

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

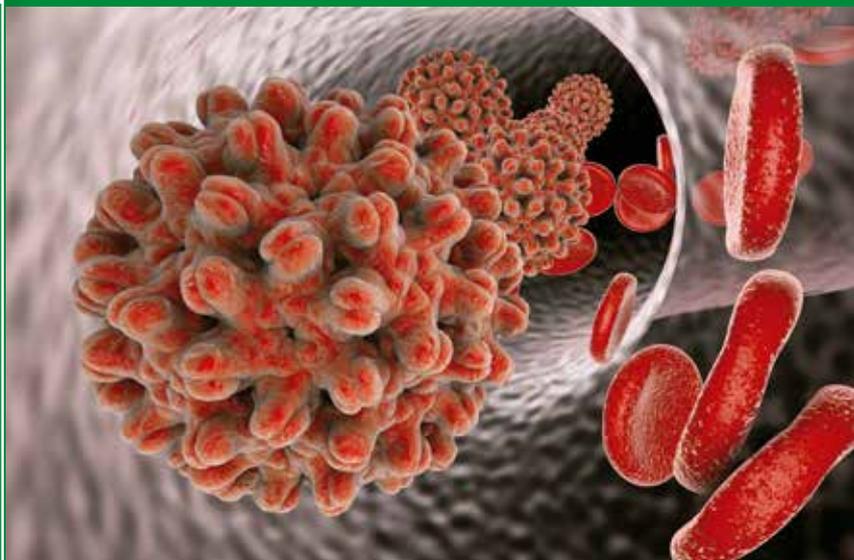
**Новые международные
рекомендации
по ведению пациентов
с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью:
диагностика и лечение
типичных синдромов**

**COVID-19 у пациентов
с первичным билиарным
холангитом**

**Современные аспекты
лечения синдрома
раздраженного кишечника**

**Сложности диагностики
болезней пищевода:
спонтанный разрыв
пищевода (синдром Бурхаве)**

**Особенности течения
язвенной болезни желудка
в разных возрастных группах**



№ 16 (176), 2022

**Гастроэнтерология
Гепатология**



ТРИМЕДАТ®

ФОРТЕ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)



УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан» от 28.04.2020
№ РК-ЛС-5№024536

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тримедат® форте

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Тримебутин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Синтетические холиноблокаторы – эфиры с третичной аминогруппой. Тримебутин.
Код АТХ: А03АА05

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта в области живота, ощущения вздутия (метеоризма), моторных расстройств кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсии, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, связанных с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и желчных путей (неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; желчнокаменная болезнь; дисфункция желчевыводящих путей; синдром раздраженного кишечника; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром).
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Период беременности.
- Детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие препарата Тримедат® форте не описано.

Специальные предупреждения

Специальные предупреждения отсутствуют.

Применение во время беременности и лактации.

В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Тем не менее, в связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата Тримедат® форте в период беременности противопоказано.

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

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

Препарат не оказывает седативного действия, не влияет на скорость психомоторной реакции и может использоваться у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений. Однако, учитывая возможные побочные действия, которые могут влиять на указанные способности (головокружение и другие), следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке.

Метод и путь введения

Внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным для проглатывания таблетки количеством жидкости.

Частота применения с указанием времени приема

2 раза в день с перерывом в 12 часов.

Длительность лечения

Курс лечения абдоминальной боли, связанной с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта и желчных путей - 28 дней.

При необходимости длительность приема препарата может быть увеличена. Перерыва между курсами приема препарата не требуется.

Для предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения в период ремиссии рекомендуется продолжить прием в дозе 300 мг в сутки в течение 12 недель.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаев передозировки препарата Тримедат® форте до настоящего времени не зарегистрировано.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфические антитоды отсутствуют.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Указание на наличие риска симптомов отмены

О случаях симптомов отмены до настоящего времени не сообщалось.

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

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

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Частота не известна

- сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор
- сонливость, усталость, головокружение, головная боль, беспокойство
- задержка мочи, нарушения менструального цикла, кожная сыпь, болезненное увеличение грудных желез.

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество: тримебутина малеат – 300 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон (К 25), гипромеллоза, магния стеарат, состав оболочки:

Опадрай II 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол-3350, титана диоксид Е 171, тальк

Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленным символом в виде двух каплеобразных элементов на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

АО «Валента Фарм», Россия

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Валента Фарм», Россия

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

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

Представительство Акционерного общества «Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1106

Тел: +7 (727) 3341551 вн. 4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Петрова Оксана, Садыкова Умитжан

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы
и рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения журнала
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
тел: +7 (727) 327-72-45
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 16 (176), 2022

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые читатели!

Этот выпуск посвящен гастроэнтерологии и гепатологии, где подробно рассмотрены вопросы лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цирроз печени и многие другие.

В традиционной рубрике Клинические рекомендации, которая открывает журнал, представлены Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов.

Для практических врачей несомненный интерес вызовут статьи «Современные препараты урсодезоксихолевой кислоты в практике врача-гастроэнтеролога», «Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве)».

Заболевания печени в обозримом будущем останутся значимой клинической проблемой. Патология печени занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. Это становится основанием для более внимательного отношения к данной проблеме. В связи с этим необходима активизация усилий по разработке методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

В Клубе гастроэнтерологов приведены результаты применения различных схем лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени до и после трансплантации печени и их влияние на частоту и тяжесть печеночной энцефалопатии в периоперационном периоде, а также на течение посттрансплантационного периода.

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

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с наступающим Новым 2023 годом! Пусть он будет для вас стабильным и безоблачным! Здоровья, счастья и благополучия вам и вашим близким!

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

Желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов. *В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких*6
- Клиническое исследование применения УРСосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС). *И.Ю. Пирогова, И.В. Уфимцева*13

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом.
М.К. Праинова, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко, С.М. Захаренко22
- Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте. *О.А. Денисова, М.А. Ливзан, А.П. Денисов, О.А. Кун*.....26
- Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.
Л.М. Купкенова, Н.Г. Шамсутдинова, А.Х. Одинова, Н.А. Черемина, Д.Г. Исхакова, Д.И. Абдулганиева32

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. *А.В. Нерсесов, Д.А. Кайбуллаева, В.С. Рахметова, И.А. Лозинская, А.К. Курмангалиева, В.С. Аюпова, А.Б. Оразбаева, А.К. Канабаева, Ю.О. Шульпекова*38
- Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *К.А. Иконникова, Н.Н. Ероценко, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших, С.Ю. Сереброва*54
- Современные аспекты лечения синдрома раздраженного кишечника.
В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин60

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд. *А.И. Долгушина, А.О. Хихлова, Е.Р. Олевская, О.В. Науменко*64
- Современные препараты урсодезоксихолевой кислоты Урсоцид («Нобел АФФ», Казахстан) в практике врача-гастроэнтеролога. *У.А. Халилова, В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова*70
- Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве).
Т.В. Аснер, А.Н. Калягин, Е.Р. Киселева, Г.М. Синькова, А.В. Синьков.....76

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

- Результаты применения L-орнитин-L-аспартата в лечении печеночной энцефалопатии при трансплантации печени. *С.Э. Восканян, Е.В. Найденов, А.И. Артемьев, Д.А. Забежинский, К.К. Губарев, В.С. Рудаков, М.В. Шабалин, Д.С. Светлакова, А.П. Мальцева, Ю.В. Восканян, А.Г. Найденова, М. Муктаржан, З. Садыхов*80
- Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах.
Э.И. Полозова, В.В. Скворцов, И.Е. Трохина, Н.С. Нефедов89

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

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

Торговое наименование

Иберогаст®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Капли для приема внутрь

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ.
Препараты для лечения функциональных
желудочно-кишечных расстройств.
Код АТХ А03

Показания к применению

Для лечения как функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, так и связанных с перистальтикой кишечника, таких как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также в качестве поддерживающей симптоматической терапии гастрита.

Эти расстройства проявляются, в основном, такими симптомами, как боли в животе, ощущение переполнения в желудке, метеоризм, спазмы желудка или кишечника, тошнота и изжога.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

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

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

В настоящий момент взаимодействия с другими лекарственными средствами неизвестны.

Специальные предупреждения

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Неизвестно.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

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

Метод и путь введения

Внутрь. Перед применением взболтать!

Длительность лечения

Продолжительность применения зависит от вида, тяжести и течения болезни.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

До сих пор случаев острой передозировки не наблюдалось.

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

Очень редко

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

В единичных случаях (неизвестно)

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

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

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

ТОО «Байер КАЗ»
ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301
050057 Алматы, Республика Казахстан,
тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно)
тел: +7 727 258 80 40,
вн. 106 (в рабочие часы)
факс: +7 727 258 80 39
e-mail: pv.centralasia@bayer.com

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

100 мл препарата содержит активные вещества:
экстракт свежих целых растений иберийки горькой 15,0 мл
(1: 1.5 – 2.5)*

экстракт корней дягиля (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл
экстракт листьев Melissa (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл
экстракт плодов тмина (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл

экстракт травы чистотела (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл
экстракт корня солодки (1: 2.5 – 3.5)**10.0 мл
экстракт цветков ромашки (1: 2 – 4)**20.0 мл
экстракт листьев мяты перечной (1: 2.5 – 3.5)**5.0 мл

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

* - экстрагент спирт этиловый 50 %

** - экстрагент спирт этиловый 30 %

Примечание: Содержание спирта этилового около 31 %.

Вспомогательные вещества - нет

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

Форма выпуска и упаковка

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

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

Срок хранения

2 года

Открытые флаконы можно использовать в течение 8 недель.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Сведения о производителе

Штайгервальд Арцнайmittelwerk GmbH,
Хафельштрассе 5,
64295 Дармштадт, Германия

Держатель регистрационного удостоверения

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

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

ТОО «Байер КАЗ»
ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301
050057 Алматы, Республика Казахстан,
тел.: +7 727 258 80 40,
факс: +7 727 258 80 39
e-mail: kz.claims@bayer.com

DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34

Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов



В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

Цель обзора: проанализировать клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии 2022 г. по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Основные положения. При диагностике ГЭРБ имеют значение эмпирическое назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), анализ симптомов, эзофагогастроуденоскопия, рН-импедансометрия и манометрия высокого разрешения. Основными методами терапии типичных синдромов ГЭРБ являются коррекция питания, снижение массы тела и прием ИПП. У пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью после достижения ответа на лечение можно прекратить их прием или перейти на терапию по требованию. У больных с эзофагитом стадий С и D целесообразно длительное поддерживающее лечение ИПП.

Заключение. Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии содержат целый ряд важных положений, которые будут полезны практическим врачам. Однако клинико-эпидемиологическая ситуация в России очень существенно отличается от таковой в западных странах, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения пациентов с ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, диагностика, лечение

Вклад авторов: Цуканов В.В. – разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. – написание текста статьи; Тонких Ю.Л. – поиск и анализ литературных данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов. Доктор.Ру. 2022; 21(6): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-29-34

Current International Guidelines for the Management of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management of Typical Syndromes

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Abstract

Objective of the Review: Analysis of the 2022 American College of Gastroenterology clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. Empiric proton pump inhibitors (PPIs), symptom analysis, esophagogastroduodenoscopy, pH-impedancemetry, and high-resolution manometry are important in the diagnosis of GERD. The main therapies for typical GERD syndromes are dietary modification, weight loss, and PPIs. In patients with non-erosive reflux disease, once a response to treatment has been achieved, PPIs may be discontinued or switched to on-demand PPI therapy. In patients with stage C and D esophagitis, long-term maintenance treatment with a PPI is appropriate.

Conclusion. The recommendations of the American College of Gastroenterology contain a number of important provisions that will be useful to practitioners. However, the clinical and epidemiological situation in Russia is very different from that in Western countries, and this must be taken into account when determining the tactics of managing patients with GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, diagnosis, treatment.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в практике гастроэнтерологов, хирургов и врачей первичного звена [1]. За последние десятилетия расширились наше понимание различных проявлений ГЭРБ, возможности диагностики и подходы к ведению пациентов. За это время внимание к ингибиторам протонной помпы (ИПП) значительно возросло. Однако у 30–40 % больных отсутствует адекватный эффект от эмпирической терапии ИПП [2]. Поэтому текущая парадигма смещается в сторону персонализированного подхода к оценке и лечению симптомов ГЭРБ [3]. В связи с этим в 2022 г. опубликованы новые рекомендации по ведению пациентов с ГЭРБ Американской коллегии гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG)¹ и Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association)². В данной статье мы акцентируем внимание на положениях рекомендаций ACG в разделах диагностики и лечения типичных синдромов. Каждому положению ACG присвоены уровень доказательств и сила рекомендаций.

Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Определение ГЭРБ является сложной задачей. ACG предлагает следующее: ГЭРБ – состояние, при котором наблюдается рефлюкс желудочного содержимого в пищевод, приводящий к возникновению симптомов и/или осложнений. Объективно ГЭРБ подтверждается наличием повреждений слизистой оболочки пищевода на эндоскопии или демонстрацией патологического заброса кислого содержимого в пищевод во время рН-импедансометрии³.

Патофизиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Патофизиология ГЭРБ включает плохо функционирующее пищеводно-желудочное соединение (ПЖС). ПЖС – это антирефлюксный барьер, состоящий из нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и ножек диафрагмы, в сочетании с пищеводным клиренсом и целостностью слизистой оболочки пищевода. Рефлюкс-эзофагит развивается, когда рефлюкс желудочного сока приводит к высвобождению цитокинов и хемокинов, вызывающих воспаление и способствующих возникновению симптомов.

Другими причинами симптомов ГЭРБ могут быть снижение слюноотделения, замедленное опорожнение желудка и гиперчувствительность пищевода. В связи с этим к ГЭРБ целесообразно подходить как к заболеванию с несколькими фенотипическими проявлениями, требующими различных диагностических подходов⁴.

Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Типичные симптомы ГЭРБ включают изжогу и регургитацию. Изжога – наиболее распространенный симптом ГЭРБ, она описывается как ощущение жжения за грудиной, поднимающееся от эпигастрия к шее. Регургитация – это заброс желудочного содержимого вверх ко рту, часто сопровождающийся кислым или горьким привкусом.

Хотя и изжога, и регургитация являются основными симптомами ГЭРБ, генез их неодинаков, и подходы к диагностике и лечению различаются в зависимости от преобладающего симптома. Боль в груди, неотличимая от боли в сердце, может проявляться в сочетании с изжогой и регургитацией или быть единственным симптомом ГЭРБ.

Поскольку ни один из признаков и симптомов ГЭРБ не является специфическим, не существует «золотого стандарта» ее диагностики. Диагноз основывается на сочетании симптомов, эндоскопической оценки слизистой оболочки пищевода, мониторинга рефлюкса и ответа на терапевтическое вмешательство. В большинстве общепринятых руководств рекомендуется пробная терапия ИПП в качестве диагностического «теста» у пациентов с типичными симптомами изжоги и регургитации, при этом предполагается, что реакция на ИПП позволяет установить диагноз ГЭРБ.

Хотя это практичный и эффективный подход, он ограничен совокупной чувствительностью 78 % и специфичностью 54 % [4, 5]. Внепищеводные проявления ГЭРБ могут включать ларингеальные и легочные симптомы (охриплость, откашливание и хронический кашель), а также ларингит, фарингит, легочный фиброз, астму и синусит.

Методы диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Эзофагогастроуденоскопия

ЭГДС – наиболее широко используемый объективный тест для оценки слизистой оболочки пищевода. У пациентов с признаками ГЭРБ, которые имеют такие тревожные симптомы, как дисфагия, потеря массы, кровотечение, рвота и/или анемия, эндоскопия должна быть выполнена как можно скорее. Эндоскопические признаки эрозивного эзофагита (ЭЭ) и пищевода Барретта специфичны для диагностики ГЭРБ.

Лос-Анджелесская классификация (LA) – наиболее часто применяемая и проверенная система оценки эзофагита [6]. В недавних экспертных заключениях сделан вывод о том, что определения ЭЭ класса А по LA недостаточно для окончательного диагноза ГЭРБ, поскольку его нельзя надежно отличить от нормы [7]⁵. ЭЭ класса В по LA может быть диагностическим призна-

¹ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Gastroenterol. 2022; 117(1): 27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

² Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E. AGA Clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20(5): 984–94.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025

³ Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B. et al. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease...

⁴ Там же.

⁵ Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018; 67(7): 1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722

ком ГЭРБ при наличии типичных симптомов ГЭРБ и реакции на ИПП, тогда как класс С по LA практически всегда является диагностическим признаком ГЭРБ.

У амбулаторных пациентов ЭЭ класса D по LA – это проявление тяжелой ГЭРБ. Обнаружение сегмента пищевода Барретта > 3 см с кишечной метаплазией при биопсии считается диагностическим признаком ГЭРБ и устраняет необходимость в рН-тестировании. Больным с ЭЭ степеней С и D по LA рекомендуется эндоскопия после лечения ИПП, чтобы подтвердить заживление и оценить наличие пищевода Барретта, который иногда трудно обнаружить при тяжелом ЭЭ.

У пациентов, которым делали эндоскопию по поводу типичных симптомов ГЭРБ, нормальная слизистая оболочка обнаруживается наиболее часто. Имеются ограниченные данные о частоте обнаружения ЭЭ у пациентов, перенесших эндоскопию на фоне приема ИПП. Поэтому диагноз неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) следует ставить только в том случае, если эндоскопия проводилась без приема ИПП.

Чтобы максимизировать эффективность диагностики ГЭРБ и оценки ЭЭ, диагностическую эндоскопию в идеале следует проводить через 2–4 недели после прекращения приема ИПП, если это возможно.

В небольшом проспективном исследовании, посвященном оценке рецидива эрозий у пациентов с ЭЭ степени С по LA, которые были излечены с помощью ИПП, прекращение терапии ИПП приводило к рецидиву ЭЭ уже через 1 неделю [8].

Прекращение приема ИПП на 2–4 недели также является диагностическим способом, облегчающим диагностику эозинофильного эзофагита, когда эндоскопия назначается и проводится пациентам с симптомами, предварительно ассоциируемыми с ГЭРБ, но которые не устраняются после лечения ИПП [9]. Хотя биопсия пищевода не имеет большого значения в качестве диагностического теста на наличие ГЭРБ, она необходима для установления диагноза эозинофильного эзофагита. Поскольку ИПП могут устранять эндоскопические и гистологические признаки эозинофильного эзофагита, эту патологию нельзя исключить, если эндоскопия проводится во время приема пациентом ИПП [9]. Больным следует сообщить, что они могут принимать антациды для облегчения симптомов в течение 2–4 недель без ИПП.

рН-импедансометрия

Амбулаторный мониторинг рефлюкса (рН или рН-импеданс) позволяет оценить воздействие кислоты на пищевод для установления или исключения диагноза ГЭРБ и выявления корреляции симптомов с эпизодами рефлюкса с использованием индекса симптомов или вероятности ассоциации симптомов. Во время тестирования на рефлюкс оцениваются несколько факторов, включая время воздействия кислоты, количество случаев рефлюкса и корреляцию с

симптомами. рН-импедансометрия также позволяет измерить слабокислотный и некислотный рефлюкс, оценить клиренс болюса и степень проксимального рефлюкса.

Связь симптомов с рефлюксом, по данным рН-импедансометрии, может помочь предсказать их ответ на терапию и полезна в диагностике гиперчувствительности к рефлюксу⁶. Наиболее надежными характеристиками для диагностики ГЭРБ являются общее время рН <4 в пищеводе и индекс ДеМейстера.

Часто возникает вопрос, следует ли проводить рН-мониторинг пищевода на фоне терапии ИПП или без нее. Обычно рекомендуется осуществлять его через 7 дней после прекращения приема ИПП, если диагноз ГЭРБ не ясен, и перед антирефлюксной операцией или эндоскопической терапией ГЭРБ для документирования патологического кислотного рефлюкса [7].

Манометрия пищевода

Манометрию высокого разрешения (high resolution manometry, HRM) пищевода можно использовать для оценки нарушений моторики, связанных с ГЭРБ. Слабое давление НПС и неэффективная моторика пищевода часто сопровождают тяжелую ГЭРБ, но манометрические отклонения не являются специфическими для нее.

