в проведении радиочастотной абляции при лечении карциномы печени. По мнению экспертов РЧА – малоинвазивный и относительно безопасный метод локального лечения злокачественных опухолей печени.

Специалисты клиники гастроэнтерологии и гепатологии под руководством профессора Х.Блум, занимаются лечением заболеваний желчных протоков; гепатологических заболеваний, в частности лечением гепатита В, С, цирроза печени, вызванного инфекциями, злоупотреблением алкоголем или возникших в следствие иных заболеваний.

Совместно с хирургической клиникой отделение гастроэнтерологии специализируется на лечении таких заболеваний, как опухоли поджелудочной железы и толстой кишки.

На высоком профессиональном уровне проводится полный спектр гастроэнтерологической эндоскопической и функциональной гастроинтестинальной диагностики (программа Check-up).

Благодаря статусу университетской, клиника является примером соединения достижений немецкой ме-



дицинской школы, новейших технологий в медицине и последних научных разработок по всем медицинским направлениям, где проходят апробацию наиболее значительные открытия.

На базе клиники гастроэнтерологии и гепатологии работают:

- ведущий международный центр по научным исследованиям в области гепатита В, гепатита С, цирроза и карциномы печени. Научные программы поддерживаются как национальными, так и многочисленными международными научными обществами, а также Европейским союзом;
- научные группы:
Nassal – Молекулярная биология вируса гепатита В
Neumann-Haefelin – Генетика и иммунология вирусного гепатита С
Semmo – Анализ CD4+Т-клеточной реакции при вирусном гепатите С
Thimme – Иммунобиология HBV, HCV, HCC
Thoma – Молекулярная медицина и контроль трансформации

Чтобы иностранные пациенты чувствовали себя как дома и были окружены постоянной заботой и вниманием, при клинике работает Центр международных медицинских услуг (IMS), который занимается организацией лечения иностранных пациентов и организацией пребывания в клинике.

Наконец самолет совершил посадку в аэропорту г. Франкфурт-на Майне. Встречает сотрудник IMS, наш



бывший соотечественник. Через 2.5 ч мы во Фрайбурге.

Так как времени предостаточно, иду знакомиться с городом. Фрайбург – небольшой, уютный и очень чистый город, расположен на юго-западе Германии, на границе с Францией и Швейцарией – между двумя небольшими горными массивами, Кайзерштулем и Южным Шварцвальдом – «Чёрным лесом». Первая крепость была построена здесь ещё в 1091 году, а в 1120 году был основан «Свободный город» – так переводится «Фрайбург» с немецкого.

С 1415 по 1427 г. Фрайбург являлся столицей королевства, что дало ему право в 1457 году открыть университет, который до сих пор занимает одно из ведущих мест среди университетов Европы. Красоту здешней природы и возможности торговли высоко ценили его многочисленные завоеватели, самым могущественным из которых оказался австрийский дом Габсбургов. Габсбурги жили в этом городе в 1368-1805 годах и были вытеснены наполеоновскими войсками.

Из 200 тысяч жителей города 30 тысяч – студенты. Молодёжь привлекают не только выдающийся профессорский состав Фрайбургского университета им. Альберта-Людвига, но и атмосфера Средиземноморья в сердце Европы, готическая архитектура старого города, знаменитые «ручьи», являющиеся символом Фрайбурга, живописные ландшафты, традиционное виноделие. Притягивают и знаменитые всему миру лыжные тропы – традиционное место проведения чемпионатов мира. Шпиль костёлов Фрайбурга тянутся ввысь. Немецкая готика воплотила в камне извечное стремление человека к небесным пределам. Этот архитектурный стиль великолепно сочетает в себе изящество и силу.

Нахожу по карте Hugstetter Straße 49 и держу путь в Университетскую клинику.

По сути, клиника – это маленький город, расположенный в парковой зоне с настоящим прудом, где плавают утки. Так как отделений много, по дорожкам клиники курсируют на велосипедах и сотрудники, и пациенты. На территории клиники и в корпусах можно найти множество кафетериев, небольшой супермаркет, интернет-клуб и другие заведения. Такая автономность позволяет добиться не только максимального комфорта для паци-



ентов, но и создать уникальную атмосферу, способствующую преодолению серьезных заболеваний.

Второй день пребывания во Фрайбурге. Я почти у цели, поднимаюсь на второй этаж клиники гастроэнтерологии и гепатологии и оказываюсь в просторном светлом зале – архитектура здания клиники уникальна.

Холл для пациентов необыкновенно романтичный, красивый и уютный. Колонны, устремленные вверх, поддерживают балкон по периметру зала на 3-м этаже, огромные окна, великолепный интерьер создают неизгладимое приятное впечатление. Атмосферу настоящей старины придает огромная ваза в центре зала.

Буквально с первого взгляда может показаться, что ты оказался не в клинике, только сотрудники в белых халатах, да пациенты на каталках возвращают в реальность.

Общение между людьми, представляющими разные культуры, имеет свои особенности. Посещение клиники гастроэнтерологии началось со знакомства с г-жой Оффенсбергер. Ассистент профессора, доктор медицинских наук Силке Оффенсбергер улыбаясь, вышла навстречу, протянув для приветствия руку и пригласила в небольшой кабинет. Познакомившись, в непринужденной обстановке, собрала подробный анамнез,

измерила артериальное давление и здесь же в кабинете лично взяла из вены кровь на анализ! Ознакомившись с привезенными с Алматы заключениями о диагнозах, успокоила меня и выписала направления на необходимые обследования. Помимо того, что г-жа Оффенсбергер высококлассный специалист, она удивительно обаятельная женщина.

Пройдя по три вида обследования в течение дня, осознаешь «какая экономия времени и нервов»! и что залогом успешного обследования и лечения в университетской клинике являются высококвалифицированный персонал, оперативность, приятная обстановка и индивидуальный подход к каждому пациенту. И, кроме того, на протяжении всего пребывания в клинике сопровождает русскоговорящий переводчик, отлично владеющий медицинской терминологией.

Удивлению моему не было предела, когда познакомилась профессором Х.Блюмом. Профессор поражает своей доброжелательностью, изысканной утонченностью, интеллигентностью и доступностью. Внимательно просмотрев результаты всех анализов (клиники Фрайбурга), отменил все назначенные ранее медикаменты. При всей его занятости профессор не спешил, отвечал на все вопросы, а так же дал огромный заряд на позитив, сняв диагноз казахстанских специалистов. Известное всем выражение «все болезни от нервов», уже набившее оскомину, на самом деле не беспочвенно. От нервных стрессов страдает весь организм, при этом ЖКТ в списке «пострадавших» на одном из первых мест.

Пройдя обследования в университетской клинике, поняла, что съездила не зря. Выбирая Германию, вы получите целый ряд преимуществ. В первую очередь - **высочайший профессионализм врачей**. Общепризнано, что их уровень подготовки – один из самых высоких в мире. Этому способствуют не только передовые методики обучения, но и чрезвычайно строгая система сдачи экзаменов и получения ученых степеней в Германии, а также постоянное повышение квалификации медицинского персонала.

Фундаментальные знания немецких врачей подкрепляют **передовые медицинские технологии и новейшие диагностические методики**, активно применяе-



мые ими в работе. Кроме того, немецкие специалисты используют **самое современное медицинское оборудование**. Громадные деньги тратятся на внедрение в широкую медицинскую практику последних достижений науки и техники.

Еще один немаловажный момент – каждый немецкий врач педантично относится к своей работе, скрупулезно проводя обследование пациента, максимально точно ставя диагноз и применяя в лечении высокоэффективные и нетоксичные медикаменты последнего поколения. Все это не только проявление немецкого менталитета. В Германии **врач несет личную ответственность за нанесение вреда пациенту**. Это постулат подкреплен законами страны.

Отдельно стоит подчеркнуть – немецкие врачи не имеют ни малейшего отношения к финансам клиники. Поэтому им нет никакого резона «залечивать» больных, пытаясь тем самым вытянуть из них как можно больше денег. Напротив, они стараются минимизировать объем лечения, но сделать его максимально эффективным. Во многих случаях такой подход позволяет пациентам избавиться от недуга без оперативного вмешательства.

Возвращаясь домой, уже в самолете я обратила внимание, что многие пассажиры делятся впечатлениями не об экскурсиях, увиденных достопримечательностях, а о клиниках – кто в какой был и у кого. К сожалению, по-настоящему качественное лечение на постсоветском пространстве до сих пор доступно не всем его гражданам, поскольку в конечном счете, оно не является бесплатным, а иногда стоит даже дороже, чем аналогичное лечение за рубежом, даже в той же Германии.