Перед рН-импедансометрией пищевода с помощью HRM определяют местоположение НПС для позиционирования трансназальных катетеров рН-импедансометра. HRM играет важную роль при обследовании пациентов перед хирургическими или эндоскопическими антирефлюксными процедурами, в первую очередь для диагностики ахалазии. Пациенты с ахалазией могут страдать изжогой и регургитацией, которые ошибочно принимают за симптомы ГЭРБ, а антирефлюксные процедуры, проведенные при таком ошибочном диагнозе ГЭРБ, способны вызвать выраженную дисфагию. Таким образом, HRM в идеале нужно производить у всех больных перед любой хирургической антирефлюксной процедурой.

Следует помнить, что полная фундопликация по Ниссену предназначена для пациентов с нормальной перистальтикой. Отсутствие перистальтики пищевода у большинства больных является противопоказанием к фундопликации. Новые разработки HRM включают физиологическую оценку морфологии пищеводно-желудочного перехода и провокационные тесты с многократными быстрыми глотками или провокационной пробой с быстрым питьем.

У пациентов, перенесших хирургическое лечение ГЭРБ, снижение сократительного резерва, подтвержденное тестом с множественными быстрыми глотками при HRM, связано с послеоперационной дисфагией [10]. HRM является частью диагностического поиска у больных, не реагирующих на ИПП, когда этиология симптомов не может быть объяснена с помощью рН-импеданс-мониторинга.

⁶ Gyawali C.P., Carlson D.A., Chen J.W., Patel A. et al. ACG Clinical guidelines: clinical use of esophageal physiologic testing. Am. J. Gastroenterol. 2020; 115(9): 1412–28. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000734

Некоторые положения рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологии из раздела «Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни»

Положение 1. Пациентам с классическими симптомами ГЭРБ в виде изжоги и регургитации, у которых нет симптомов тревоги, мы рекомендуем 8-недельный курс эмпирической терапии ИППП один раз в день перед едой (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 3. Диагностическая эндоскопия рекомендуется в идеале через 2–4 недели после прекращения приема ИППП у больных без ответа классических симптомов ГЭРБ на 8-недельное эмпирическое лечение ИППП (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 4. Пациентам с болью в груди без изжоги, прошедшим адекватное обследование для исключения заболевания сердца, рекомендуется объективное обследование для диагностики ГЭРБ (эндоскопия и/или мониторинг рефлюкса) (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 6. Эндоскопия рекомендуется в качестве первичного теста для обследования пациентов с дисфагией или другими тревожными симптомами (потерей массы и желудочно-кишечным кровотечением), а также лиц с множественными факторами риска развития пищевода Барретта (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 7. У больных с подозрением на ГЭРБ, если эндоскопия не показывает объективные признаки ГЭРБ, мы рекомендуем проводить мониторинг рефлюкса вне терапии для установления диагноза (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 8. рН-импедансометрия вне терапии не рекомендуется в качестве диагностического теста ГЭРБ у пациентов с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита степени C или D по LA или у больных с длинным сегментом пищевода Барретта (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Изменение диеты и образа жизни

Общие рекомендации включают снижение массы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, приподнятое изголовье кровати, отказ от табака и алкоголя, от поздних приемов пищи и перекусов перед сном, пребывание в вертикальном положении во время и после еды. Рационально отказываться от кофе, шоколада, газированных напитков, острых, кислых продуктов (такие как цитрусовые и помидоры), а также продуктов с высоким содержанием жира [11].

Подтверждающие данные для этих рекомендаций ограничены и переменны, часто включают только небольшие и неконтролируемые исследования. Тем не менее многочисленные работы, в том числе несколько рандомизированных контролируемых исследований

(РКИ), продемонстрировали облегчение ночных симптомов ГЭРБ и ночного воздействия кислоты на пищевод в случае использования приподнятого изголовья кровати во время сна. Кроме того, при лежании на правом боку ночной рефлюкс и рефлюкс после еды сильнее, чем при лежании на левом боку, по-видимому, потому что правостороннее лежачее положение ставит ПЖС в зависимое положение по отношению к пулу желудочного содержимого, что способствует рефлюксу [12–14].

В нескольких исследованиях оценивалось влияние различных продуктов на давление НПС. В лабораторных исследованиях кофе, кофеин, цитрусовые и острая пища практически не воздействовали на давление НПС [15]. Однако некоторые из этих продуктов могут давать раздражающие эффекты, которые вызывают симптомы ГЭРБ, не влияя на рефлюкс.

Употребление алкоголя, курение табака, шоколад, мята и продукты с высоким содержанием жиров действительно снижают давление НПС в лабораторных условиях, но лишь немногие исследования подтверждают преимущества отказа от этих продуктов и привычек. В большом когортном исследовании показано, что отказ от курения облегчает симптомы ГЭРБ [16]. В другой работе у лиц, бросивших курить, частота симптомов ГЭРБ уменьшилась на 44 %, а у продолжавших курить – только на 18 % [17].

Медикаментозная терапия

ИППП являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ГЭРБ, что основано на обширных данных, демонстрирующих неизменно более выраженное облегчение изжоги и регургитации, а также лучшее заживление эрозий пищевода, чем при применении H2-блокаторов гистаминовых рецепторов (H2RA). Метаанализ показал значительно большую скорость заживления эрозий пищевода (12 % в неделю) и более быстрое и полное облегчение изжоги (11,5 % в неделю) при приеме ИППП, чем при использовании H2RA (6 и 6,4 % в неделю соответственно) [18, 19].

ИППП могут связываться только с протонными насосами, которые активно секретируют кислоту. Поскольку прием пищи стимулирует активность протонной помпы, ИППП с энтеросолюбильным покрытием лучше всего контролируют внутрижелудочный pH, если их принимать перед едой (за 30–60 минут до завтрака при приеме один раз в день и за 30–60 минут до завтрака и ужина при приеме два раза в день) [20, 21]. Прием ИППП перед сном не рекомендуется, поскольку он менее эффективен [22].

Поддерживающую терапию ИППП следует назначать пациентам с осложнениями ГЭРБ, включая тяжелый ЭЭ (степень C или D по LA) и пищевод Барретта [23]. Для больных без ЭЭ или пищевода Барретта, у которых сохраняются симптомы после прекращения лечения ИППП, можно рассмотреть возможность терапии по требованию, при которой ИППП принимают только при появлении симптомов и прекращают принимать при их облегчении [24, 25]. У двух третей пациентов с

НЭРБ, поддающихся лечению ИПП, после прекращения терапии может наблюдаться симптоматический рецидив.

Почти в 100 % случаев при эзофагите степеней С и D по LA рецидивы возникают в течение 6 месяцев [26] и могут произойти уже через 1–2 недели после отмены ИПП [8]. Пациенты с ЭЭ степени С или D по LA должны продолжать длительную терапию ИПП для поддержания заживления.

В некоторых случаях больных с НЭРБ и ГЭРБ без осложнений можно успешно лечить с помощью приема ИПП по требованию или с перерывами. В одном РКИ среди пациентов с НЭРБ, рандомизированно получавших 20 мг омепразола по требованию, ремиссии через 6 месяцев достигли 83 % больных, а среди получавших плацебо – только 56 % [27].

В систематическом обзоре РКИ, сравнивающих прием ИПП по требованию и плацебо, число дней без симптомов у пациентов с НЭРБ, получавших препарат по требованию или непрерывную терапию ИПП, было одинаковым. Применение ИПП по требованию и непрерывный прием превосходили плацебо. Кислотосупрессивная терапия H₂-гистаминоблокаторами постулируется как еще один приемлемый вариант лечения, особенно у пациентов с НЭРБ [28, 29].

Использование самой низкой эффективной дозы ИПП для лечения ГЭРБ рекомендуется и логично, но должно быть индивидуальным. Одной из областей разногласий является резкое прекращение приема ИПП и потенциальная гиперсекреция кислоты, приводящая к усилению симптомов рефлюкса. Несмотря на то что рикошетная гиперсекреция кислоты наблюдалась у здоровых людей, убедительных доказательств усиления симптомов после резкой отмены ИПП нет [30, 31].

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во время беременности

Примерно две трети беременных женщин испытывают изжогу. Рекомендуется начинать лечение ГЭРБ во время беременности с изменения образа жизни. Если оно не помогает, антациды (содержащие алюминий, кальций или магний), альгинаты и сукральфат являются терапевтическими агентами первой линии для таких пациенток.

Некоторые положения рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологии из раздела «Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни»

Положение 1. Рекомендуется снижение массы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением для облегчения симптомов ГЭРБ (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 2. Рекомендуется избегать приема пищи за 2–3 часа до сна (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 3. Больным с симптомами ГЭРБ предлагается избегать табачных изделий/курения (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 4. Следует избегать употребления «триггерных продуктов питания» (жирной пищи, алкоголя) для контроля симптомов ГЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 5. Предлагается приподнимать изголовье кровати при симптомах ГЭРБ в ночное время (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 8. Рекомендуется назначать ИПП за 30–60 минут до еды, а не перед сном для контроля симптомов ГЭРБ (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 9. Больным с ГЭРБ, у которых нет ЭЭ или пищевода Барретта и симптомы у которых разрешились на фоне терапии ИПП, следует попытаться прекратить прием ИПП или перейти на терапию по требованию, когда ИПП принимают только при появлении симптомов и прекращают принимать при их купировании (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 10. Пациентам с ГЭРБ, которым требуется поддерживающая терапия ИПП, их следует назначать в самой низкой дозе, которая эффективно контролирует симптомы ГЭРБ и поддерживает заживление рефлюкс-эзофита (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 12. Лицам с эзофагитом степени С или D по LA рекомендуется поддерживающая терапия ИПП в течение неопределенного времени или антирефлюксное хирургическое вмешательство (сильная рекомендация, средний уровень доказательности).

Положение 14. Рекомендуется не применять прокинетики любого типа для лечения ГЭРБ, если нет объективных признаков гастропареза (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 15. Не рекомендуется принимать сукральфат для терапии ГЭРБ, за исключением периода беременности (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Положение 16. Предлагается лечение ИПП по требованию или периодическая терапия для контроля симптомов изжоги у больных с НЭРБ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Заключение

Несомненно, рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG), опубликованные в 2022 г., содержат целый ряд важных положений, которые будут полезны практическим врачам. Вместе с тем следует обратить внимание на два аспекта. Во-первых, мы живем и работаем на территории Российской Федерации, поэтому рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации являются для нас главным

⁷ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97

документом, определяющим тактику ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)⁷.

Во-вторых, стоимость эндоскопического исследования верхнего отдела пищеварительного тракта в Западной Европе и Северной Америке колеблется и составляет примерно 1000 долларов, то есть это довольно дорогая процедура в указанных регионах. Клинико-эпидемиологическая ситуация в России очень существенно отличается от таковой в западных странах. У нас определяются значительно более высокая заболеваемость раком желудка и распространенность инфекции *Helicobacter pylori*, которая, в свою очередь, ассоциирована с частотой язвенной болезни [32, 33]. Поэтому идея широкого использования ИПП без эндоскопии в нашей стране является весьма спорной. Следует понимать, что уже имеющиеся сигнальные симптомы, как правило, свидетельствуют о далеко зашедшей стадии органического заболевания. Поэтому в России предпочтительнее тактика ранней эндоскопии у больных с симптомами ГЭРБ и диспепсий.

Еще одно положение АСГ, вызывающее вопросы, – стремление ограничить применение прокинетики для лечения ГЭРБ. Возможно, это объясняется тем, что в настоящее время проводится ряд клинических исследований эффективности новых прокинетики. По всей видимости, здесь нам следует больше доверять в текущей клинической практике рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Скептическое отношение к эзофагиту стадии А по Лос-Анджелесской классификации как к диагнозу, недостаточно подтверждающему ГЭРБ, также выглядит неясным. Можно предполагать, что у этой группы пациентов результаты рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения не показывают наличия выраженного патологического рефлюкса. Очевидно, что у некоторых больных, эрозии могут возникать вследствие воспаления в эпителии пищевода при воздействии незначительно измененного рефлюкса. Помимо этого, у нас нет оснований не доверять эффективности современных методов эндоскопии пищевода. Мы перечислили частные замечания, которые не отрицают высокого качества рекомендаций АСГ и их пользы для практических врачей.

Список литературы:

1. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1250–61.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.014
2. Kahrilas P.J., Boeckxstaens G., Smout A.J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013; 27(3): 401–14. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.005
3. Yadlapati R., Pandolfino J.E. Personalized approach in the work-up and management of gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020; 30(2): 227–38. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.002
4. Cremonini F., Wise J., Moayyedi P., Talley N.J. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2005; 100(6): 1226–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41657.x
5. Kahrilas P.J., Hughes N., Howden C.W. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2011; 60(11): 1473–8. DOI: 10.1136/gut.2011.241307
6. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999; 45(2): 172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
7. Gyawali C.P., Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 302–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.049
8. Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D., Huo X. et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA*. 2016; 315(19): 2104–12. DOI: 10.1001/jama.2016.5657
9. Odiase E., Schwartz A., Souza R.F., Martin J. et al. New eosinophilic esophagitis concepts call for change in proton pump inhibitor management before diagnostic endoscopy. *Gastroenterology*. 2018; 154(5): 1217–21.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.003
10. Stoikes N., Drapekin J., Kushnir V., Shaker A. et al. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg. Endosc.* 2012; 26(12): 3401–7. DOI: 10.1007/s00464-012-2350-0
11. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166(9): 965–71. DOI: 10.1001/archinte.166.9.965
12. Khoury R.M., Camacho-Lobato L., Katz P.O., Mohiuddin M.A. et al. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1999; 94(8): 2069–73. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01279.x
13. Allampati S., Lopez R., Thota P.N., Ray M. et al. Use of a positional therapy device significantly improves nocturnal gastroesophageal reflux symptoms. *Dis. Esophagus*. 2017; 30(3): 1–7. DOI: 10.1111/dote.12495
14. Person E., Rife C., Freeman J., Clark A. et al. A novel sleep positioning device reduces gastroesophageal reflux: a randomized controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol*. 2015; 49(8): 655–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000359
15. Newberry C., Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11(suppl.12): S1594–601. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.42
16. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am. J. Gastroenterol*. 2014; 109(2): 171–7. DOI: 10.1038/ajg.2013.414
17. Kohata Y., Fujiwara Y., Watanabe T., Kobayashi M. et al. Long-term benefits of smoking cessation on gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0147860. DOI: 10.1371/journal.pone.0147860
18. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F., Xia H.H. et al. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2005; 11(26): 4067–77. DOI: 10.3748/wjg.v11.i26.4067
19. Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C. et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2

20. Hatlebakk J.G., Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 31(5): 386–406. DOI: 10.2165/00003088-199631050-00005
21. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31(9): 1001–11. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04272.x
22. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(10): 1473–7. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x
23. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Furnari M. et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13(4): 437–49. DOI: 10.1080/17512433.2020.1752664
24. Boghossian T.A., Rashid F.J., Thompson W., Welch V. et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD011969. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2
25. Talley N.J., Lauritsen K., Tunturi-Hihnala H., Lind T. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy- negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(3): 347–54. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00943.x
26. Schindlbeck N.E., Klauser A.G., Berghammer G., Londong W. et al. Three year follow up of patients with gastrooesophageal reflux disease. *Gut.* 1992; 33(8): 1016–9. DOI: 10.1136/gut.33.8.1016
27. Lind T., Havelund T., Lundell L., Glise H. et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13(7): 907–14. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x
28. Pace F., Tonini M., Pallotta S., Molteni P. et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26(2): 195–204. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03381.x
29. Inadomi J.M., Jamal R., Murata G.H., Hoffman R.M. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2001; 121(5): 1095–100. DOI: 10.1053/gast.2001.28649
30. Juul-Hansen P., Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy- negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46(4): 398–405. DOI: 10.3109/00365521.2010.537684
31. Metz D.C., Pilmer B.L., Han C., Perez M.C. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(11): 1953–60. DOI: 10.1038/ajg.2011.220
32. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S., Shtygasheva O.V. et al. Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter.* 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x
33. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Shtygasheva O.V. et al. Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection in different Siberian ethnicities. *Helicobacter.* 2017; 22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322

Об авторах/About the authors

Цуканов Владислав Владимирович/Tsukanov, V.V. – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru

Васютин Александр Викторович/Vasyutin, A.V. – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ

МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна/Tonkikh, Yu.L. – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2022; 21(6): 29–34

Клиническое исследование применения УРСосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС)

И.Ю. Пирогова^{1,2}, И.В. Уфимцева²

¹ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

²ООО МЦ «Лотос», Челябинск, Россия

Цель исследования: оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на воспаление и стеатоз печени, дислипидемию, углеводный обмен, литолиз холестериновых камней у пациентов с сочетанием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Материал и методы: проведено проспективное моноцентровое исследование, в которое включали пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ в возрасте от 19 до 65 лет. Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических данных. Оценивали характер и встречаемость коморбидной патологии. Степень фиброза и стеатоза печени определяли по данным МСКТ брюшной полости и сывороточным тестам фиброза (FIB 4, APRI) и стеатоза (FLI) печени, а также эластографии печени. Все пациенты получали препарат УДХК в дозе 15 мг/кг в течение 6 мес.

Результаты исследования: в исследование вошло 85 человек, из них 59 (70 %) женщин, средний возраст составил $49,3 \pm 9,0$ года. Камни малой плотности (до 75 HU) выявлены у 45 (52 %) человек, которые составили 1-ю группу, большой плотности (75–120 HU) – у 40 (48 %) человек, включенных во 2-ю группу. Коморбидность имели 42 (49 %) человека. Во 2-й группе достоверно чаще встречалась коморбидная патология, была выше степень стеатоза и фиброза печени. На фоне лечения УДХК положительная динамика у пациентов 1-й группы выражалась в достоверном снижении показателей плотности и размера камня и нормализации плотности печени, показателей цитолиза и холестаза, улучшении показателей углеводного обмена, регрессе стеатоза печени по данным МСКТ и эластографии. У пациентов 2-й группы наблюдались снижение показателей плотности желчи и уменьшение размеров камня по МСКТ, положительная динамика липидограммы и индекса НОМА-IR, плотности и стеатоза печени по данным МСКТ и эластографии.

Заключение: применение УДХК у пациентов, коморбидных по НАЖБП и ЖКБ, в качестве патогенетической терапии положительно влияет на воспаление и стеатоз печени, дислипидемию, углеводный обмен, обеспечивает литолиз холестериновых камней, преимущественно плотностью менее 75 HU.

Ключевые слова: коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холестериновые камни, литолиз, стеатоз печени.

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В. Клиническое исследование применения УРСосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):213–220. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220.

Clinical study of the URSosan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (KURS study)

I.Yu. Pirogova^{1,2}, I.V. Ufimtseva²

¹South Ural State MediCal University, Chelyabinsk, Russian Federation

²MediCal Center "Lotos" LLC, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to evaluate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on hepatic fibrosis and steatosis, dyslipidemia, carbohydrate metabolism, and litholysis of cholesterol gallstones in patients with a combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GD).

Patients and Methods: a prospective monocenter study was conducted, which included patients with NAFLD and GD at the age of 19 to 65 years. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory, ultrasound and radiological data. The nature and incidence of comorbid pathology were assessed. The degree of hepatic fibrosis and steatosis was determined according to the abdominal MSCT and serum tests of liver fibrosis (FIB 4, APRI) and hepatic steatosis (FLI), as well as liver elastography. All patients received UDCA at a dose of 15 mg/kg for 6 months.

Results: 85 patients were included in the study, 59 (70 %) of them were female, the mean age was 49.3 ± 9 years.

Gallstones of low density (up to 75 HU) were detected in 45 (52 %) patients who made up the group 1, of high density (75–120 HU) – in 40 (48 %) patients included in the group 2. 42 (49 %) patients had comorbidity. In group 2, comorbid pathology was significantly more common and the degree of hepatic steatosis and fibrosis was higher. During treatment with UDCA, the positive trend in group 1 was expressed in a significant decrease in the gallstone density and size, normalization of liver density, cytolysis and cholestasis indicators, improvement of carbohydrate metabolism, and regression of hepatic steatosis according to MSCT and elastography. In group 2, there was a decrease in bile density and gallstone size according to MSCT, as well as a positive trend of lipidogram, HOMA-IR index, hepatic density and steatosis according to MSCT and elastography.

Conclusion: the use of UDCA in patients with NAFLD and GD as pathogenetic therapy has a positive effect on hepatic fibrosis and steatosis, dyslipidemia, carbohydrate metabolism, and provides litholysis of cholesterol stones, mainly with a density of less than 75 HU.