В заключение хотелось бы пометить: наши гастроэнтерологи, гепатологи не только повышают профессиональное мастерство, овладевая эндоскопической и цифровой диагностикой, современными методами фармакотерапии, но и понимают взаимосвязь ЦНС – ЖКТ, позволяющие использовать различные методики межличностного общения и психотерапевтические воздействия, может быть тогда и не придется нам ездить на консультации в дальние края.

Айгуль РАХМЕТОВА



НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

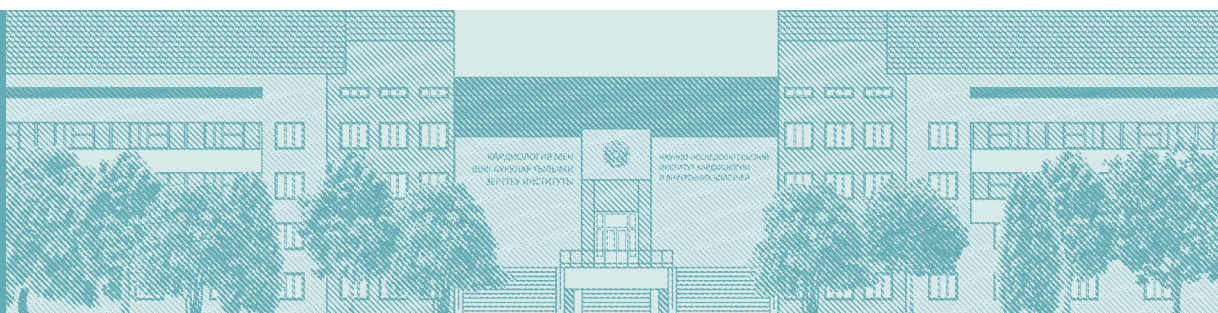
- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клиничко-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.





Клинико-диагностический Центр (КДЦ) в котором можно получить консультации и лечение у врачей ДМН, КМН, врачей первой и высшей категории, по специальностям: кардиология, аритмология, ревматология, кардиохирургия, эндокринология, невропатология, гастроэнтерология, нефрология, гепатология, гематология, подиохirurgия (кабинет «Диабетическая стопа»), ангиохirurgия, аллергология.

- В КДЦ функционирует дневной стационар и процедурный кабинет.
- Отделение физиотерапии и услуги массажиста.
- Лучевая, функциональная, ультразвуковая и эндоскопическая диагностика.
- ЭКГ
- ЭхоКГ
- УЗИ всех органов и систем
- Компьютерная томография (64 срезовый мультиспиральный SIMENS)
- Велоэргометрия (ВЭМ)
- Тредмил-тест
- Суточное мониторирование АД (СМАД)
- Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
- Рентген

- ЧПЭС
- ФГДС, ЭФГДС.

Телефон регистратуры: 8 (727) 233-00-61 (многоканальный)

В НИИ Кардиологии и Внутренних болезней развернуты 3 хозрасчетных отделения, в которых пациенты могут получить высокопрофессиональное обследование и лечение по:

- кардиологии
- эндокринологии
- гастроэнтерологии
- неврологии
- аллергологии
- терапии.

Госпитализация проводится в 1-2 местные палаты.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Кофе помогает защитить печень от редкого заболевания

Регулярное потребление кофе снижает риск первичного склерозирующего холангита. Это аутоиммунное воспалительное заболевание печени, грозящее циррозом, печеночной недостаточностью и раком, рассказывает Zee News. Крейг Ламмерт из Клиники Майо подчеркивает: «Это расстройство встречается редко, но наносит сокрушительный удар по здоровью. Я проверил большую группу пациентов с этим недугом и первичным билиарным циррозом. Также была контрольная группа».

Согласно собранным данным, удалось устано-

вить, что регулярное потребление кофе связывалось со сниженным риском первичного склерозирующего холангита, но не цирроза. Оказалось, больные реже пили кофе, чем здоровые люди из контрольной группы. Плюс, лица с первичным склерозирующим холангитом проводили на 20% меньше времени, употребляя кофе по сравнению с контрольной группой.



Физическая активность спасает от рака и прочих болезней печени

Регулярные тренировки способны снизить риск образования рака печени, доказали эксперименты с грызунами. Как передает The Indian Express, данное открытие особенно важно для людей, предрасположенных к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. На этот тип рака приходится 5,4% всех случаев рака в мире. В год от него умирают 695000 человек.