Keywords: comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, cholelithiasis, cholesterol stones, litholysis, hepatic steatosis. For citation: Pirogova I.Yu., Ufimtseva I.V. Clinical study of the URSosan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (KURS study). Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):213–220 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220.

Введение

Широкое распространение ожирения в популяции привело к формированию гастроэнтерологических кластеров метаболического синдрома (МС), называемых «метаболической триадой». К ним относят заболевания пищевода (эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), заболевания печени и билиарного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь (ЖКБ)), заболевания толстой кишки (дивертикулез, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки) [1–10].

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время вышла на 1-е место по частоте встречаемости среди заболеваний печени, составляя 37 % по данным исследования DIREG-2 [11]. Эта патология имеет мультифакторный генез – инсулинорезистентность, липотоксичность с развитием воспаления, дисбаланс цитокинов и адипокинов уже системного характера с активацией иннантного иммунитета и микробиоты, а также воздействие экологических и генетических факторов. Стеатоз печени приводит к снижению количества рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцита с последующим снижением синтеза ЛПВП и повышением индекса атерогенности. Поэтому атеросклероз и его сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с НАЖБП развиваются даже

при нормальном уровне холестерина, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний на 64 % уже на I стадии стеатоза печени. Метаанализ 40 исследований [12] показал, что НАЖБП повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 57 %, печеночную смертность увеличивает в 5–10 раз в зависимости от степени фиброза, риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и хронической болезни почек возрастает в 2 раза. Причиной увеличения риска развития СД 2 типа является аккумуляция жира в печени, нарушающая регуляцию чувствительности к инсулину, с формированием инсулинорезистентности. Известно, что риск СД связан с тяжестью стеатоза и фиброза печени, начиная со II стадии. Кроме того, сочетание НАЖБП и СД 2 типа повышает риск гепатоцеллюлярной карциномы даже без развития цирроза печени [3].

Наиболее часто встречающейся коморбидной патологией у лиц с НАЖБП является ЖКБ [10]. Данные ряда авторов показывают, что высокий уровень триглицеридов приводит не только к развитию НАЖБП, но и к снижению моторики желчного пузыря, что является фактором риска формирования ЖКБ [2–10, 13, 14]. Кроме того, факторами риска образования желчных камней являются НАЖБП, женский пол и инсулинорезистентность [13–15]. В основе механизма камнеобразования при НАЖБП лежит нарушение липидного обмена, угнетение окисления жирных кислот и усиление липогенеза [6]. Кроме того, дополнительную роль играет воспаление, запускающее

развитие стеатогепатита и фиброза печени, поддерживающее литогенез в желчном пузыре [9, 10, 13, 14]. Таким образом, образование холестериновых камней в желчном пузыре является следствием влияния многих местных и общих факторов, а ЖКБ – проявлением системных нарушений метаболического и воспалительного генеза.

Метаболический синдром, выступающий основным патогенетическим фактором развития НАЖБП и ЖКБ, является фактором риска осложненного течения ЖКБ [6, 9, 10, 13, 14]. МС вследствие системного воспаления и снижения иннантного иммунитета также часто определяет возникновение таких тяжелых осложнений ЖКБ, как острый холецистит, острый холангит и билиарнозависимый панкреатит. Холецистэктомия, несомненно, показана при возникновении хирургических осложнений ЖКБ, однако она не избавляет больного от обменных нарушений, лежащих в основе холецистолитиаза [15].

В связи с этим решение проблемы эффективного лечения ЖКБ связано с необходимостью раннего выявления дополнительных факторов риска холелитиаза, оптимизации ранней диагностической и прогностической модели, существующей полиорганной патологии с целью уменьшения прогрессирования заболевания и снижения риска его осложнений.

Для лечения заболеваний желчного пузыря и печени в течение многих лет используются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Эффекты УДХК достаточно многочисленны и разноплановы.

УДХК оказывает желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и иммуномодулирующее действие. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК встраивается в мембрану гепатоцита, холангиоцита и эпителиоцита ЖКТ, стабилизирует ее структуру и защищает клетку от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот, для транспорта жиров из гепатоцита используя механизмы экзо- и эндоцитоза. Регресс стеатоза печени сопряжен со снижением активности воспалительного процесса в печени, нормализацией ее синтетической и метаболической функций [16, 17]. Способствуя снижению литогенных свойств желчи, УДХК растворяет холестериновые камни в желчном пузыре и билиарный сладж. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность растворения холестериновых камней и уменьшения их на 1 мм в месяц в 30–60 % случаев [18, 19]. Полное растворение мелких (<5 мм) камней через 6 мес. отмечалось в 90 % случаев. В исследовании, где УДХК назначалась в дозе 600 мг/сут в течение 1 мес. пациентам с холестериновыми камнями диаметром <15 мм, полное растворение было достигнуто в 43,2 % случаев, частичное – в 16,2 % [20]. Таким образом, применение УДХК при лечении НАЖБП в сочетании с ЖКБ патогенетически обосновано. Малоизученным является вопрос о влиянии УДХК на плотность камня и желчи в сопоставлении с активностью воспалительного процесса в печени, дислипидемией, инсулинорезистентностью, стадией стеатоза и фиброза печени.

Цель исследования: оценить влияние УДХК на воспаление и стеатоз печени, дислипидемию, инсулинорезистентность и эффективность литолиза холестериновых камней у пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное моноцентровое исследование, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Минздрава России. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст 18–65 лет; коморбидность по НАЖБП и ЖКБ; плотность камней желчного пузыря не более 120 единиц Хаунсфилда (HU), холестериновые камни желчного пузыря.

Критерии невключения: беременность; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, пищеварительной систем в стадии декомпенсации, онкопатология.

В работе учитывались анамнестические данные (наследственность, длительность заболевания, коморбидная патология), антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии). Всем пациентам были выполнены общеклинические (общие анализы крови и мочи), биохимические (АСТ, АЛТ, общий и прямой билирубин, амилаза, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), липидограмма, глюкоза, индекс НОМА-IR) исследования крови. Для косвенной оценки состояния печени проведен расчет индексов фиброза печени APRI, FIB 4, индекса стеатоза печени FLI [21]. Индекс фиброза печени APRI рассчитывали по формуле:

$$APRI = \frac{ACT \times 100}{[(\text{верхний предел ACT}) \times \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)}]}$$

Индекс APRI, превышающий 1,0, имеет чувствительность 76 % и специфичность 72 % для прогнозирования цирроза печени, превышающий 0,7, – 77 % и 72 % соответственно для прогнозирования значительного (F2–F3 по Metavir) фиброза печени [21]. Для расчета индекса фиброза FIB 4 использовали формулу:

$$FIB\ 4 = \frac{\text{возраст} \times \text{АСТ}}{\text{количество тромбоцитов} \times \sqrt{\text{АЛТ}}}$$

Для НАЖБП оценка по шкале FIB 4 <1,30 соответствует F0–F1 по Metavir, оценка >2,67 соответствует F3–F4 по Metavir [23–21].

Индекс FLI является суррогатным маркером НАЖБП и включает показатели ИМТ, окружность талии, уровень триглицеридов и ГГТП сыворотки крови и рассчитывается по логарифмической формуле. Значение FLI <30 указывает на отсутствие стеатоза, при значениях 30–60 стеатоз возможен и требуется дальнейшее обследование, значение >60 с вероятностью 78 % указывает на наличие НАЖБП [21].

УЗИ брюшной полости проводили на аппарате Voluson E8 BT 15 (США) (для верификации стеатоза и камней желчного пузыря), МСКТ брюшной полости – на аппарате Philips MX8000 IDT-16СТ (для определения плотности камня в HU, размера камня, плотности печени и поджелудочной железы, выявления атеросклероза сосудов, а также сопутствующих заболеваний ЖКТ), всем пациентам рассчитан индекс коморбидности CIRS-G. Шестидесяти пациентам выполнено фибросканирование печени с определением стадии фиброза и стеатоза печени на аппарате FibroScan 502 TOUCH с функцией CAP.

Все пациенты принимали препарат УДХК Урсосан форте 500 мг в расчете на массу тела 15 мг/кг/сут на протяжении 6 мес.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.1. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение показателей в выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25 %; 75 %]), для статистической обработки количественных данных использован непараметрический метод (критерий Манна–Уитни). При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена r .

Результаты исследования

В исследование включено 85 человек, из них 66 (70 %) женщин, в воз-

расте от 18 до 65 лет (средний возраст $49,3 \pm 9,0$ года), обратившихся в ООО МЦ «Лотос» г. Челябинска в период 2018–2020 гг. с сочетанием ЖКБ и НАЖБП. По результатам МСКТ печени и желчного пузыря камни малой плотности (до 75 HU) и малых (3–8 мм) размеров выявлены у 45 (65 %) человек, которые составили 1-ю группу, камни большей плотности (75–120 HU) размерами 8–12 мм выявлены у 40 (35 %) человек, включенных во 2-ю группу. Коморбидная патология была представлена ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз), заболеваниями эндокринной системы (аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз, гипертиреоз, СД 2 типа), патологией органов пищеварения (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический неязвенный колит, хронический панкреатит), патологией почек и мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический цистит) (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, во 2-й группе пациентов на фоне большей длительности заболевания, метаболических нарушений и семейного анамнеза достоверно чаще встречалась коморбидная патология – ожирение, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания. Индекс коморбидности CIRS-G для пациентов 1-й группы в среднем составил 1,5 [0,9; 2,2], для пациентов 2-й группы – 2,5 [1,9; 3,1]. К факторам кардиометаболического риска, согласно клиническим рекомендациям [15], относят: мужской пол, возраст >55 лет у мужчин и >65 лет у женщин, курение, дислипидемию (общий холестерин >4,9 ммоль/л, и/или ЛПНП >3 ммоль/л, и/или ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, и/или триглицериды >1,7 ммоль/л), нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы 5,6–6,9 ммоль/л), СД 2 типа, избыточную массу тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ >30 кг/м²), окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин, семейный анамнез развития сердечно-сосудистого заболевания

Таблица 1. Общая характеристика пациентов и коморбидная патология

Показатель	Всего	1-я группа	2-я группа
Женщины	59 (70 %)	32 (69 %)	27 (75 %)
Длительность заболевания, лет	6 [2; 15]	3 [2; 5]	13 [6; 19]
Факторы риска ЖКБ:			
неправильное питание	70 (83)	34 (77%)	36 (90 %)
наследственность	48 (55%)	23 (52%)	25 (63 %)
Сопутствующая патология:			
заболевания сердечно-сосудистой системы	44 (52 %)	19 (44 %)	25 (67 %)*
заболевания эндокринной системы	42 (51 %)	16 (42 %)	26 (67 %)*
заболевания почек и мочевыделительной системы	9 (11 %)	2 (4 %)	7 (20 %)*
заболевания органов пищеварения	72 (85 %)	41 (78 %)	38 (96 %)*

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 2. Встречаемость факторов кардиометаболического риска, стеатоза и фиброза печени в группах пациентов

Показатель	Всего	1-я группа	2-я группа	p
Мужской пол	26 (30 %)	11 (24 %)	15 (37 %)	0,030
Возраст >55 лет у мужчин и >65 у женщин	18 (21 %)	4 (11 %)	14 (34 %)	0,021
Курение	24 (28 %)	9 (20 %)	16 (40 %)	0,06
Дислипидемия	55 (68 %)	23 (52 %)	32 (82 %)	0,01
Нарушения гликемии натощак	22 (25 %)	10 (22 %)	12 (30 %)	0,015
Ожирение	48 (56 %)	25 (55 %)	23 (57 %)	0,023
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	63 (74 %)	28 (62 %)	35 (87 %)	0,02
Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин	43 (50 %)	18 (40 %)	25 (62 %)	0,011
Артериальная гипертензия	40 (47 %)	23 (51 %)	17 (42 %)	0,013
Семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте	34 (40 %)	17 (38 %)	17 (42 %)	0,04
Малоподвижный образ жизни	67 (78 %)	33 (73 %)	34 (85 %)	0,034
Частота стеатоза печени (плотность <50 HU по МСКТ)	29 (34%)	14 (31 %)	15 (37 %)	0,07
Частота стеатоза поджелудочной железы (плотность <50 HU по МСКТ)	52 (61%)	13 (30 %)	39 (98 %)	0,045

в молодом возрасте (<55 лет у мужчин и <65 лет для женщин), малоподвижный образ жизни. Данные по оценке кардиометаболических рисков, стеатоза и фиброза печени неинвазивными методами представлены в таблице 2.

Таким образом, во 2-й группе пациентов достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались факторы кардио-

метаболического риска, коморбидная патология, был больше стаж заболевания и выше степень стеатоза и фиброза печени.

На фоне терапии УДХК положительная динамика у пациентов 1-й группы выражалась в достоверном ($p < 0,05$) снижении показателей плотности и размера камня и нормализации плотности печени (по-

вышение плотности печени >50 НУ говорит о регрессе стеатоза), положительной динамике индексов фиброза и стеатоза, снижении показателей цитолиза (АСТ, АЛТ), холестаза (билирубин, ГГТП), улучшении показателей углеводного обмена (глюкоза, индекс НОМА-IR) (табл. 3, 4).

Во 2-й группе наиболее значимая динамика коснулась биохимических показателей, отражающих активность воспалительного процесса в печени, – АЛТ и АСТ, холестаза, уровня триглицеридов и инсулинорезистентности, отличавшихся от нормы.

Неинвазивные сывороточные методы оценки фиброза, стеатоза печени демонстрировали положительную динамику стеатоза печени после курса терапии УДХК, подтвержденную данными эластографии. Положительная динамика метаболических показателей в обеих группах коррелировала с эффективным литолизом желчных камней и регрессом стеатоза печени по дан-

ном неинвазивной диагностики.

Согласно приведенным данным в обеих группах значения индексов фиброза были в пределах нормы до и после лечения, индекс стеатоза FLI достоверно снижался на фоне лечения в обеих группах, увеличивалась плотность печени по МСКТ (свидетельство регресса стеатоза), уменьшалась плотность камня. Это говорит об эффективном литолизе у пациентов 1-й группы и о положительной динамике метаболических процессов у пациентов 2-й группы за 6 мес. терапии Урсосаном форте.

Положительная динамика метаболических показателей в обеих группах коррелировала с эффективным литолизом желчных камней и регрессом стеатоза печени по данным неинвазивной диагностики. Корреляционный анализ показал, что стеатоз печени по данным эластографии прямо коррелировал с индексом коморбидности, возрастом пациента, ИМТ, стадией

фиброза и значением индекса FLI, размером камня (коэффициент корреляции Спирмена $r \geq 0,3$). Размер камня прямо коррелировал с индексом коморбидности, индексом НОМА-IR, уровнем билирубина, ИМТ ($r \geq 0,3$). Это свидетельствует о необходимости ранней диагностики и лечения пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ.

Полного литолиза удалось достигнуть у 23 (44,2 %) человек из 1-й группы. Пациентам с положительной динамикой (уменьшение размера и плотности камня) рекомендовано продолжение терапии до 12 мес., пациентам с отсутствием динамики рекомендована плановая холецистэктомия. Во 2-й группе полного литолиза удалось достигнуть у 5 (17 %) пациентов. Однако на фоне лечения наблюдалось снижение показателей плотности желчи ($p < 0,05$), что является профилактикой дальнейшего камнеобразования. Улучшение показателей липидного обмена,

Таблица 3. Биохимические показатели у пациентов обеих групп до и после лечения УДХК

Показатель	1-я группа		p	2-я группа		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
АСТ, Ед/л	23 [15; 56]	20 [14; 42]	0,057	28 [13,5; 68]	20,5 [13,7; 48]	0,066
АЛТ, Ед/л	28 [18; 61]	17,5 [12,5; 34]	0,037	29,5 [19; 73,5]	23,5 [18; 52]	0,035
Общий билирубин, мкмоль	13 [8,4; 31]	11,7 [7,2; 16,3]	0,055	16 [10,7; 29,8]	13 [9; 18,5]	0,061
Амилаза, Ед/л	56,5 [45,6; 85,8]	45 [34,2; 76,8]	0,14	50,5 [41,6; 91,7]	44 [33,6; 74,6]	0,18
ГГТП, Ед/л	38,5 [25; 67]	30 [22; 48,5]	0,056	28 [31; 62]	26 [18; 45,6]	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [4,4; 6,6]	5,4 [4,3; 6,3]	0,048	5,9 [4,5; 7,5]	5,5 [6,3; 7,1]	0,047
Триглицериды, ммоль/л	2,3 [1,1; 2,6]	2 [1,1; 2,6]	0,042	2,1 [0,78; 2,3]	1,5 [1,2; 2,9]	0,043
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,4; 4,1]	3,0 [2,4; 4,1]	0,09	3,2 [2,6; 3,8]	3,05 [3; 4,2]	0,046
ЛПВП, ммоль/л	1,07 [0,81; 1,2]	1,1 [0,85; 1,26]	0,047	1,06 [0,78; 1,12]	1,0 [0,81; 1,1]	0,64
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,6; 5,8]	5,1 [4,5; 5,6]	0,22	5,2 [4,7; 5,87]	5,2 [4,9; 5,6]	0,21
Индекс НОМА-IR	2,4 [1,6; 5,6]	1,5 [1,6; 3,2]	0,05	2,9 [1,8; 6,1]	2,24 [1,7; 5,8]	0,85

Таблица 4. Значения сывороточных индексов фиброза и стеатоза печени, плотности печени и желчного камня по МСКТ у пациентов обеих групп до и после лечения УДХК

Показатель	1-я группа		p	2-я группа		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Индекс FIB 4	0,97 [0,73; 1,49]	0,98 [0,76; 1,48]	0,07	1,03 [0,77; 1,5]	0,875 [0,72; 1,16]	0,48
Индекс APRI	0,26 [0,12; 0,38]	0,21 [0,1; 0,37]	0,13	0,22 [0,11; 0,38]	0,21 [0,1; 0,36]	0,24
Индекс FLI	47 [35,9; 73]	45 [34,1; 71]	0,047	56 [16; 87]	37 [31; 62]	0,05
Плотность печени, НУ	50 [35; 85]	52 [38; 86]	0,08	44 [23; 73]	48 [24; 75]	0,12
Плотность камня, НУ	38 [24; 65]	36 [21,5; 63,2]	0,045	192 [75; 120]	145 [105; 217]	0,041
Размер камня, мм	7,1 [3,2; 9,5]	3,8 [2,5; 7,4]	0,02	9 [8,5; 11,4]	8 [7; 8,3]	0,15
Стеатоз печени (эластография), dB	236 [187; 289]	202 [134; 231]	0,045	302 [278; 326]	233 [178; 267]	0,042

регресс стеатоза печени по данным сывороточных тестов, эластографии предупреждает прогрессирование НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит, снижает риски метаболических нарушений.

Пациентам из 2-й группы в случае наличия клинических проявлений или осложненного течения ЖКБ (острый холецистит, холангит, острый панкреатит) была рекомендована холецистэктомия, а также курсовое лечение УДХК (Урсосан форте) для снижения литогенности желчи, коррекции нарушенных метаболических процессов.

Обсуждение

Применение препаратов УДХК в качестве патогенетической терапии у пациентов при сочетании НАЖБП и ЖКБ целесообразно по многим причинам. УДХК является гидрофильной желчной кислотой. При ЖКБ эффекты УДХК направлены на снижение насыщения желчи холестерином за счет подавления его кишечной абсорбции и реабсорбции, угнетения синтеза холестерина в гепатоцитах и уменьшения его секреции в желчь. УДХК снижает всасывание гидрофобных эндогенных желчных кислот из тонкого кишечника, растворяет их соли и оказывает желчегонное действие. УДХК является препаратом плейотропного действия, что выражается в наличии системных эффектов в отношении гепатобилиарной системы и метаболизма в целом [16, 17]. В настоящее время известно, что препараты УДХК положительно влияют на липидный обмен. Прием УДХК сопровождается увеличением уровня ЛПВП и снижением уровня ЛПНП. Подчеркивается, что прием УДХК при НАЖБП позволяет не только снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, но и уменьшить степень стеатоза и фиброза печени [15]. УДХК рассматривается в настоящее время как регулятор апоптоза, воспаления, фиброза, липидного и углеводного обмена, иммунных реакций, снижения канцерогенеза. Международное многоцентровое исследование УСПЕХ [16] показало, что монотерапия УДХК у пациентов с НАЖБП до-

стоверно снижает гепатологические (биохимические показатели цитолиза и холестаза, снижение степени стеатоза и фиброза) и сердечно-сосудистые (снижение уровня ЛПНП, триглицеридов, повышение уровня ЛПВП, снижение толщины комплекса «интима-медиа») риски коморбидных пациентов с НАЖБП.