В ходе работы ученые взяли мышей и поделили их на две группы. Одна группа питалась нормально, вторая – жирной пищей. Потом эти две группы разделили еще на две. Подгруппы определялись на основании уровня физической активности. Физически активные подгруппы бегали на дорожке в день по 60 минут (в целом 5 дней в неделю).



Через 32 недели у 71% мышей, питавшихся правильно, зафиксировали опухоли (больше 10 миллиметров в размере). А в группе, которая почти не двигалась, показатель составил 100%. У активных же животных также было меньше новообразований.

Профессор Жан-Франсуа Дюфоур призывает вести активный образ жизни. Причем, это важно не только с точки зрения развития рака печени, но и безалкогольной жировой болезни печени.

<http://www.meddaily.ru>

Недоношенность – фактор риска ГЭРБ

Дети, родившиеся преждевременно или с нарушением внутриутробного развития, имеют повышенный риск развития гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что в будущем, возможно, сделает их более уязвимыми к развитию эзофагальной адеокарциомы.

Гестационный возраст и размер при рождении влияют на риск раннего диагноза эзофагита, согласно новому исследованию, напечатанного в журнале *Clinical Gastroenterology*.

«Длительное воздействие рефлюкса – важный фактор риска развития рака пищевода. Поэтому те, кто начинает страдать от рефлюкса рано, например, недоношенные дети, могут столкнуться с более высоким риском развития рака пищевода. Выявление повышенного риска эзофагита среди рожденных преждевременно важно для количественной оценки последующего развития рака», – сказала Лина Форсселл из Karolinska Institutet (Стокгольм, Швеция). Исследователи проанализировали данные шведских книг регистраций рождений и регистра пациентов для выявления характеристик при рождении людей, страдавших эзофагитом с 1973 по 2007 год. Они выяснили, что риск эзофагита повышается на 170% и на 50% при недоношенности и малом возрасте гестационного развития соответственно.

Досрочное рождение до 32 недель ведет к возрастанию риска эзофагита почти втрое, независимо от возраста установления диагноза. В этом случае возможность диагностирования эзофагита в возрасте 10 лет увеличивается в семь раз. Эта связь больше выражена у мужчин, чем у женщин. ГЭРБ среди детей очень распространена, но обычно исчезает к году жизни. Однако у некоторых она продолжается: около 40-77% детей в возрасте 2 лет с ГЭРБ имеют эзофагит.



ГОДЕКС®

✓ Для приема внутрь

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - КАПСУЛЫ

СОСТАВ

Одна капсула содержит:

| | |
|--|----------|
| КАРНИТИНА ОРОТАТА..... | 150 мг |
| АНТИТОКСИЧЕСКАЯ ФРАКЦИЯ ЭКСТРАКТА ПЕЧЕНИ..... | 12,5 мг |
| АДЕНИНА ГИДРОХЛОРИД..... | 2,5 мг |
| ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД..... | 25 мг |
| ЦИАНОКОБАЛАМИН..... | 0,125 мг |
| РИБОФЛАВИН..... | 0,5 мг |
| БИФЕНИЛ ДИМЕТИЛ ДИКАРБОКСИЛАТ..... | 25мг |

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

в составе комплексной терапии:

- ✓ острый и хронический гепатиты, цирроз печени
- ✓ жировая дистрофия печени (стеатоз печени), алкогольная болезнь печени
- ✓ лекарственные поражения печени вследствие длительного приема противоопухолевых, противотуберкулезных и других препаратов

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- ✓ Годакс® назначается внутрь взрослым по 2 капсулы 2-3 раза в день, независимо от приема пищи
- ✓ максимальная суточная доза составляет 6 капсул
- ✓ рекомендуется применять препарат не менее 2 месяцев
- ✓ дальнейшая продолжительность лечения определяется лечащим врачом

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- ✓ кожная сыпь
- ✓ крапивница
- ✓ боль в животе, тошнота, рвота, диарея

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ✓ индивидуальная непереносимость компонентов препарата
- ✓ детский и подростковый возраст (до 18 лет)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Клинически значимого лекарственного взаимодействия препарата Годакс® с другими препаратами не описано

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке
5 контурных ячейковых упаковок в картонной пачке
с инструкцией по медицинскому применению