В нашем исследовании мы постарались изучить несколько практических вопросов лечения пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ препаратом УДХК. В изученной когорте большинство (75 % наблюдений) составили пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м². Увеличение плотности камней и частоты стеатоза печени во 2-й группе сопровождалось большей коморбидностью пациентов в плане метаболических заболеваний, что может указывать на отягощающее влияние коморбидности на течение ЖКБ и НАЖБП. Известно, что стеатоз печени и поджелудочной железы является фактором риска сердечно-сосудистой патологии, СД. Соответственно, ожирение, СД, дислипидемия сопровождаются стеатозом печени и поджелудочной железы. Развитие фиброза печени при НАЖБП увеличивает риски развития СД, сердечно-сосудистых катастроф и уменьшает продолжительность жизни [3–10, 13, 14].

Результаты проведенного исследования показывают, что применение литолитической терапии возможно в группе пациентов с размерами камня желчного пузыря до 10 мм и плотностью камня до 75 НУ. Такие параметры имеют холестериновые единичные камни, занимающие не более 1/3 просвета желчного пузыря. Наши данные совпадают с данными проведенных ранее исследований, где также была продемонстрирована возможность растворения холестериновых камней и уменьшения их на 1 мм в месяц в 30–60 % случаев [18]. В другом исследовании продемонстрировано полное растворение мелких камней (<5 мм) с помощью УДХК после 6 мес. (примерно 90 % случаев). После полного растворения прием УДХК рекомендовалось продолжать еще 3 мес. [20]. Отсутствие дина-

мики или минимальное изменение диаметра камня желчного пузыря в течение 6–12 мес. на фоне лечения УДХК является плохим прогностическим признаком с точки зрения эффективности для дальнейшего литолиза. Вероятность растворения камня большого размера (>20 мм в диаметре) или нескольких камней очень низкая (менее 40–50 % после 1 года лечения) [20, 22].

Терапия препаратом УДХК позволяет не только провести литолиз, но и уменьшить литогенность желчи за счет влияния на метаболические процессы (улучшить показатели липидограммы, индекса НОМА-IR), снизить риски трансформации НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит (уменьшение цитолиза и холестаза), а также степень стеатоза печени и поджелудочной железы, снижая риск развития СД.

Заключение

Результаты исследования показали, что при ЖКБ в сочетании с НАЖБП чаще встречается такая коморбидная патология, как ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринная патология, заболевания ЖКТ, которая отрицательно влияет на результативность литолиза при ЖКБ и ухудшает прогноз у данных пациентов. Увеличение плотности камней желчного пузыря ассоциировано с нарастанием стадии стеатоза и фиброза печени, формированием стеатогепатита и, как следствие, возможным увеличением кардиоваскулярных рисков. Медикаментозный литолиз у данных пациентов возможен на начальной стадии заболевания при наличии камней малых плотности и размеров. Уменьшение литогенности желчи даже без эффективного литолиза является профилактикой дальнейшего роста камней и осложнений ЖКБ. Полученные данные показывают положительную динамику в лечении стеатоза печени как предиктора нарушения липидного обмена и формирования ЖКБ и позволяют рассматривать УДХК в качестве патогенетической терапии пациентов с сочетанием ЖКБ и НАЖБП.

Список литературы:

- Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med.* 2005;3(3):223–228. DOI: 10.1370/afm.272.
- Chowdhury M.Z.I., Anik A.M., Farhana Z. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. *BMC Public Health.* 2018;18(1):308. DOI: 10.1186/s12889-018-5209-z.
- Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2). DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., Миронова Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные и лабораторные данные. *Терапия.* 2019;5(3):55–59. DOI: 10.18565/therapy.2019.3.55-59.
- Chen L.-Y., Qiao Q.-H., Zhang S.-C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4215–4220. DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4215.
- Ata N., Kucukazman M., Yavuz B. et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(5):274–276. DOI: 10.1155/2011/356761.
- Marques P., Collado A., Martinez-Hervás S. et al. Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *J Clin Med.* 2019;8(5):798. DOI: 10.3390/jcm8050708.
- Lin I.-C., Yang Y.-W., Wu M.-F. et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract.* 2014;15:138. DOI: 10.1186/1471-2296-15-138.
- Fairfield C.J., Wigmore S.J., Harrison E.M. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):5830. DOI: 10.1038/s41598-019-42327-2.
- Успенский Ю., Фоминых Ю., Соусова Я. и др. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. *Врач.* 2018;29(12):3–8. DOI: 10.29296/25877305-2018-12-01.
- Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошилин В.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический архив.* 2016;88(8):59–66. DOI: 10.17116/terarkh201688859-66.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011;43(8):617–649. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):64–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
- Smelt A.H.M. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2010;411(21–22): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.003.
- Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):17–23. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24–41. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):22–29. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
- Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Фортепринт; 2013.
- Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology.* 1999;30(1):6–13. DOI: 10.1002/hep.510300108.
- Tint G.S., Salen G., Colalillo A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):351–356. DOI: 10.7326/0003-4819-97-3-351.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Яковенко Э.П., Зятенкова Е.В. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Профилактическая медицина.* 2019;22(2):82–88. DOI: 10.17116/profmed20192202182.
- Lee J.M., Hyun J.J., Choi I.Y. et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2037. DOI: 10.1097/MD.0000000000002037.

Сведения об авторах:

Пирогова Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; руководитель центра гастроэнтерологии МЦ «Лотос»; 454007, Россия, г. Челябинск, пр-т Ленина, д. 17; ORCID iD 0000-0003-1278-3746.

Уфимцева Ирина Владимировна – врач-гастроэнтеролог ООО МЦ «Лотос»; 454007, Россия, г. Челябинск, пр-т Ленина, д. 17.

Контактная информация: Пирогова Ирина Юрьевна, e-mail: irina_pirogova@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

About the authors:

Irina Yu. Pirogova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy of the South Ural State Medical University; 64, Voroskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; Head of the Center of Gastroenterology, Medical Center "Lotos" LLC; 17, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1278-3746.

Irina V. Ufimtseva – gastroenterologist, Medical Center "Lotos" LLC; 17, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russian Federation.

Contact information: Irina Yu. Pirogova, e-mail: irina_pirogova@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Медицинское обозрение», Т. 6, № 5, 2022/«Russian Medical Inquiry», Vol. 6, № 5, 2022, 220

УРСОСАН® ФОРТЕ

урсодезоксихолевая кислота

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «26» июля 2019 г. № N022699

Торговое название

УРСОСАН® ФОРТЕ

Международное непатентованное название

Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - кислота урсодезоксихолевая 500 мг
вспомогательные вещества (ядро): крахмал кукурузный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

вспомогательные вещества (оболочка): опадрай белый (03B28796): гипромеллоза 6, титана диоксид (Е 171), макрогол 400, вода очищенная.

Описание

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета с разделительной поперечной риской. Длина таблетки – 17 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Желчные кислоты и их производные. Урсодезоксихолевая кислота. Код АТХ А05АА02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При пероральном приеме урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) наступает быстрое полное всасывание в тонкой кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке посредством активного транспорта. Скорость абсорбции, как правило, составляет 60 - 80%. УДХК в 96 - 98% связана с белками плазмы, эффективно высвобождается в печени и выводится с желчью в форме конъюгатов глицина и таурина. В кишечнике часть конъюгатов деконъюгируется и наступает повторное всасывание.

Конъюгаты могут также дегидроксилироваться на литохолическую кислоту, часть которой всасывается, сульфатируется в печени и выводится через желчные пути. При систематическом приеме урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой сыворотки крови (48 % общего содержания желчных кислот), что приводит к уменьшению всасывания токсичных желчных кислот и поступлению их в печень. Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи. Биологический период полувыведения урсодезоксихолевой кислоты составляет 3-5, 5-8 дней.

Фармакодинамика

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является желчной кислотой и в теле человека естественным путем вырабатывается в небольших количествах (не более 5%). Уменьшает синтез холестерина в печени и концентрацию холестерина в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выведение желчи. УДХК уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, прежде всего, за счет диспергирования холестерина и образования жидкокристаллической фазы, уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов.

Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при холестагических заболеваниях печени, билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, стабилизирует и защищает их от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот. Уменьшая концентрацию токсичных желчных кислот и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. Конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их «фракционный» оборот при энтерогапатической циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие.

Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии HLA антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов, образованием интерлейкина-2, уменьшением количества эозинофилов, подавлением иммунокомпетентных иммуноглобулинов

(Ig), в первую очередь – IgM; регуляцией апоптоза гепатоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом, алкогольным и неалкогольным стеатогепатитах, уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Кистозный фиброз - детская популяция. Доступен долгосрочный опыт лечения детских пациентов с кистозным фиброзом, связанным с гепатобилиарными заболеваниями (CFAHD) с применением УДХК, насчитывающий вплоть до 10 лет и более. Имеются данные о том, что терапия с применением УДХК может уменьшить пролиферацию в желчных протоках, остановить прогрессирование гистологических изменений и даже устранить гепатобилиарные изменения на раннем этапе CFAHD. Терапию при помощи УДХК следует начинать как можно раньше после постановки диагноза CFAHD для оптимизации эффективности лечения.

Показания к применению

- Растворение холестериновых желчных камней в желчном пузыре. Желчные камни не должны изображаться на рентгеновских снимках как тени, и их диаметр не должен превышать 15 мм. Функциональная способность желчного пузыря должна быть сохранена даже при наличии желчных камней.

- Симптоматическое лечение первичного билиарного холангита (ПБХ) при условии отсутствия декомпенсированного цирроза печени.

Детская популяция

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

Способ применения и дозы

УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки необходимо принимать внутрь вовремя или после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Для обеспечения рекомендованной дозировки таблетку следует делить пополам, разламывая по риске. Сегменты, сломавшие неправильно, не должны использоваться. При удерживании сегмента в полости рта ощущается горький вкус.

УРСОСАН® ФОРТЕ не имеет возрастных ограничений в применении, однако детям в возрасте до 6 лет не рекомендуется применять препарат в данной лекарственной форме.

Применять регулярно. Расчет суточного количества таблеток в зависимости от массы тела пациента и рекомендованной дозы препарата на 1 кг массы тела, мг/кг/сут. Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза препарата составляет 10 мг/кг (до 12-15 мг/кг).

Масса тела, кг	Количество таблеток
До 60	1
61-80	1½ табл.
81-100	2
Более 100	2½ табл.

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

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

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

Симптоматическое лечение первичного билиарного холангита (ПБХ)

Суточная доза зависит от массы тела и колеблется от 1½ до 3½ таблеток (14 ± 2 мг УДХК на 1 кг массы тела).

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

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Урсосан Форте 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой				
		Первые 3 месяца			Далее	
		утро	обед	вечер	вечером (один раз в день)	
47-62	12-16	½	½	½	1½	
63-78	13-16	½	½	1	2	
79-93	13-16	½	1	1	2½	
94-109	14-16	1	1	1	3	
свыше 110		1	1	1½	3½	

При ПБХ УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки можно принимать в течение неограниченно-го периода времени.

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

Детская популяция (6-18 лет)

Гепатобилиарное нарушение при кистозном фиброзе (муковисцидозе)

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

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг массы тела)	Урсосан® Форте 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой		
		утро	обед	вечер
20-29	17-25	½	-	½
30-39	19-25	½	½	½
40-49	20-25	½	½	1
50-59	21-25	½	1	1
60-69	22-25	1	1	1
70-79	22-25	1	1	1½
80-89	22-25	1	1½	1½
90-99	23-25	1½	1½	1½
100-109	23-25	1½	1½	2
свыше 110		1½	2	2

Побочные действия

Частота встречаемости побочных эффектов (количество случаев/число наблюдений) представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно - частота не может быть подсчитана по доступным данным.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях на фоне лечения таблетками УРСОСАН® ФОРТЕ часто наблюдались диарея или пастообразный стул.

При лечении первичного билиарного цирроза очень редко отмечалась сильная боль в верхней части живота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

На фоне лечения таблетками УРСОСАН® ФОРТЕ в очень редких случаях наблюдалось кальцинирование желчных камней.

При лечении первичного билиарного цирроза на поздних стадиях в очень редких случаях отмечалась декомпенсация цирроза печени, которая регрессировала после прекращения лечения.

Со стороны кожи и подкожных тканей

В очень редких случаях может наблюдаться крапивница.

Противопоказания

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

Детская популяция

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

Лекарственные взаимодействия

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

Прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблетки может повлиять на всасывание циклоспорина из кишечника, что требует проведения мониторинга концентрации циклоспорина в плазме крови, а при необходимости – коррекции его режима дозирования. В отдельных случаях прием УРСОСАН® ФОРТЕ таблеток может снижать всасываемость ципрофлоксацина.

Одновременное использование УРСОСАН® ФОРТЕ (500 мг/день) и розувастатина (20 мг/день) приводило в легкой степени к повышенному уровню присутствия розувастатина в плазме. Клиническая релевантность этого взаимодействия, в том числе и в отношении других статинов, неизвестна.

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

Эти наблюдения, могут свидетельствовать о потенциале УДХК к индуцированию цитохромных ферментов P450 3A. Однако, индукция не наблюдалась в ходе тщательного исследования взаимодействия УДХК с будесонидом, известным как цитохромный субстрат P450 3A.

Некоторые лекарственные препараты, такие как эстрогены, прогестогены (пероральные контрацептивы), неомицин, клофибрат, могут увеличивать холелитиаз, оказывая тем самым противоположный эффект способности урсодезоксихолевой кислоты растворять холестериновые желчные конкременты.

Особые указания

Таблетки УРСОСАН® ФОРТЕ следует принимать под наблюдением врача.

В течение первых трех месяцев лечения врач должен проверять показатели функции печени АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) и ГГТ (γ-GT) каждые 4 недели и, впоследствии, каждые 3 месяца. Наряду с тем, что это позволит выявить в массе пациентов, проходящих лечение, лиц, реагирующих и не реагирующих на лечение, это также позволит выявить на раннем этапе потенциальное повреждение печени, в особен-

ности, у пациентов с первичным билиарным холангитом в прогрессивной стадии. При использовании для растворения холестериновых желчных камней:

Для оценки прогресса лечения, а также для своевременного выявления каго-либо обызвествления желчных камней, в зависимости от размера камня, необходимо визуализировать желчный пузырь (оральная холецистография) – общий вид и окклюзия в положении стоя и лежа на спине (проверка при помощи УЗИ) спустя 6-10 месяцев после начала лечения.

Если желчный пузырь невозможно визуализировать на рентгеновском снимке или же при обызвествленных желчных камнях, нарушениях сократительной способности желчного пузыря или частых эпизодах билиарных коликов не следует применять УРСОСАН® ФОРТЕ.

При использовании для лечения поздней стадии первичного билиарного холангита. В очень редких случаях наблюдалась декомпенсация цирроза печени с частичной регрессией после прекращения лечения.

У пациентов с ПБЦ в редких случаях в начале лечения может иметь место ухудшение клинических симптомов, т.е. может усугубляться зуд. В таком случае следует снизить дозировку до 250 мг в день и постепенно ее увеличивать до рекомендуемой дозы, указанной в разделе “Способ применения и дозы”.

В случае диареи, дозу следует уменьшить, а в случаях не прекращающейся диареи лечение следует прекратить.

Дополнительная информация для особых групп пациентов

Долгосрочная терапия высокими дозами УРСОСАН® ФОРТЕ (28 - 30 мг/кг/день) у пациентов с первичным склеротизирующим холангитом (применением off-label) была связана с более высокой частотой проявления нежелательных тяжелых лекарственных реакций.

Беременность и период лактации

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

Рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции, или с низким содержанием эстрогенов. У пациентов, принимающих УРСОСАН® ФОРТЕ в таблетках 500 мг в целях растворения желчных камней следует использовать негормональные методы контрацепции, поскольку гормональные противозачаточные средства могут способствовать образованию камней. Возможности беременности, должна быть исключена до начала лечения.

Согласно нескольким подтвержденным случаям, концентрация урсодезоксихолевой кислоты в молоке кормящих женщин невелика; возникновение нежелательных реакций у детей на фоне кормления грудью маловероятно. Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

Симптомы: диарея. В этом случае необходимо уменьшить дозу, а если понос (диарея) не исчезнет, лечение прекратить. Другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку поглощение урсодезоксихолевой кислоты уменьшается с увеличением дозы и, следовательно, больше выделяется с калом.

Лечение: симптоматическое с компенсированием потери объема жидкости и электролитного баланса.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 5, 6, 9 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель / Держатель регистрационного удостоверения

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска 377/1, Миле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

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

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

город Алматы, район Наурызбайский, Микрорайон Рахат,

улица Асанбай Аскарар, дом 21/1, н.п. 1 а;

телефон 260-89-36; email: sekretar@prommedic.kz

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34>

COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом



М.К. Прашнова¹, К.Л. Райхельсон¹, Н.В. Марченко¹, С.М. Захаренко²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования. Проанализировать течение COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ).

Материалы и методы. В одноцентровом ретроспективном исследовании проведен опрос и анализ медицинской документации 144 пациентов с ПБХ.

Результаты. Все пациенты (n = 144) получали базисную терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), 5 из них – также фибраты. Ответ на терапию (критерии EASL) достигнут у 30 человек.

В период с марта 2020 по март 2021 г. COVID-19 перенесли 50 пациентов (34,7 %), средний возраст составил $58,8 \pm 10,7$ года, из них цирроз печени определен у 16 человек. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 34 (68 %) человек, среднетяжелое течение – у 14 (28 %), тяжелое – у 2-х (4 %), случаев крайне тяжелого течения не зафиксировано. Госпитализированы 12 пациентов, из них 8 получали кислородотерапию в связи со снижением SpO₂ <94 %, потребности в применении других методов оксигенотерапии не было ни в одном случае. Длительность госпитализации составила в среднем $11,4 \pm 5,7$ суток. При COVID-19 наблюдалась более высокая исходная активность сывороточной щелочной фосфатазы ($1,8 \pm 1,0$ против $1,7 \pm 1,4$ кратности верхнему пределу нормы, $M \pm SD$, $p = 0,04$) и чаще встречалась неэффективность терапии УДХК (40 % против 19,1 % случаев, $p = 0,04$) в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19. Не получено достоверных различий в характеристиках течения ПБХ (стадии, ответе на терапию) и по возрасту в зависимости от тяжести течения COVID-19. Среди госпитализированных пациентов и нуждающихся в кислородной поддержке большую долю составили пациенты старшего возраста (58,3 и 62,5 % соответственно) и с наличием сопутствующих заболеваний (62,5 и 75 % соответственно). Пациенты, ранее не ответившие на терапию УДХК, чаще нуждались в кислородной поддержке в сравнении с пациентами, отвечающими на базисную терапию ($p < 0,01$).

Выводы. ПБХ не является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Возможен протективный эффект приема УДХК при инфекции SARS-CoV-2, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, заболевания печени, урсодезоксихолевая кислота.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Захаренко С.М. COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(3):29–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34>

COVID-19 in Patients with Primary Biliary Cholangitis

Maria K. Prashnova¹, Karina L. Raikhelson¹, Nataliya V. Marchenko¹, Sergey M. Zakharenko²

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

The aim of the study. To analyze the course of COVID-19 infection in patients with primary biliary cholangitis (PBC).

Materials and methods. In a single-center retrospective study, survey and analysis of medical records of 144 patients with PBC was carried out.

Results. All patients (n = 144) received basic therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA), 5 of them received fibrates as well. Response to therapy (EASL criteria) was obtained in 30 people.

Between March 2020 and March 2021, 50 patients (34.7 %) suffered COVID-19, with mean age of 58.8 ± 10.7 years, 16 of which were diagnosed with liver cirrhosis. Mild COVID-19 was observed in 34 (68 %) people, moderate course – in 14 (28 %), severe – in 2 (4 %), cases of extremely severe course were not recorded. 12 patients were hospitalized, 8 of which received oxygen therapy due to a decrease in SpO₂ < 94 %, there was no need for the use of other methods of oxygen therapy in any case. The duration of hospitalization was 11.4 ± 5.7 days. There was a higher initial activity of serum alkaline phosphatase (1.8 ± 1.0 versus 1.7 ± 1.4 times of the upper limit of normal, $M \pm SD$, $p = 0.04$) in patients with COVID-19 infection and lack of UDCA therapy effectiveness was more prominent (40 % vs. 19.1 % of cases, $p = 0.04$) compared with

patients who did not have COVID-19. There were no significant differences in characteristics of the course of PBC (stage, response to therapy) and age in correlation with severity of the course of COVID-19. Among hospitalized patients and those in need of oxygen support, large proportion were older patients (58.3 % and 62.5 %, respectively) and patients with concomitant diseases (62.5 % and 75 %, respectively). Patients who hadn't previously responded to UDCA therapy were more likely to require oxygen support compared to patients responding to basic therapy ($p < 0.01$).

Conclusion. PBC is not a risk factor for severe COVID-19. A protective effect of UDCA in SARS-CoV-2 infection is possible, which requires further investigation.

Keywords: primary biliary cholangitis, COVID-19, coronavirus infection, liver disease, ursodeoxycholic acid

Введение

Новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (COVID-19), можно описать как мультисистемное заболевание, которое способно вызывать острое повреждение печени или декомпенсацию ранее существовавшего заболевания печени. Механизм поражения печени при COVID-19 носит многофакторный характер. SARS-CoV-2 может оказывать прямое повреждающее действие, проникая в печень через холангиоциты или путем кишечной транслокации. Непрямые эффекты вируса опосредованы через системное воспаление с нарушением регуляции иммунного ответа и сопровождаются гипоксией смешанного генеза, ишемическим повреждением вследствие коагулопатии или эндотелиита, ухудшением течения ранее существовавших заболеваний печени, а в ряде случаев и лекарственным поражением печени [1].

Пациенты с хроническими заболеваниями печени, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19 и смерти [2–4].

Результаты оценки крупных международных многоцентровых регистров пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19 показали, что смертность от COVID-19 связана с исходной тяжестью болезни печени и наличием алкогольной болезни печени. Декомпенсированный цирроз печени представляет собой группу особенно высокого риска: летальность достигает более 30 % [5].

В мировой литературе имеются лишь ограниченные данные о течении COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях печени (АИЗП). Международное исследование, объединяющее данные 3 крупномасштабных регистров, в период с марта по октябрь 2020 г. оценило большую когорту пациентов с

АИЗП и COVID-19: 70 пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 19 с первичным билиарным холангитом (ПБХ), 19 с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и 16 с вариантными синдромами. Авторами не было установлено различий в частоте серьезных неблагоприятных исходов инфекции SARS-CoV-2 между пациентами с АИЗП и другими заболеваниями печени. Однако пациенты с АИГ чаще нуждались в госпитализации, чем пациенты без заболеваний печени, хотя увеличение риска перевода в отделение интенсивной терапии или смерти не выявлено. При этом независимыми факторами риска смерти у пациентов с АИГ были возраст и исходная тяжесть заболевания печени, но не иммуносупрессивная терапия [6].

В многонациональном европейском исследовании COVID-19, опубликованном в июне 2021 г. [7], у пациентов с АИЗП выявлена невысокая частота COVID-19 (2,2 %), которая сопоставима с населением в целом. Между случаями COVID-19 ($n = 39$) и отсутствием COVID-19 ($n = 1730$) не было значимых различий в отношении возраста, пола, курения, типа АИЗП, статуса после трансплантации печени, наличия сопутствующих заболеваний или цирроза печени. Эти результаты предполагают, что пациенты с АИЗП, по-видимому, не подвержены повышенному риску инфицирования COVID-19.

Цель исследования: проанализировать течение COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ).

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования проведен опрос и анализ медицинской документации в период с марта 2020 по март 2021 г. пациентов с ПБХ, находящихся под наблюдением в Научно-клиническом и образо-

вательном центре гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ. Когорта включала 144 человека, все женщины, у 12 (8,3 %) исследуемых был ПБХ с признаками аутоиммунного гепатита. За наблюдаемый период 50 человек с ПБХ (34,7 %) перенесли новую коронавирусную инфекцию. Основные характеристики пациентов, течения у них ПБХ и базисной терапии приведены в таблице 1.

Результаты

Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 34 (68 %) человек, среднетяжелое течение – у 14 (28 %), тяжелое – у 2-х (4 %), случаев крайне тяжелого течения не зафиксировано. Поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ) выявлено у 14 пациентов, из них КТ-1 – у 8 и КТ-2 – у 6 пациентов. Симптоматическое лечение проводилось 26 пациентам, в 9 случаях дополнительно назначали антикоагулянты, в 2 – плаквенил. Противовоспалительная терапия у 4-х пациентов проведена глюкокортикостероидами, а в 1 случае – ингибитором янус-киназы. Антибактериальные препараты получили 17 человек.

Восемь пациентов (из 12 госпитализированных) в связи со снижением $SpO_2 < 94$ % получали респираторную поддержку путем инсуффляции кислорода через носовые катетеры. Необходимости в применении других методов респираторной поддержки не возникло ни в одном случае. Длительность госпитализации составила от 5 до 18 суток (в среднем $11,4 \pm 5,7$ суток). В 1 случае у пациентки 72 лет с циррозом класса С по Child-Pugh, госпитализированной по поводу ухудшения течения основного заболевания, выявлена внутригоспитальная новая коронавирусная инфекция и зафиксирован летальный исход от терминальной печеночной недостаточности, что подтверждено

патологоанатомическим исследованием. При этом инфекция протекала в легкой форме и без значимого поражения легких и дыхательной недостаточности.

Между пациентами с ПБХ, перенесшими COVID-19, и пациентами, не болевшими COVID-19, различий по возрасту, стадии ПБХ, наличию сопутствующих заболеваний и цирроза печени, а также проводимой базисной терапией ПБХ не выявлено (табл. 2). Однако у пациентов с ПБХ и COVID-19 до инфицирования SARS-CoV-2 чаще выявлены более высокие сывороточные уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и чаще определена неэффективность терапии основным для этого заболевания препаратом – урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Частота отдельных сопутствующих заболеваний существенно отличалась у пациентов с различным течением COVID-19. Так, внепеченочные аутоиммунные заболевания (9 – аутоиммунный тиреоидит, 1 – системная склеродермия, 1 – ревматоидный артрит, 3 – витилиго) при легком течении новой коронавирусной инфекции выявлены у 11 пациентов (32,35 %), в то время как при средней степени тяжести – только у 2 (14,29 %), а при тяжелом течении заболевания они не встречались. Напротив, сахарный диабет чаще наблюдался у пациентов, переносивших COVID-19 в средне-тяжелой форме 2 (14,28 %) случая против 1 (2,94 %) с легкой формой болезни). Хронические заболевания легких и артериальная гипертензия при легком и среднетяжелом течении COVID-19 были выявлены с сопоставимой частотой: у 2 (5,88 %) и 1 (7,14 %), а также 8 (23,53 %) и 4 (28,57 %), соответственно. Тяжелое течение наблюдалось у 1 пациентки с артериальной гипертензией и 1 пациентки без сопутствующей патологии.

Нами обнаружены более низкие сывороточные уровни ЩФ в течение 3–4 месяцев после болезни COVID-19 в сравнении с уровнями до и во время SARS-CoV-2 инфекции (рис.). Взаимосвязи активности ЩФ сыворотки крови с препаратами, применявшимися для лечения

Таблица 1. Характеристики пациентов и течения ПБХ

Показатель	ПБХ (n = 144)
Средний возраст (лет, M ± SD)	58,8 ± 10,7
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	62 (43,1)
Ранняя/поздняя стадия ПБХ*, n (%)	75 (52,1)/ 51 (35,4)
Наличие цирроза печени, n (%)	45 (31,2)
в том числе класс по Child-Pugh:	
A, n (%)	28 (62,2)
B, n (%)	14 (31,1)
C, n (%)	3 (6,7)
– в том числе наличие истории декомпенсации, n (%)	13 (28,9)
Положительный ответ на УДХК (критерий EASL), n (%)	73 (50,7)
Базисная терапия:	
– УДХК	106 (73,6)
– УДХК + фибрат	8 (5,5)
– УДХК + ГКС (системные или топические)	12 (8,3)
– УДХК + ГКС + АЗА	3 (2,1)

Примечание: УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – азатиоприн, EASL – Европейская ассоциация по изучению печени; * согласно EASL [8]: Ранняя стадия ПБХ определяется при легком фиброзе или его отсутствии по данным морфологического исследования, жесткости печени по данным транзитной эластографии ≤ 9,6 кПа, сывороточных уровнях альбумина и билирубина в пределах референсных значений. Поздняя стадия ПБХ определяется при наличии мостовидного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования, жесткости печени по данным транзитной электрографии > 9,6 кПа, снижении сывороточного уровня альбумина и/или повышении сывороточного уровня билирубина.

инфекции SARS-CoV-2, не выявлено.

Среди госпитализированных пациентов (n = 12) и пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке (n = 8), большую долю составили пациенты старше 60 лет (58,3 и 62,5 % соответственно) и с наличием сопутствующих заболеваний (66,7 и 75 % соответственно). Значимых различий в потребности в госпитализации и кислородной поддержке среди пациентов с циррозом и без него нами не обнаружено.

Пациенты, отвечающие на терапию УДХК, реже нуждались в кислородной поддержке в сравнении с пациентами, у которых в анамнезе не было ответа на УДХК (n = 19 и n = 16 соответственно, p < 0,01).

Обсуждение

Согласно опубликованной информации, по состоянию на 16 февраля 2022 г. SARS-CoV-2 стал причиной более 415 миллионов случаев инфицирования во всем мире и более 5,8 миллиона смертей [9]. По нашим данным, наличие ПБХ вне зависимости от стадии заболевания не является фактором риска более

тяжелого течения COVID-19. По результатам годового наблюдения, летальный исход зафиксирован в 2,2 % случаев у пациентов с циррозом печени в исходе ПБХ, что существенно ниже в сравнении с 32,0 % летального исхода при циррозе различной этиологии согласно данным T. Marjot et al. [5]. Потребность в госпитализации была выше у пациентов более старшего возраста, при наличии сопутствующих заболеваний, что согласуется с недавно опубликованным метаанализом немецких исследователей [10].

В большинстве случаев было зарегистрировано легкое и средней степени тяжести течение COVID-19. При этом сопутствующие аутоиммунные заболевания были ассоциированы с более легким течением, а сахарный диабет и ожирение – со средней степенью тяжести новой коронавирусной инфекции. Диабет, ожирение и артериальная гипертензия были одними из наиболее распространенных заболеваний, зарегистрированных у госпитализированных пациентов с тяжелыми клиническими исходами COVID-19 [11, 12].

Таблица 2. Исходное течение ПБХ и базисная терапия у пациентов, перенесших и не болевших COVID-19

Показатель	Перенесли COVID-19 (n = 94)	Не болели COVID-19 (n = 50)	p
Возраст, лет, M ± SD	57,8 ± 10,3	58,3 ± 11,1	0,84
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	35 (37,2)	25 (50)	0,12
Соотношение частоты ранней/поздней стадии ПБХ, n (%)	48 (51,1) / 32 (34)	27 (54) / 19 (38)	0,89
Цирроз печени, n (%)	29 (30,9)	16 (32)	0,18
– из них с указанием на признаки декомпенсации цирроза в анамнезе, n (%)	9 (31)	4 (25)	0,67
Отсутствие ответа на УДХК до инфекции SARS -Cov-2, n (%)	18 (19,1)	20 (40)	0,04
Базисная терапия:			0,13
– УДХК, n (%)	69 (73,4)	35 (70)	
– УДХК + фибрат, n (%)	3 (3,2)	5 (10)	
– УДХК + ГКС, n (%)	6 (6,4)	5 (10)	
– УДХК + АЗА, n (%)	1 (1,1)	2 (4)	
Уровень ЩФ, кратность по отношению к верхнему пределу нормы, M ± SD	1,7 ± 1,4	1,8 ± 1,0	0,04

Все пациенты в нашем исследовании получали терапию УДХК. В период пандемии неоднократно обсуждался возможный протективный эффект УДХК на риск заражения и тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2 [13]. Интересно, что, по нашим данным, инфекция SARS-CoV-2 чаще выявлена у пациентов с ПБХ без ответа на терапию УДХК в анамнезе и именно эти пациенты чаще нуждались в кислородной поддержке при госпитализации по поводу COVID-19.

Ранее было показано, что УДХК способна препятствовать внедрению SARS-CoV-2 в клетку человека за счет взаимодействия со Spike-белком и мембранной моделью SARS-CoV-2, нарушая взаимодействие вируса с его клетками-мишенями и препятствуя их инфицированию [13]. УДХК, эндогенная гидрофильная желчная кислота, является антиапоптотическим средством, оказывающим плейотропный, в том числе и противовоспалительный эффект. Было показано, что сывороточный уровень провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1, IL-2 и IL-6, значительно снижается под действием УДХК [14]. Эти данные

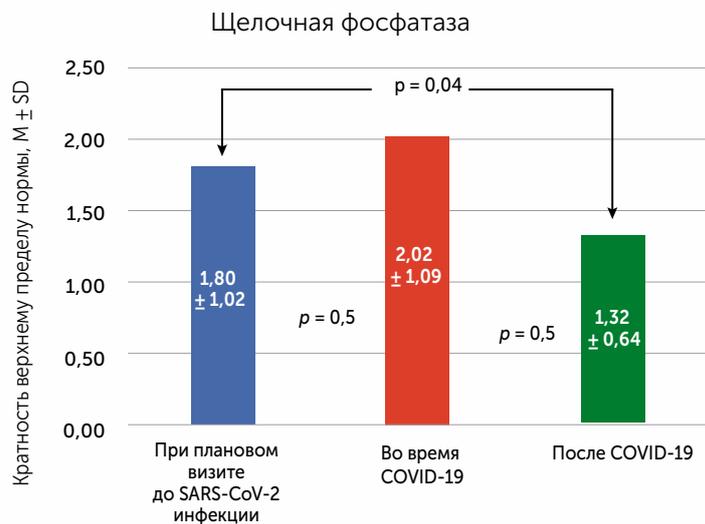


Рисунок. Различия в сывороточных уровнях щелочной фосфатазы у пациентов с ПБХ в период до заболевания COVID-19, во время заболевания и после его разрешения

позволяют некоторым авторам [15] рассматривать УДХК в качестве потенциального средства для контроля цитокинового шторма при COVID-19. Постоянный прием УДХК пациентами с ПБХ может служить одним из факторов, снижавших частоту развития тяжелого течения COVID-19.

Выводы

Первичный билиарный холангит не является фактором риска

тяжелого течения COVID-19. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний для пациентов с первичным билиарным холангитом определены нами как факторы риска госпитализации по поводу COVID-19. Возможен протективный эффект приема УДХК на течение SARS-CoV-2, что требует дальнейшего исследования.

Список литературы находится в редакции

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-55-59>

Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте



О.А. Денисова, М.А. Ливзан, А.П. Денисов, О.А. Кун
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Востребованность работы связана с широкой распространенностью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) на фоне недостаточной изученности возрастных особенностей течения данного заболевания в старших возрастных группах. Исследовательская когорта составляла 96 пациентов с ГЭРБ. Все пациенты методом рандомизации были разделены на две равные по количеству группы: первая – лица, получавшие пантопразол 40 мг/сут, вторая – омепразол в дозе 20 мг/сут. Проводилось сравнительное изучение эффективности приема омепразола и пантопразола в возрастном аспекте у пациентов с ГЭРБ с позиций оценки показателей качества жизни (КЖ). Показатели КЖ оценивали по визуально-аналоговой шкале и опроснику SF-36. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем самочувствия пациентов и следующими факторами: наличием изжоги, общим временем $\text{pH} < 4,0$, числом рефлюксов в минуту, длительностью самого продолжительного рефлюкса в минутах. Аргументировано было показано, что у лиц старших возрастных групп в лечении ГЭРБ пантопразол является более эффективным лекарственным препаратом, чем омепразол. У пациентов молодого и среднего возраста убедительного доказательства преимущества пантопразола перед омепразолом не найдено. Результат проводимой терапии во многом определяется степенью приверженности пациента. Поэтому выбор оптимального подхода к назначению конкретного лекарственного средства должен осуществляться с учетом оценки его безопасности, доступности и приемлемости с точки зрения пациента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пожилые пациенты, показатели качества жизни
Для цитирования: Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Оценка эффективности терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте. Медицинский совет. 2019; 3: 55-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-55-59>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of efficiency of therapy at patients with the gastroesophageal reflux disease in age aspect

Olga A. Denisova, Maria A. Livzan, Alexander P. Denisov, Oksana A. Kuhn
Federal state-funded educational institution of the higher education «Omsk state medical university» of the Russian Ministry of Health: 644099, Russia, Omsk, Lenin St., 12

The demand of work is connected with prevalence a gastroesophageal reflux disease (GERB) against the background of insufficient study of age features of a course of this disease in the senior age groups. The research cohort made 96 patients with GERB. All patients were divided by method of randomization into two equal groups by quantity: the first – the persons receiving пантопразол 40 mg/days, the second – омепразол in a dose of 20 mg/days. Comparative study of efficiency of reception of an omeprazol and pantoprazol in age aspect at patients with GERB from positions of assessment of indicators of the quality of life (QL) was carried out. Indicators of KZh estimated on a visual and analog scale and the questionnaire of SF-36. Direct correlation connection between the level of health of patients and the following factors is established: existence of heartburn, the general time $\text{pH} < 4.0$, number of refluxes in a minute, duration of the most long reflux in minutes. It was reasoned it is shown that at persons of the senior age groups in treatment of GERB пантопразол is more effective medicine, than омепразол. Patients of young and average age of the convincing proof have advantages of a pantoprazol before омепразол is not found. The result of the carried-out therapy in many respects is defined by degree of commitment of the patient. Therefore, the choice of optimum approach to purpose of concrete medicine has to be carried out taking into account assessment of its safety, availability and the acceptability from the point of view of the patient.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, elderly patients, indicators of quality of life

For citing: Denisova O.A., Livzan M.A., Denisov A.P., Kuhn O.A. Assessment of efficiency of therapy at patients with the gastroesophageal reflux disease in age aspect. Meditsinsky Sovet. 2019; 3: 55-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-55-59>.

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

Введение

Увеличение продолжительности жизни населения, связанное с уменьшением смертности от инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний, привело к возрастанию удельного веса лиц пожилого и старческого возраста [1]. В стареющем организме возникают необратимые многоступенчатые сложные процессы, затрагивающие все органы и системы, в том числе органы пищеварения.

Среди гастроэнтерологических заболеваний взрослого населения наиболее распространенной является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [2]. Своеобразные анатомические и функциональные особенности (слабость соединительной ткани, замедление нормальной перистальтики и появление патологической перистальтики пищевода, полиморбидность, приводящая к высокой частоте приема лекарств, оказывающих прямое повреждающее действие на слизистую оболочку или провоцирующих развитие гастроэзофагеального рефлюкса) пожилых пациентов на фоне поведенческих факторов (пищевое поведение, образ жизни) способствуют широкой распространенности данной патологии в старших возрастных группах [3].

С возрастом меняется картина заболевания. Так, по некоторым данным, нарастает частота эрозивной формы, пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода [4]. Возникающие клинические симптомы ГЭРБ существенно снижают качество жизни (КЖ), а сопутствующие осложнения сокращают ее продолжительность [5].

Однако до настоящего времени остаются нерешенными проблемы, касающиеся конкретных подходов к терапии ГЭРБ у лиц пожилого возраста. С одной стороны, существует стандарт специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6], Монреальские критерии диагностики и лечения заболевания [7], стандарт «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с

Helicobacter pylori» [8]. С другой стороны, все данные документы не учитывают своеобразие анатомических, физиологических, функциональных особенностей у пациентов старших возрастных групп, оказывающих непосредственное влияние на картину заболевания и последующий результат проводимой терапии.

Другой важный аспект проблемы – неудовлетворенность пациентов результатами терапии на фоне значительной длительности базисного (не менее 6–8 недель) курса антисекреторными препаратами, а также частой необходимости в дополнительных финансовых расходах на приобретение препаратов (антацидов, альгинатов, прокинетики), что в конечном итоге сопровождается низкой приверженностью к выполнению рекомендаций по коррекции образа жизни, пищевого поведения и приему поддерживающего лечения. В результате более чем у 80 % пациентов отсутствие должной поддерживающей терапии закономерно обуславливает развитие рецидива в течение дальнейших шести месяцев, далее в течение года вероятность такого исхода увеличивается и достигает 90–98 % [1], что приводит к значительному падению КЖ и росту окончательной стоимости курса лечения [9].