СРОК ХРАНЕНИЯ

5 лет

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РК-ЛС-5№ 015678 от 22.02.10 г. до 22.02.15 г.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Разрешение № _____ от _____

*Лечение и профилактика
заболеваний печени*

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ КОМПОНЕНТОВ ГОДЕКСА:

- ✓ Предотвращение некроза поврежденных гепатоцитов
- ✓ Восстановление нормальной печеночной функции
- ✓ Детоксикационное действие
- ✓ Увеличение синтеза цитохрома P450 2B
- ✓ Улучшает желчевыделение
- ✓ Поддерживает нормальную микрофлору кишечника



За дополнительной информацией обращаться:



GLOBAL PHARM

ТОО «СП Глобал Фарм», Казахстан, 050042, г. Алматы,
Джандосова, 184г. Тел.: 8 (727) 232-44-80, 232-44-82



Global Pharm

Разрешение №2651 от 18.10.2010 г. до 22.02.2015 г.

ТОО «СП Глобал Фарм»,
Республика Казахстан, 050042,
г. Алматы, ул. Джандосова, 184г.
Тел.: 8 (727) 232-44-80, 232-44-82.

Ученые ищут биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника

Ученые Университета Цинциннати определили несколько биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые могут помочь в ранней диагностике и лечении еще до появления симптомов.

Эти открытия были представлены учеными из Национального военного медицинского центра Уолтера Рида на Неделе заболеваний пищеварительной системы в Орландо. Исследователи воспользовались Хранилищем сыворотки Министерства обороны США, которое содержит более 50 миллионов образцов.

«...Мы смогли определить всех военнослужащих, у которых развились ВЗК, после чего мы проверили, какие биомаркеры были наиболее рас-

пространены в крови этих людей», - сообщают авторы.

Ученые использовали Хранилище для определения 50 случаев болезни Крона и 50 случаев неспецифического язвенного колита. Были проанализировано по три образца сыворотки от каждого человека – два до установления диагноза и один после. Уровень определенных белков оказался повышенным до развития клинической картины. Выбор белков для анализа базировался на предыдущих исследованиях.

«Несмотря на то, что спектр белков при болезни Крона и язвенном колите различен, нам удалось показать повышения уровня определенных белков при воспалительных заболеваниях кишечника. Для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования, которые позволят применять эти маркеры для ранней диагностики и профилактики», - добавили ученые.

Авторы надеются на продолжения своих исследований применительно ВЗК у детей.

medstrana.com

Ожирение и дефицит витамина D увеличивают риск развития диабета

Сочетание ожирения с дефицитом витамина D может увеличить риск развития инсулинорезистентности, полагают учёные из Школы здравоохранения при Университете Дрекселя (США), имея в виду, что каждый из этих факторов в отдельности опасен меньше их суммы. Инсулинорезистентность считается основным фактором риска возникновения диабета второго типа – состояния, которое только в США поражает 25,6 млн человек и является седьмой основной причиной смерти в этой стране. Специалисты проанализировали данные о содержании витамина D в сыворотке крови и индикаторах инсулинорезистентности и диабета у 5 806 человек. Выяснилось, что у тучных участников, имевших здоровую концентрацию витамина D, устойчивость к инсулину встречалась почти в 20 раз чаще, чем у всей исследуемой группы. А вот у ожиревших с низким уровнем витамина D в крови инсулинорезистентность развивалась в 32 раза чаще.

Учёные пока не знают, виновато ли ожирение в дефиците витамина D или человек набирает избыточный вес из-за нехватки витамина. Дальнейшие исследования могут продемонстрировать, эффективны ли пищевые добавки с витамином D для снижения риска инсулинорезистентности и диабета у тучных людей. Если это так, то приём витамина может стать недорогой и действенной

стратегией по предотвращению недугов в сравнении со сложным и трудоёмким процессом избавления от лишнего веса. Витамин D хранится в жировых тканях, и организм использовать его не может. Поэтому ожиревшие чаще имеют пониженный уровень витамина в крови. Витамин защищает от ряда серьёзных заболеваний, включая инфекции, диабет и даже некоторые виды рака. От его нехватки развиваются также рахит и другие заболевания костей. О дефиците витамина D можно говорить, если его содержание не превышает 20 нг/мл.

Результаты исследования опубликованы в журнале Diabetes Care.

Подготовлено по материалам Университета Дрекселя. Подготовила Эльвира Кошкина, science.compulenta.ru