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей качества жизни на фоне лечения омепразолом и пантопразолом в возрастном аспекте.

Материалы и методы

Согласно критериям включения, отобрали 96 пациентов методом сплошной выборки. К обязательным критериям отбора относилось наличие неосложненной ГЭРБ у пациентов старше 18 лет, подписавших информированное согласие, не принимавших Н2-блокаторы, ИПП, прокинетики в течение 10 дней до начала исследования.

Пациенты с терминальной фазой сопутствующих заболеваний, при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в случае наличия любого злокачественного новообразования, низкой

комплаентности, а также анамнестических указаний на повышенную чувствительность или невосприимчивость к терапии омепразолом исключались из исследования.

Всех пациентов с ГЭРБ с помощью метода рандомизации разделили на две группы: первая – лица, получавшие пантопразол, вторая – получавшие омепразол. Далее для проведения сравнительного анализа в возрастном аспекте каждую из этих групп разделили на две равные по количеству подгруппы. Первая подгруппа А была представлена лицами пожилого возраста 60–74 лет, вторая подгруппа В представлена лицами молодого – 18–44 года и среднего возраста 45–59 лет. Средний возраст пожилых пациентов составил $67,64 \pm 2,7$ лет, молодых – $49,32 \pm 2,4$ года.

Диагноз ГЭРБ установили при опросе пациентов по стандартизированному опроснику при кислотозависимых заболеваниях на основании характерных жалоб, сбора анамнеза, результатах эндоскопического исследования и показателей суточной рН-метрии (рис.).

Дополнительное обследование включало: оценку показателей КЖ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ: 0 мм – плохое самочувствие, 100 мм – отличное самочувствие), опроснику SF-36, каждая шкала которого измерялась в баллах от 0 до 100 (максимальный результат – полное благополучие) [10], а также объективное исследование по стандартной методике, общеклинические исследования, Rg-пищевода и желудка, УЗИ абдоминальное.

Уровень кислотопродуцирующей функции желудка определяли методом суточной рН-метрии. Нормальные значения времени рН составляли не более 4,2 %, если полученный результат превышал норму, его трактовали в пользу патологического кислотного гастроэзофагеального рефлюкса, если полученные данные были выше 7,5 %, расценивали как щелочной рефлюкс.

С целью проведения сравнительного статистического анализа исследуемых показателей использовали t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий

Пирсона. В качестве статистически значимых рассматривались те результаты, по которым различия при сравнительном анализе не превышали $p < 0,05$.

Результаты исследования

К преобладающим клиническим симптомам, независимо от принадлежности к возрастной группе, относились: регургитация (77,0 % в первой группе, 72,2 % во второй группе, $p > 0,05$), изжога (60,2 % и 78,7 %, соответственно, $p < 0,05$), отрыжка (65,3 % и 67,3 %, $p > 0,05$) умеренной силы. Ретростеральная боль, кашель, дисфагия встречались гораздо реже.

Напротив, при эрозивной рефлюксной болезни (ЭРБ) в старших возрастных группах было выявлено достоверное различие по частоте возникновения кашля (90,5 % у пожилых пациентов, 4,8 % у молодых; $p < 0,001$), ретростеральной боли (47,6 % и 4,8 %; $p < 0,001$), дисфагии (38,1 % и 9,5 %; $p < 0,05$). Тогда как в случае неэрозивной формы рефлюксной болезни у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми установлено статистически значимое снижение частоты встречаемости загрудинной боли (37,1 % и 7,2 %; $p < 0,05$).

Из факторов риска были выявлены: склонность к курению у пожилых пациентов – 39,3 %, у молодых – 65,2 %, а также ожирению

– 49,1 % и 56,3 %, соответственно, недостаточность кардиального сфинктера у 60,4 % и 53,9 %, сочетающуюся с ГПОД в 28,2 % случаев и 25,6%. В ходе исследования установлена прямая корреляционная связь между проявлениями кишечной диспепсии и регулярным приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), а также взаимосвязь между длительностью наиболее продолжительного рефлюкса ($r_{xy} = 0,479$, $p < 0,05$), общего числа рефлюксов ($r_{xy} = 0,594$, $p < 0,05$) с использованием нитратов и и-АПФ.

Установлено, что у лиц пожилого возраста с ГЭРБ, наряду с патологическими изменениями пищеварительной системы, имеется сочетанное поражение различных органов и систем. Из наиболее частых фоновых заболеваний у пожилых пациентов с ГЭРБ необходимо отметить стенокардию напряжения I–II функционального класса (66,2 % случаев в основной группе, 9,3 % в группе сравнения; $p < 0,001$) и артериальную гипертензию (75,7 % и 41,0 %; $p > 0,05$). Для лечения данной сердечно-сосудистой патологии пациенты старше 60 лет принимали в качестве поддерживающей терапии нитраты (43,4 %), блокаторы медленных кальциевых каналов (28,5 %), β -блокаторы (29,8 %), и-АПФ (32,4 %), статины (28,8 %), антиагреганты (59,8 %).

Эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) страдали 40 человек (20 пожилых пациентов, 20 молодых), 56 неэрозивной формой рефлюксной болезни (по 28 пациентов соответственно).

По результатам суточной рН-метрии у пожилых пациентов установлено статистически значимое преобладание щелочных рефлюксов (66,3 %), тогда как у пациентов молодого и зрелого возраста кислых (72,4 %) ($c^2 = 15,21$; $p < 0,001$).

До назначения антисекреторной терапии была проведена оценка самочувствия пациентов по ВАШ и опроснику SF-36. Все исходные показатели КЖ были ниже нормы, имели значение, сопоставимое по большинству шкал. По данным показателей опросника SF-36 получены следующие результаты. У пациентов пожилого возраста наименьшие значения показателей отмечались по следующим шкалам: физический компонент здоровья (PHs), физическое функционирование (PF), общее здоровье (GH). Данные изменения обусловлены отрицательным влиянием болезни на переносимость физических нагрузок, в том числе повседневных, на фоне регулярного ощущения усталости и снижения общего тонуса, а также влиянием сопутствующих заболеваний на фоне полиморбидности.

При анализе полученных данных по ВАШ установлена прямая

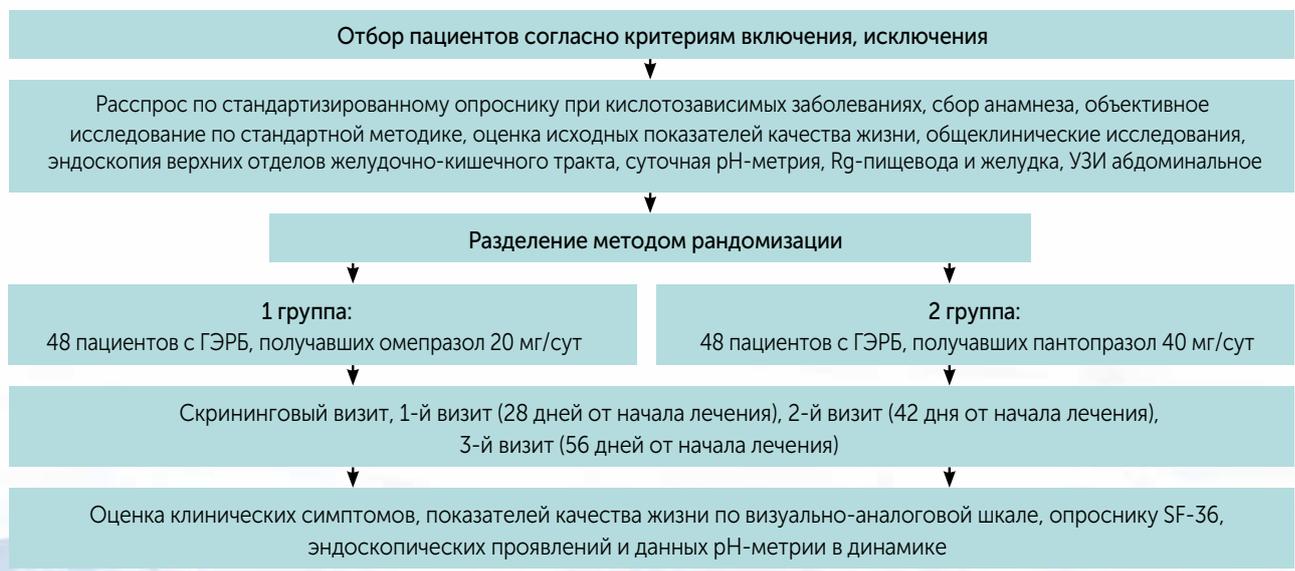


Рисунок. Дизайн исследования

Таблица 1. Самочувствие пациентов с ГЭРБ по ВАШ в динамике на фоне лечения (%)

Самочувствие пациентов по ВАШ, баллы	Терапия омепразолом				Терапия пантопразолом			
	лица пожилого возраста		лица молодого и среднего возраста		лица пожилого возраста		лица молодого и среднего возраста	
	Визиты							
	1	3	1	3	1	3	1	3
5–6 баллов	87,2	5,2	73,3	–	86,4	–	78,0	–
7–8 баллов	12,8	81,9	26,7	44,4	13,6	64,6	22,0	28,6
9–10 баллов	–	12,9	–	55,6	–	35,4	–	71,4

Таблица 2. Показатели КЖ пациентов с ГЭРБ по шкалам опросника SF-36 на 56 день лечения (M ± m; баллы)

Шкала	Лица пожилого возраста		p	Лица молодого и среднего возраста		p
	омепразол 20 мг/сут	пантопразол 40 мг/сут		омепразол 20 мг/сут	пантопразол 40 мг/сут	
PF	60,0 ± 5,24	84,0 ± 4,0	<0,05	93,0 ± 2,20	95,6 ± 2,10	>0,05
RP	84,5 ± 2,85	81,3 ± 2,13	>0,05	96,7 ± 3,10	97,6 ± 1,64	>0,05
BP	94,9 ± 1,90	97,2 ± 2,13	>0,05	92,8 ± 3,92	96,3 ± 2,60	>0,05
GH	48,2 ± 3,24	66,6 ± 2,93	<0,001	68,5 ± 3,20	70,1 ± 4,48	>0,05
VT	45,6 ± 2,21	64,8 ± 3,30	<0,05	66,5 ± 3,80	69,7 ± 2,4	>0,05
SF	84,7 ± 3,13	90,1 ± 4,92	>0,05	95,5 ± 5,24	94,4 ± 5,30	>0,05
RE	99,2 ± 2,01	94,2 ± 2,01	>0,05	96,9 ± 1,18	95,8 ± 2,01	>0,05
MH	63,1 ± 9,90	66,6 ± 1,14	>0,05	73,0 ± 1,30	68,9 ± 1,83	>0,05
MHs	49,2 ± 0,70	53,0 ± 0,68	>0,05	51,5 ± 1,45	49,6 ± 1,37	>0,05
PHs	45,3 ± 1,43	55,9 ± 1,45	<0,05	56,7 ± 0,98	58,4 ± 1,30	>0,05

корреляционная связь умеренной и сильной степени выраженности между уровнем самочувствия пациентов и следующими факторами: наличием изжоги ($r = 0,827$, $p < 0,03$), общим временем рН $< 4,0$ ($r = 0,793$, $p < 0,001$), числом рефлюксов в минуту ($r = 0,726$, $p < 0,001$), длительностью самого продолжительного рефлюкса в минутах ($r = 0,679$, $p < 0,05$).

На 56-й день лечения по мере стихания основных проявлений ГЭРБ (реургитации, изжоги и отрыжки), нормализации эндоскопической картины определялась статистически значимая положительная динамика по большинству показателей КЖ (табл. 1, 2).

По данным ВАШ, у 55,6 % пациентов пожилого возраста и 71,4 % молодого отмечалось восстановление нормального КЖ, что является показателем эффективности проводимой терапии.

При одновременном анкетировании по опроснику SF-36 максимальный результат от назначенной антисекреторной терапии, независимо от возраста, был получен по следующим шкалам: ролевое функционирование, обусловленное эмо-

циональным состоянием (RE), социальное функционирование (SF), телесная боль (BP). Установлено, что все показатели КЖ у молодых пациентов имели наибольшее значение.

При сравнительном анализе значения показателей КЖ в группе пожилых пациентов, получавших пантопразол, достоверно превосходили данные в группе омепразола: физическое функционирование (PF в группе пантопразола $84,0 \pm 4,0$ балла, в группе омепразола – $60,0 \pm 5,24$ балла, $p < 0,05$), общее состояние здоровья (GH – $66,6 \pm 2,93$ балла и $48,2 \pm 3,24$, соответственно, $p < 0,001$), психологический компонент здоровья (PHs – $55,9 \pm 1,45$ балла и $45,3 \pm 1,43$, соответственно, $p < 0,05$), жизненная активность – (VT – $64,8 \pm 3,30$ балла и $45,6 \pm 2,21$, соответственно, $p < 0,05$). При этом последние показатели (GH, PHs и VT) на фоне лечения пантопразолом приобрели значения, сопоставимые с результатами у молодых пациентов.

Обсуждение

Согласно рекомендациям экспертов, основной группой лекарственных препаратов для лечения

всех форм и проявлений ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [11, 12]. Из препаратов этой группы наибольший интерес для сравнительного анализа в возрастном аспекте представляют омепразол и пантопразол. Омепразол как препарат первого поколения, в силу этого наиболее изученный, имеющий наибольшую доказательную базу по своему использованию. Пантопразол как наиболее безопасный препарат в плане лекарственного взаимодействия и метаболизма через систему цитохромов [12]. Выбор их эквивалентных доз основан на рекомендациях Центра Всемирной организации здравоохранения по сотрудничеству в методологии статистических исследований лекарственных препаратов (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) и Канадской ассоциации гастроэнтерологии [13].

На основе использования статистического анализа аргументировано было показано, что с позиций оценки КЖ более оптимальным лекарственным препаратом в лечении ГЭРБ у лиц старших возрастных групп, по сравнению с оме-

празолом, является пантопразол. Несмотря на общность химического строения, механизма действия у пожилого пациента, получающего пантопразол, отмечаются статистически значимые более высокие значения показателей КЖ, характеризующие физическое благополучие, что в конечном итоге должно способствовать стойкой привер-

женности к последующему курсу поддерживающей терапии и, как следствие, улучшению состояния. У пациентов молодого и среднего возраста убедительного доказательства преимущества пантопразола перед омепразолом не получено.

Таким образом, в современных условиях при выборе оптимальных

подходов к назначению конкретной терапии первостепенное значение придается оценке ее безопасности, доступности и приемлемости, с точки зрения пациента. Недооценка данных составляющих приводит к низкой приверженности пациента к программе лечения, и, как следствие, к возможному усугублению его состояния.

Список литературы:

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63(6):871-880.
2. Жукова Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача-терапевта. Мед. новости. 2017;8:39-41. [Zhukova T.V. Gastroesophageal reflux disease in the practice of a physician. Med. current events. 2017;8:39-41.] (In Russ.)
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum. 2013;15(8):30-34. [Mayev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. Consilium medicum. 2013;15(8):30-34.] (In Russ.)
4. Ливзан М.А., Денисова О.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечащий врач. 2015;8:36-40. [Livzan M. A., Denisova O. A. Peculiarities of supervision of patients of elderly and senile age with gastroesophageal reflux disease. Attending doctor. 2015;8:36-40.] (In Russ.)
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. и др. Длительная комбинированная терапия ГЭРБ – путь к поддержанию должного качества жизни и гарантия от осложненного течения заболевания. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011;2:11-18. [Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.D. Long-term combined therapy of GERD is a way to maintain the proper quality of life and a guarantee against the complicated course of the disease. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. 2011;2:11-18.] (In Russ.)
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №722н от 9 ноября 2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 722n of November 9, 2012 «on approval of the standard of specialized medical care for gastroesophageal reflux disease».] (In Russ.)
7. Vakil N., Sander V. van Zanten, Peter Kahrilas et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006;101(8):1900-1920.
8. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.В., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Вестн. практич. врача. 2013; 3:6-9. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.V., Abdulkhakov L.A., et al. Standards of diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases: Gastroesophageal reflux disease. Vestn. practical. doctor's. 2013;3:6-9.] (In Russ.)
9. Dabrowski A., Stabuc B., Lazebnik L. Metaanalysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. Gastroenterology Rev. 2018;13(1):6-15.
10. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute, New England medical center, 1994.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2014. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. and others Gastroesophageal reflux disease: Clinical recommendations for diagnosis and treatment. M., 2014.] (In Russ.)
12. Ахмедов В.А., Ноздряков В.А. Современные взгляды на безопасность длительной терапии ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы. РМЖ. 2017;25(10):765-768. [Akhmedov V.A., Nozdrachov V.A. Modern views on the safety of long-term therapy with proton pump inhibitors. Literature review. RMJ. 2017;25(10):765-768.] (In Russ.)
13. Armstrong D., Marshall J.K., Chiba N. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004. Can J. Gastroenterol. 2005;19(15):35.

ЗОЛОПЕНТ®

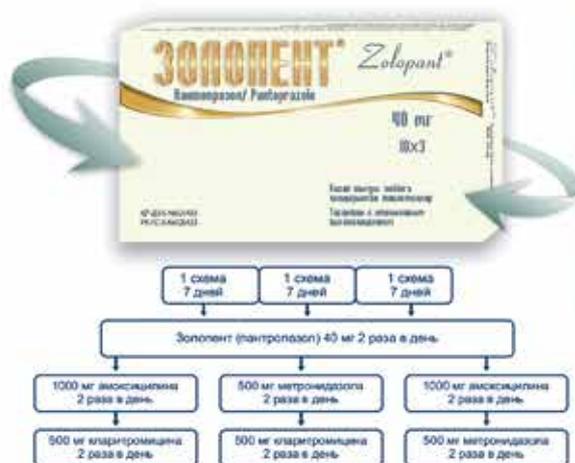
Пантопразол



РК-ПБ-5-№ 020433 01.04.2019 г. - 01.04.2024 г.

СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ ЗА 1 ЧАС ДО ЕДЫ ЦЕЛЫМИ,
НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ И НЕ ИЗМЕЛЬЧАТЬ, ЗАПИВАТЬ ВОДОЙ.

ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ КИСЛОТНОСТИ



Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей
ТОО «Дари-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджи Мукана 22/5,
БЦ «Хан-Тенгри», Казахстан. Тел/факс: 8(727) 295-26-50
Адрес электронной почты: phv@kusum.kz


Kusum

Состав: одна таблетка содержит активное вещество - пантопразола натрия сесквигидрат 45,113 мг (эквивалентно пантопразолу 40,0 мг). **Показания к применению:** - рефлюкс-эзофагит средней и тяжелой степени; - эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с соответствующими антибиотиками; - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; - синдром Золлингера-Эллисона и других патологические гиперсекреторные состояния. **Способ применения и дозы:** лечение рефлюкс-эзофагита средней и тяжелой степени. Рекомендованная доза для детей старше 12 лет и взрослых составляет .1 таблетка ЗОЛОПЕНТА® 40 мг 1 раз в день. В отдельных случаях доза может быть удвоена (2 таблетки ЗОЛОПЕНТА® 40 мг в день). У взрослых пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и с положительным результатом на *Helicobacter pylori* необходимо достичь эрадикации микроорганизма с помощью комбинированной терапии. В зависимости от чувствительности микроорганизмов с целью эрадикации *H. pylori* у взрослых могут быть применены такие терапевтические комбинации: **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, другим замещенным бензимидазолам препарат не должен применяться для комбинированной терапии, целью которой является эрадикация *H. pylori*, у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести, совместное применение пантопразола с атазанавиром, беременностью и период лактации, детский и подростковый период до 18 лет. **Лекарственные взаимодействия:** препарат ЗОЛОПЕНТ® может снижать всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH желудка (например, кетоконазола). Проведение специальных исследований с большинством таких средств не выявило клинически значимых взаимодействий (в частности, с карбамазепином, кофеином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, глицерофосфатом, метопрололом, напроксеном, нифедипином, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, теofilлином, варфаринном и пероральными контрацептивами). Взаимодействия с антацидами, которые назначались одновременно, не выявлено. При совместном применении фенпрокумона или варфарина, было отмечено несколько единичных случаев изменения Международного нормализованного отношения (МНО или INR). Были проведены исследования по изучению взаимодействия пантопразола с одновременно назначаемыми определенными антибиотиками (кларитромицином, метронидазолом, амоксицилином). Клинически значимых взаимодействий между этими препаратами не выявлено. **Ингибиторы протонной помпы, включая пантопразол, не следует применять одновременно с атазанавиром. Побочные действия:** - головная боль, головокружение; - сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие живота, абдоминальная боль и дискомфорт, диарея, запор; - кожная сыпь, зуд, экзантема; - астения, утомляемость и недомогание; - повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, g-GT); - нарушение сна. **Особые указания** перед началом лечения и после него необходимо исключить злокачественные заболевания пищевода и желудка, поскольку лечение может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. **Беременность и лактация** ЗОЛОПЕНТ® не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, из-за вероятности головокружений и нарушения зрения. **Применение в педиатрии** Из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется применение препарата у детей и подростков до 18 лет. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231

Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника



Л.М. Купкенова¹, Н.Г. Шамсутдинова¹, А.Х. Одинцова²,
Н.А. Черемина², Д.Г. Исхакова³, Д.И. Абдулганиева¹
¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия
²ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия
³ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань, Россия

Цель исследования: оценка наличия и течения постковидного синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а также изучение течения ВЗК в постковидном периоде.

Материал и методы: в исследование последовательно было включено 125 пациентов с диагнозами «болезнь Крона» (БК) и «язвенный колит» (ЯК), перенесших COVID-19. Оценка наличия постковидного синдрома проводилась через 3, 6, 9 или 12 мес. после перенесенного острого COVID-19. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), для оценки депрессии – шкала Гамильтона, для диагностики астенического состояния – Шкала астенического состояния, для исследования выраженности когнитивных нарушений – Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE). Также оценивали характер течения ВЗК.

Результаты исследования: диагноз ЯК был выставлен 81 (64,8 %) пациенту, БК – 44 (35,2 %) пациентам. Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 14,5$ года, мужчин было 68 (54,4 %), женщин – 57 (45,6 %). При заполнении опросника углубленной диспансеризации через 3 мес. после перенесенного COVID-19 наиболее часто пациенты отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения – 47,8 % пациентов, одышку, снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель и боли в суставах – 34,7 % пациентов. Таким образом, постковидные проявления встречались примерно у 47,8 % пациентов с ВЗК. Нарастание жалоб, характерных для постковидного синдрома, было отмечено через 6 мес. после COVID-19. Через 9 и 12 мес. частота жалоб начинала снижаться. При анализе жалоб, связанных с астенией, когнитивными нарушениями, тревогой и депрессией, была отмечена тенденция к максимальному количеству нарушений также через 6 мес. после перенесенного COVID-19. Проанализировав активность ВЗК у пациентов до, во время и после перенесенного COVID-19 через 3, 6, 9 или 12 мес., авторы выявили, что наибольшее количество пациентов с обострением ВЗК было через 6 мес. после перенесенного COVID-19. **Выводы:** у 47,8 % пациентов с ВЗК выявлены жалобы, характерные для постковидного синдрома, которые сохранялись до 12 мес. после перенесенного COVID-19. Наиболее часто встречалась астения. Некоторые жалобы нарастали через 6 мес. Частота обострения ВЗК достигала максимального значения также через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, тревога, депрессия, когнитивные нарушения, астения. Для цитирования: Купкенова Л.М., Шамсутдинова Н.Г., Одинцова А.Х. и др. Постковидный синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):227–231. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231.

Postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases

L.M. Kupkenova¹, N.G. Shamsutdinova¹, A.Kh. Odintsova², N.A. Cheremina², D.G. Iskhakova³, D.I. Abdulganieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

³City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

Aim: to assess the presence and course of postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases (IBD), as well as to study the IBD course in the postcovid period.

Patients and Methods: 125 patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in the postcovid period were sequentially included in the study. Assessment of the postcovid syndrome was conducted 3, 6, 9 or 12 months after acute period of COVID-19. A questionnaire included in an in-depth medical check-up for citizens who have experienced

COVID-19 was used to identify the clinical symptoms of postcovid syndrome. The article presents the results of the following scales: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – to identify and evaluate the severity of depression and anxiety, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) – to evaluate depression, Asthenic State Scale (ASS) – to diagnose asthenic condition, Mini Mental State Examination (MMSE) – to study the severity of cognitive disorder. The nature of the IBD course and the change in therapy were also evaluated.

Results: 81 (64.8 %) patients were diagnosed with CD, and 44 (35.2 %) – with UC. The mean age of patients was 41.8 ± 14.5 years, of which 68 (54.4 %) were male, 57 (45.6 %) – female. When filling up the questionnaire of the in-depth medical check-up 3 months after COVID-19, 47.8 % of patients most commonly noted fatigue, and/or muscle pain, and/or headaches, and/or dysautonomia, and/or cognitive disorder, while 34.7 % of patients – dyspnea, reduced exercise tolerance and/or chronic cough, and joint pain. Thus, postcovid manifestations occurred in approx. 47.8 % of patients with IBD. An increase of complaints frequency, characteristic of postcovid syndrome, was noted by the 6th month after COVID-19. By the 9th and 12th month, the frequency of complaints decreased. When analyzing complaints related to asthenia, cognitive disorder, anxiety and depression, there was a tendency to the maximum number of disorders 6 months after COVID-19. Studying the activity in patients with IBD before, during and after COVID-19 (after 3, 6, 9 or 12 months), it was noted that the largest number of patients with acute IBD was 6 months after COVID-19.

Conclusions: 47 % of patients with IBD had complaints characteristic of postcovid syndrome, which persisted up to 12 months after COVID-19. Asthenia was the most common. Several complaints were increasing by the 6th month. IBD exacerbation rate reached its maximum value also by the 6th month after COVID-19.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, new coronavirus infection, COVID-19, post-covid syndrome, anxiety, depression, cognitive disorder, asthenia.

For citation: Kupkenova L.M., Shamsutdinova N.G., Odintsova A.Kh. et al. Postcovid syndrome in patients with inflammatory bowel diseases. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):227–231 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-227-231.

Введение

Постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, подозрением на коронавирусную инфекцию обычно через 3 мес. после начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [1]. В настоящее время доказано негативное влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что постковидный синдром может развиваться вне зависимости от тяжести течения перенесенного COVID-19. Как и острый COVID-19, постковидный синдром может поражать многие системы, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и опорно-двигательную, центральную и периферическую нервную систему и др. Проявления постковидного синдрома клинически разнообразны и, как предполагается, вызваны несколькими механизмами: прямым повреждением органов или тканей во время затяжного течения болезни, стойкой иммунной активацией и вирусной персистенцией. Однако в настоящее время

неясными остаются вопросы относительно распространенности, особенностей клинических проявлений, тяжести постковидного синдрома у пациентов с имеющимися воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [2, 3].

Цель исследования: оценка наличия и течения постковидного синдрома у пациентов с ВЗК, а также изучение течения ВЗК в постковидном периоде.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с диагнозами «болезнь Крона» (БК) и «язвенный колит» (ЯК), а также с COVID-19, наблюдавшихся в двух временных инфекционных госпиталях г. Казани (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» и ГАУЗ «ГКБ № 7») и амбулаторно с апреля 2020 г. по май 2022 г. Исследование получило одобрение локального этического комитета при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 5 от 24 мая 2022 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие.

Пациентов включали последовательно. Часть пациентов с ВЗК в анамнезе были включены в исследование в период пребывания во временном инфекционном госпитале, где проходили лечение по поводу COVID-19 (затем наблюдались амбулаторно). Другие

пациенты включались в исследование при обращении за помощью к гастроэнтерологу по поводу ВЗК, если в анамнезе у них выявляли перенесенный COVID-19, подтвержденный данными медицинской документации.

Критерии включения: ранее установленный диагноз БК или ЯК в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых пациентов с ЯК и БК [4, 5]. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [6].

Критерии невключения: беременность, отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании, возраст менее 18 и более 95 лет.

Всем пациентам проводились клиническое обследование, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные диагностические исследования, включая ПЦР-тест на SARS-CoV-2. Пациентам с клиническими признаками среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 проводилась компьютерная томография (КТ) легких. Развитие дыхательной недостаточности фиксировали при сатурации менее 94 % [6].

Оценка наличия постковидного синдрома проводилась через 3,

6, 9 или 12 мес. после перенесенного острого COVID-19. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19 [7]. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [8], для оценки депрессии – шкала Гамильтона [9], для диагностики астенического состояния – Шкала астенического состояния (ШАС) [10], для исследования выраженности когнитивных нарушений – Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [11]. Также мы оценивали характер течения ВЗК через 3, 6, 9 или 12 мес. после перенесенного COVID-19.

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics, Data Editor version 23. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты.

Для выявления различий частот использовали критерий χ^2 . Если хотя бы в одной из сравниваемых групп число случаев было меньше 5, применяли точный (двусторонний) критерий Фишера. Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты исследования

Всего было обследовано 125 пациентов. Диагноз ЯК был выставлен 81 (64,8 %) пациенту, БК – 44 (35,2 %) пациентам. Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 14,5$ года, мужчин было 68 (54,4 %), женщин – 57 (45,6 %). Средняя длительность ЯК составила $6,7 \pm 4,1$ года, БК – $7,5 \pm 5,1$ года.

На момент дебюта COVID-19 ремиссия наблюдалась у 70 (56 %), обострение – у 55 (44 %) пациен-

тов. 5-аминосалициловую кислоту принимали 54 (43,2 %) пациента, системные стероиды (преднизолон) – 24 (19,2 %), иммунодепрессанты (азатиоприн, метотрексат) – 19 (15,2 %), биологическую терапию и малые молекулы – 23 (18,4 %), инфликсимаб – 8 (34,8 %), цертолизумаб – 6 (26,1 %), голимумаб – 1 (4,3 %), ведолизумаб – 3 (13,0 %), тофацитиниб – 2 (8,7 %), адалимумаб – 3 (13,0 %).

Четверть пациентов – 33 (26,4 %) – имели по крайней мере одну сопутствующую патологию помимо ВЗК. Наиболее распространенными были: избыточная масса тела и ожирение – 29 (23,2 %) наблюдений, гипертоническая болезнь – 14 (11,2 %), в том числе в сочетании с ИБС и нарушениями ритма сердца – 5 (4,0 %), сахарный диабет – 7 (5,6 %), ХОБЛ – 2 (1,6 %) случая, состояние после удаления правой доли легкого по поводу аспергилломы – 1 (0,8 %), хроническая болезнь почек – 1 (0,8 %) случай.

У 98 (78,4 %) пациентов наблюдался COVID-19 легкой степени тяжести, у 22 (17,6 %) – средней степени, у 5 (4,0 %) – тяжелой степени. Средняя длительность госпитализации составила 27,2 [9,2; 41,4] дня. Мы детализировали жалобы в дебюте COVID-19. Наиболее часто встречались: общая слабость – 91 (72,8 %), диссомния/дисгевзия – 91 (72,8 %), диарея – 83 (66,4 %), лихорадка – 76 (60,8 %), кашель – 68 (54,4 %), кровь в стуле – 58 (46,4 %), дискомфорт в брюшной полости – 33 (26,4 %), боль в грудной клетке – 20 (16 %), одышка – 16 (12,8 %) и тошнота – 8 (6,4 %) случаев.

Таким образом, было выявлено, что для пациентов с ВЗК в дебюте COVID-19 была характерна высокая частота общей слабости, диссомнии/дисгевзии, лихорадки, респираторных и желудочно-кишечных симптомов.

Показания к проведению КТ были у 36 пациентов. Стадия КТ-0 выявлена у 5 (13,9 %) пациентов, КТ-1 – у 18 (50 %), КТ-2 – у 7 (19,4 %), КТ-3 – у 1 (2,8 %), КТ-4 –

у 5 (13,9 %). Пять пациентов находились в отделении интенсивной терапии с проведением искусственной вентиляции легких.

Во время динамического наблюдения за пациентами при заполнении опросника углубленной диспансеризации через 3 мес. после перенесенного COVID-19 наиболее часто пациенты отмечали усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения, что являлось отражением функциональных нарушений регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов, и/или снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга – 47,8 % пациентов. Также наиболее частыми жалобами были одышка, снижение переносимости физической нагрузки, хронический кашель и боли в суставах – 34,7 % пациентов. Таким образом, постковидные проявления встречались у 47,8 % пациентов с ВЗК. Нарастание жалоб, характерных для постковидного синдрома, было отмечено через 6 мес. после COVID-19. Через 9, 12 мес. частота жалоб начинала снижаться (табл. 1).

При анализе жалоб, связанных с когнитивными нарушениями, тревогой и депрессией, отмечена тенденция к максимальному количеству нарушений также через 6 мес. после перенесенного COVID-19 (табл. 2).

Проанализировав активность ВЗК у пациентов до, во время и после COVID-19 через 3, 6, 9 или 12 мес., мы выявили, что максимальное количество пациентов с обострением ВЗК было через 6 мес. после перенесенного COVID-19 (см. рисунок).

Обсуждение

В настоящее время известно, что примерно у 10–40 % пациентов после перенесенного COVID-19 развивался постковидный синдром,

Таблица 1. Частота проявлений постковидного синдрома у пациентов с ВЗК в динамике

Жалоба	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и/или хронический кашель	8 (34,7 %)	21 (38,2 %)*	26 (35,6 %)	7 (17,1 %)
Боли в груди, и/или сердцебиение, и/или отеки нижних конечностей	6 (26,1 %)	12 (21,8 %)	11 (15,1 %)	3 (7,3 %)
Усталость, и/или мышечные боли, и/или головная боль, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения	11 (47,8 %)	35 (63,6 %)	33 (45,2 %)**	18 (43,9 %)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19	1 (4,3 %)	2 (3,6 %)	1 (1,4 %)	1 (2,4 %)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	3 (13,0 %)	30 (54,5 %)*	37 (50,7 %)	13 (31,7 %)
Боль в суставах	8 (34,7 %)	30 (54,5 %)	33 (45,2 %)	9 (21,9 %)**
Потеря вкуса и/или обоняния	6 (26,1 %)	25 (45,5 %)	21 (28,8 %)	6 (14,6 %)
Сохранение повышенной температуры с момента выздоровления после COVID-19	2 (8,7 %)	3 (5,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* – $p < 0,01$ при сопоставлении показателя через 3 и 6 мес., ** – $p < 0,01$ при сопоставлении показателя через 6 и 9 мес., *** – $p < 0,01$ при сопоставлении показателя через 9 и 12 мес.

Таблица 2. Встречаемость астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с ВЗК в постковидном периоде

Жалоба (Шкала)	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
Астеническое состояние (ШАС)	19 (82,6 %)	46 (83,6 %)	63 (86,3 %)	32 (78,0 %)
Когнитивные нарушения	1 (4,3 %)	3 (5,4 %)	1 (1,4 %)	2 (4,9 %)
Тревога	15 (65,2 %)	38 (69,1 %)	48 (65,8 %)	28 (68,3 %)
Депрессия	16 (69,6 %)	40 (72,7 %)	46 (63,0 %)	28 (68,3 %)
Депрессия (шкала Гамильтона)	11 (47,8 %)	38 (69,1 %)	42 (57,5 %)	24 (58,5 %)

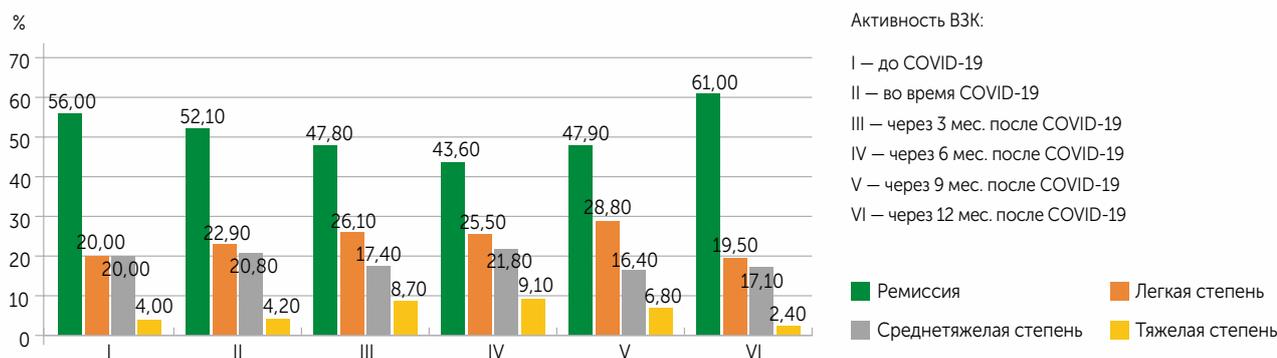


Рисунок. Активность ВЗК до, во время и после COVID-19

который значимо оказывал влияние на качество жизни пациентов [12, 13]. У 47,8 % пациентов с ВЗК в нашем исследовании развивались жалобы, характерные для постковидного синдрома. Это сопоставимо с данными S. Salvatori et al. [3], которые на значительной когорте пациентов с ВЗК ($n = 528$) показали, что у 40 % пациентов после перенесенного COVID-19 развивался пост-

ковидный синдром и астения была наиболее частым симптомом – почти у двух третей пациентов. Постковидный синдром чаще встречался у женщин, в то время как другие клинические и демографические характеристики не отличались между пациентами. Рецидивы ВЗК происходили с одинаковой частотой как у пациентов с постковидным синдромом, так и без него [3].

Нами обнаружено длительное сохранение симптомов, характерных для постковидного синдрома, более того, некоторые жалобы, такие как усталость, и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономия, и/или когнитивные нарушения, выпадение волос или появление кожной сыпи нарастали через 6 мес. Мы также выявили тенденцию к увеличению

частоты рецидивов как ЯК, так и БК через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

В настоящее время известно, что у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями SARS-CoV-2 может служить триггером рецидивов основного заболевания, связанных с временной постковидной иммуносупрессией и более длительной вирусемией [14].

Таким образом, пациенты с ВЗК требуют тщательного клинического, лабораторного и инструментального мониторинга не только в течение 12 нед. после COVID-19,

но и значительно дольше – как минимум в течение 6–9 мес. после перенесенного заболевания, а возможно, и в течение более длительного периода.

Выводы

1. У 47,8 % пациентов с ВЗК было выявлено наличие жалоб, характерных для постковидного синдрома, которые могли сохраняться до 12 мес. после перенесенного COVID-19. Наиболее часто встречалась астения – в 47,8–63,6 % случаев.

2. Некоторые жалобы, такие как усталость, и/или мышечные

боли, и/или головные боли, и/или нарушения регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов, и/или снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга, выпадение волос или появление кожной сыпи, нарастали через 6 мес.

3. Частота обострений ВЗК достигала максимального значения также через 6 мес. после перенесенного COVID-19.

Список литературы:

1. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (access date: 23.01.2022).
2. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648.
3. Salvatori S., Baldassarre F., Mossa M., Monteleone G. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(23):5575. DOI: 10.3390/jcm10235575.
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2(72)):8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4(70)):7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
6. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15 (22.02.2022).
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». (Зарегистрирован 07.07.2021 № 64157).
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
9. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
10. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
11. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) (Электронный ресурс.) URL: <https://memini.ru/tests/23789/> (дата обращения: 23.01.2022).
12. Finney G.R., Minagar A., Heilman K.M. et al. Postdischarge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
13. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI: 10.3390/v13040700.

Сведения об авторах:

Купкенова Люция Минкадировна – аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-2874-9462.

Шамсутдинова Наиля Гумеровна – к.м.н., доцент, учебный ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-7320-0861.

Одинцова Альфия Харисовна – к.м.н, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138/1; ORCID iD 0000-0002-7148-8862.

Черемина Наталья Александровна – врач-гастроэнтеролог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138/1; ORCID iD 0000-0002-5856-5050.

Исхакова Дилара Габдрашитовна – заведующая гастроэнтерологическим отделением ГАУЗ «ГКБ № 7»; 420103, Россия, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54; ORCID iD 0000-0003-3829-5302.

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-7069-2725.

Контактная информация: Купкенова Люция Минкадировна, e-mail: lkupkenova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Источник финансирования: работа выполнялась в рамках гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (НШ-4321.2022.3).

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Медицинское обозрение», Т. 6, № 5, 2022/«Russian Medical Inquiry», Vol. 6, № 5, 2022

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



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

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

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

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50

Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан

А.В. Нерсесов¹, Д.А. Кайбуллаева¹, В.С. Рахметова², И.А. Лозинская³, А.К. Курмангалиева⁴, В.С. Аюпова⁵, А.Б. Оразбаева⁶, А.К. Канабаева⁷, Ю.О. Шутьпекова⁸

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

³КГП «Областная клиническая больница, Караганда» Управления здравоохранения Карагандинской области, Республика Казахстан

⁴Областная клиническая больница, Шымкент, Республика Казахстан

⁵Городская поликлиника № 5, Алматы, Республика Казахстан

⁶Медицинский центр ICLINIC, Астана, Республика Казахстан

⁷Медицинский центр ТОО «Бета и К», Алматы, Республика Казахстан

⁸ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Настоящее многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проведено с целью получения дополнительных данных об эффективности и безопасности применения препарата гимекромон (Одестон) в повседневной клинической практике. В задачи исследования входили клиническая характеристика пациентов, оценка действия Одестона в лечении билиарной боли и изменений показателей опорожнения желчного пузыря, оценка приверженности к терапии и удовлетворенности эффектом лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось с июля 2020 по апрель 2021 г. на базе 60 исследовательских центров в 4 городах Республики Казахстан. В исследование включали пациентов с наличием показаний к назначению Одестона в соответствии с инструкцией по применению. Были предусмотрены 2 визита пациента и промежуточный контакт по телефону. Для характеристики билиарной боли применялись визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и опросник Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID); также анализировали выраженность сопутствующих симптомов, характер стула, качество жизни по опроснику Short Form Survey-12 (SF-12). В качестве первичного критерия эффективности принята доля случаев снижения выраженности симптомов $\geq 50\%$; вторичного критерия эффективности – доля случаев повышения оценки качества жизни по SF-12 ≥ 10 баллов. Приверженность к лечению оценена по числу дней приема Одестона. Удовлетворенность лечением оценена по 5 градациям от «полностью удовлетворен» до «полностью не удовлетворен».

Результаты. В исследование включены 877 пациентов, 68,2 % женщин и 31,8 % мужчин; средний возраст $46,0 \pm 14,9$ года. Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 65,3 % пациентов, хронический бескаменный холецистит – 51,4 %, неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – 8,9 %, билиарный сладж – 38,4 %, функциональное расстройство сфинктера Одди – 5,3 % пациентов. Доза Одестона назначалась по усмотрению врача. В группе А пациенты получали 600 мг ($n = 89$), в группе В – 1200 мг Одестона в сутки ($n = 788$). В группе В отмечено больше случаев отчетливого влияния боли на повседневную активность. В обеих группах на фоне лечения средние показатели ВАШ уменьшились до 1 балла, первичный критерий эффективности терапии достигнут в группе А у 77,3 %, в группе В – у 79,8 % ($p < 0,05$). В обеих группах отмечено уменьшение доли случаев запора и диареи ($p < 0,001$), повышение средних показателей физического и ментального функционирования ($p < 0,001$), хотя не установлен вторичный критерий эффективности (изменение показателя SF-12 ≥ 10 баллов). По данным УЗИ, уменьшилась частота выявления билиарного сладжа, отмечено увеличение степени опорожнения желчного пузыря ($p < 0,001$). 77,4 % пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении 21 дня. Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В ($p = 0,027$).

Выводы. Установлено влияние билиарной боли на повседневную активность, частое сочетание билиарной боли с другими симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта. Показана достаточно высокая эффективность Одестона в лечении билиарной боли, коррекции диспепсических расстройств и нарушении стула, более высокая удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность.

Ключевые слова: функциональные билиарные расстройства, хронический бескаменный холецистит, билиарная боль, гимекромон.

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке АО «Адамед Фарма» в Республике Казахстан.

Для цитирования: Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С., Оразбаева А.Б., Канабаева А.К., Шульпекова Ю.О. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan

Alexander V. Nersesov¹, Dzhamilya A. Kaybullaeva¹, Venera S. Rakhmetova², Irina A. Lozinskaya³, Asem K. Kurmangalieva⁴, Venera S. Ayupova⁵, Aida B. Orazbaeva⁶, Ayzhan K. Kanabaeva⁷, Yuliya O. Shulpekova⁸

¹Afendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

²Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

³Regional Clinical Hospital, Karaganda, Republic of Kazakhstan

⁴Regional Clinical Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan

⁵City Outpatient Clinic No. 5, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁶CLINIC Medical Centre, Astana, Republic of Kazakhstan

⁷"Beta i K" Medical Centre LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁸Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Introduction. This multicentre prospective non-interventional observational study was conducted to obtain additional data about Odeston efficacy and safety in routine clinical practice. The objectives of the study included collection of clinical characteristics of patients, evaluation of Odeston effects in treatment of biliary pain and changes in the gallbladder emptying, evaluation of compliance to therapy, and treatment effect satisfaction.

Materials and methods. The study was conducted from July 2020 to April 2021 at the premises of 60 study sites in 4 cities of the Republic of Kazakhstan. Patients having indications for Odeston administration according to the patient leaflet were enrolled. The study included 2 patient visits and an intermediate telephone contact. A visual analogue scale and RAPID questionnaire were used to characterise biliary pain; severity of associated symptoms, bowel habit and a quality of life according to the SF-12 were also assessed. A rate of a $\geq 50\%$ reduction in symptom severity was used as a primary efficacy criterion; a rate of a ≥ 10 improvement in the SF-12 quality of life score was used as a secondary efficacy criterion. Compliance to treatment was evaluated using a number of days on Odeston. Treatment satisfaction was assessed using 5 grades.

Results. 877 patients, 68.2 % of females and 31.8 % of males, were included in the study; the mean age was 46.0 ± 14.9 years. Primary functional biliary disorder was diagnosed in 65.3 % of patients, chronic non-calculous cholecystitis – 51.4 %, uncomplicated gallbladder disease – in 8.9 %, biliary sludge – 38.4 %, sphincter of Oddi functional disorder – 5.3 % of patients. A dose of Odeston was prescribed at the discretion of the physician. Group A patients received 600 mg ($n = 89$), group B received 1200 mg of Odeston a day ($n = 788$). In group B, an incidence of pronounced pain interference with daily living activities was higher. In both groups, the mean VAS scores were reduced to 1 point on treatment, a primary efficacy criterion was achieved in 77.3 % of patients in group A and in 79.8 % of patients in group B, $p < 0.05$. In both groups, a reduction in the incidence of constipation and diarrhea ($p < 0.001$) and an increase in the mean scores of physical and mental functioning were noted ($p < 0.001$, though a secondary efficacy criterion was not achieved (a ≥ 10 change in the SF-12 score)). A prevalence of ultrasonographic signs of biliary sludge was reduced, and an increased gallbladder emptying was observed ($p < 0.001$). 77.4 % of patients in a total group of patients reported about drug administration for 21 days. A number of patients who were completely satisfied with treatment was higher in group B ($p = 0.027$).

Conclusions. It was found that biliary pain interfered with daily living activities and commonly accompanied by other symptoms of gastrointestinal dysmotility. Odeston effectively reduces the severity of biliary pain, corrects dyspeptic disorders and normalizes stool pattern in patients with functional and organic diseases of the biliary system. Treatment satisfaction was higher with a dose of 1200 mg a day, particularly in more pronounced interference of pain with daily living activities.

Key words: functional biliary disorders, chronic non-calculous cholecystitis, biliary pain, hymecromone.

Conflict of interests. The publication was prepared with the support of JSC "Adamed Pharma" in the Republic of Kazakhstan.

For citation: Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., Orazbaeva A.B., Kanabaeva A.K., Shulpekova Yu.O. Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

Введение

Заболевания желчевыводящих путей – одна из наиболее частых причин обращения пациентов к гастроэнтерологу, терапевту или врачу общей практики.

Частота первичных функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди составляет порядка 5–10 %. Благодаря разработке Римских критериев диагно-

стики функциональных билиарных расстройств [1] взгляд на эту проблему становится более унифицированным. Однако в реальной практике по сей день распространены несколько устаревшие подходы к диагностике и формулировке диагноза (например, «хронический некалькулезный холецистит»), что затрудняет сопоставление данных по распространенности и эффективности

лечения билиарных дисфункций. По современным представлениям, в основе возникновения приступов боли при функциональных билиарных расстройствах лежит нарушение оттока желчи вследствие отсутствия нормального расслабления сфинктера пузырного протока и сфинктера Одди и нарушения опорожнения желчного пузыря. Такие изменения объясняют нарушением

чувствительности к действию холецистокинина и местных рефлексов, развитием минимального воспаления [2]. Боль может сопровождаться тошнотой и рвотой, но не является классической желчной коликой, свойственной желчнокаменной болезни (ЖКБ). Функциональные билиарные расстройства могут сочетаться с нарушением моторики других органов пищеварения, что объясняет наличие диспепсических симптомов и нарушений функций кишечника у таких пациентов [3, 4].

Частота выявления ЖКБ у евразийского населения составляет порядка 10 %. Хотя в подавляющем большинстве случаев ЖКБ характеризуется неосложненным течением (протекает без приступов механической обструкции желчных путей, колики и острого холецистита), при этом заболевании часто отмечаются диспепсические симптомы, которые можно объяснить нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и адекватного желчеотделения в период пищеварения. У пациентов с неосложненной ЖКБ нередко регистрируются вздутие и чувство переполнения в подложечной области после еды, тошнота при употреблении жирной пищи, проявления дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, повышенное газообразование, возможны нарушения стула [5].

Билиарный сладж рассматривается некоторыми исследователями как начальная стадия ЖКБ, однако в большинстве случаев, вероятнее всего, он представляет собой отдельный синдром – в связи с отсутствием прогрессирования в 40 % и обратимостью в 40 % случаев. Билиарный сладж связывают с нарушенным опорожнением желчного пузыря в условиях высокой литогенности желчи и гиперпродукции муцина. Билиарная боль при сладже может быть обусловлена нарушением оттока желчи вследствие обструкции кристаллами желчи или нарушения расслабления сфинктеров [6].

Функциональное расстройство сфинктера Одди связывают главным образом с предшествующей холецистэктомией, нарушением

пузырно-сфинктерных рефлексов, повышением объемной нагрузки на холедох, прохождением кристаллов желчи. Это заболевание регистрируется примерно у 1,5 % пациентов с удаленным желчным пузырем, значительно чаще у женщин [1, 7].

Поскольку в основе приступов боли при описанных заболеваниях желчных путей, как правило, лежит спазм сфинктеров («функциональная обструкция») или прохождение кристаллов желчи (элементы механической обструкции), для их лечения широко применяются спазмолитики различных классов, иногда в сочетании с препаратами урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Для снижения риска системного действия и нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам, наиболее селективно действующим на желчные пути.

Спазмолитиком с высокой селективностью действия на желчные пути является гимекромон (Одестон) – синтетическое производное умбеллиферона, содержащегося во многих лекарственных растениях. При приеме внутрь гимекромон всасывается в начальных отделах тонкой кишки, поступает по воротной вене в печень, где захватывается переносчиком органических анионов 2 (organic anions transporting protein 2, OATP 2) на базолатеральной мембране гепатоцитов. В клетке гимекромон связывается с глюкуроновой кислотой и затем экспортируется в желчь с участием белка множественной лекарственной резистентности 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), сопряженно с секрецией натрия, калия, диффузией воды [8]. Поступая с желчью в начальные отделы тонкой кишки, гимекромон включается в энтерогепатическую циркуляцию (при первом прохождении через печень в системный кровоток поступает не более 3 % действующего вещества). Высокая селективность действия на желчные пути объясняется именно такой особенностью фармакокинетики.

Основной эффект гимекромона (Одестона) – спазмолитический. В клеточных экспериментах по-

казано, что действие гимекромона реализуется в присутствии NO-синтазы, т.е., вероятно, посредством повышения содержания цГМФ в гладкомышечных клетках [9, 10]. Есть данные о блокирующем влиянии кумариновых производных, к которым по химической структуре относится гимекромон, на кальциевые каналы, сопряженные с ацетилхолиновым рецептором [11]. Препарат не взаимодействует непосредственно с ацетилхолиновыми рецепторами [9].

Эффект гимекромона изучен в клинических и экспериментальных работах, в том числе при функциональных билиарных расстройствах и у перенесших холецистэктомию [12–15]. Опираясь на результаты этих работ, можно заключить, что препарат улучшает отток желчи через сфинктер Одди и эффективно купирует билиарную боль функционального (невоспалительного и неопухолового) происхождения. Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ [16]. Для снижения литогенности желчи и медикаментозного литолиза препарат можно комбинировать с урсодеоксихолевой кислотой. Показан выраженный эффект такой комбинации в лечении билиарного сладжа [17]. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании показан эффект гимекромона в купировании диспепсических расстройств, которые нередко сопровождаются заболеваниями желчевыводящих путей [18].

Целью настоящего исследования было изучение опыта применения гимекромона (Одестона, производства АО «Адамед Фарма», Польша, РК-ЛС-5 № 012938 от 26.10.2018 г.) практическими врачами Республики Казахстан с целью конкретизации данных об эффективности и безопасности применения препарата.

В задачи исследования входила оценка спазмолитического эффекта препарата Одестон в купировании билиарной боли у клинически разнородных групп пациентов, оценка приверженности пациентов к тера-

пии и удовлетворенности эффектом лечения через 21 день от начала терапии.

Материалы и методы

Исследование построено как многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное и проводилось в период с июля 2020 по апрель 2021 года на базе 60 исследовательских центров в 4 крупных городах Республики Казахстан: Астане, Алматы, Караганде, Шымкенте. Протокол соответствовал приказам министра здравоохранения Республики Казахстан № 142 от 2 апреля 2018 года «Об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований, клинических исследований, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*, а также требований к доклиническим и клиническим базам», № Р ДСМ-310/2020 от 21 декабря 2020 года «Об утверждении правил проведения биомедицинских исследований и требований к исследовательским центрам», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование получило одобрение Центральной комиссии по биоэтике при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан (выписка из Протокола № 8 от 29 июня 2020 года), локальных этических комиссий медицинских организаций, принимавших участие в данном клиническом исследовании. Список врачей-исследователей (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) генерировался случайным образом.

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, у которых имелись показания к назначению препарата Одестон (гимекромон) в соответствии с инструкцией по применению: первичное функциональное расстройство желчного пузыря или сфинктера Одди, вторичная дисфункция желчевыводящих путей на фоне неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа, хронического бескаменного холецистита, функциональное расстройство сфинктера Одди по-

сле холецистэктомии (в части случаев формулировалось как «постхолецистэктомический синдром»).

В исследование не включались пациенты с наличием противопоказаний, перечисленных в инструкции по медицинскому применению препарата Одестон (гиперчувствительность к препарату, непроходимость желчевыводящих путей; почечная/печеночная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь, гемофилия), страдающие холангитом, декомпенсированным сахарным диабетом, беременные или кормящие женщины, злоупотребляющие алкоголем и психотропными веществами, с обострением психических заболеваний и любого хронического заболевания, требующих неотложных мероприятий; наличием заболеваний или отклонений по данным лабораторного и инструментального обследования, которые, по мнению врача, могли повлиять на безопасность лечения или приверженность пациента к приему Одестона или потребовать назначения запрещенных в исследовании препаратов; а также пациенты, участвовавшие в других клинических испытаниях в течение 3 месяцев до включения в данное исследование.

К *запрещенной* в ходе исследования *терапии* относились морфин и другие опиоидные анальгетики, прокинетики, спазмолитики других классов (включая нитраты, блокаторы кальциевых каналов, миотропные спазмолитики, антихолинергические препараты), непрямые антикоагулянты. Другие препараты, включая УДХК и антисекреторные средства, относились к разрешенной терапии.

В ходе исследования были предусмотрены этап отбора, совпадающий с визитом 1, последующий визит 2 и промежуточный контакт с пациентом по телефону (рис. 1). Для оценки выраженности билиарной боли применялась 10-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ), в которой 0 баллов – полное отсутствие боли, 10 баллов – максимальная интенсивность боли; пациент должен обозначить интен-

сивность испытываемых им приступов боли в правом подреберье в течение 1 минуты. Влияние боли на повседневную активность оценивалось по опроснику RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data), в котором ≤ 5 баллов соответствуют отсутствию заметного влияния боли на повседневную активность, 6–10 баллов указывают на небольшое ограничение активности, 11–20 баллов – на умеренное ограничение активности, ≥ 21 балла – на выраженное ограничение активности. Кроме того, анализировали выраженность сопутствующих симптомов (изжога, горечь во рту, тошнота, вздутие, боль в животе) по пятибалльной шкале Ликерта, качество жизни по опроснику SF-12 (Short Form Survey-12), консистенцию кала по Бристольской шкале форм кала.

В качестве *первичного критерия эффективности* принята доля пациентов, у которых достигнуто снижение выраженности боли и других симптомов ≥ 50 % от исходного уровня, а также улучшение ультразвуковых параметров, характеризующих состояние желчевыводящих путей. *Вторичный критерий эффективности* подразумевал оценку доли пациентов с клинически значимым (≥ 10 баллов) повышением оценки качества жизни по шкале SF-12.

Приверженность к лечению оценивалась на основании опроса пациента (по числу дней приема Одестона). В качестве критерия высокой приверженности к лечению принято выполнение ≥ 90 % 21-дневной продолжительности терапии. Удовлетворенность пациента лечением оценивали по 5 градациям: «полностью удовлетворен (а)», «скорее удовлетворен (а)», «отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности», «скорее не удовлетворен (а)», «полностью не удовлетворен (а)».

На визите 1 врач-исследователь принимал решение о включении в исследование (отбор пациентов) на основании имеющихся клинических данных и показаний к назначению Одестона – первичных

функциональных билиарных расстройств или дисфункции желчевыводящих путей в рамках неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа. При постановке диагноза первичных функциональных билиарных расстройств лечащие врачи опирались на критерии диагностики, представленные в IV Римском консенсусе [1]. У пациентов оценивались такие факторы, как статус курения, наличие психоэмоциональных расстройств; у женщин регистрировались цикличность менструального цикла/менопауза, прием контрацептивов, заместительной гормональной терапии. Также на визите 1 регистрировались демографические характеристики, основные физиологические показатели (вес, рост, ИМТ, температура тела). Для оценки билиарной боли применялись объективные инструменты: 10-балльная ВАШ, а также влияние боли на повседневную активность по опроснику RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data). Также применялся опросник для оценки качества жизни SF-12 (Short Form Survey-12). Выраженность сопутствующих симптомов (изжога, горечь во рту, тошнота, вздутие, боль в животе) оценивали по семибалльной шкале Ликерта, консистенцию кала – по Бристольской шкале. Регистрировалась сопутствующая терапия и результаты предшествующего лабораторного исследования: общего и биохимического анализа крови с оценкой активности АСТ, АЛТ, ЩФ, уровня билирубина, глюкозы, липидных фракций. Для объективизации результата терапии в отсутствие желчных камней применялось ультразвуковое исследование с желчегонным завтраком: оценка степени опорожнения желчного пузыря через 10, 15, 30 мин.

Пациенту назначали лечение Одестонам в дозе 200 или 400 мг 3 раза в день за полчаса до еды (600 или 1200 мг в сутки) на 21 день (в соответствии с локальной инструкцией по медицинскому применению препарата). Вопрос о дозировке Одестона решался по усмотрению врача-исследователя, главным обра-

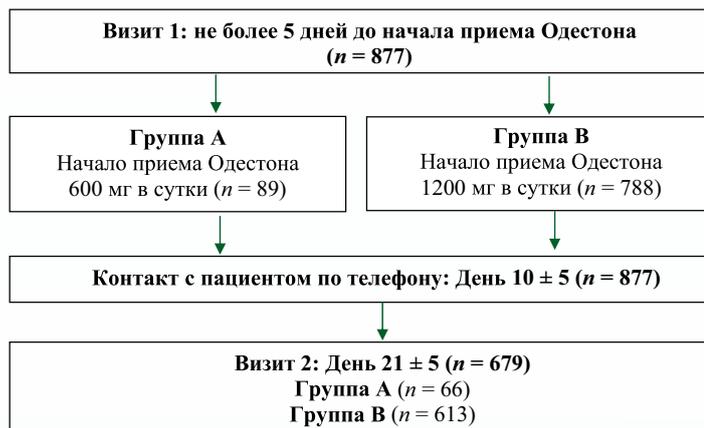


Рисунок 1. Движение пациентов в ходе исследования

зом, исходя из выраженности боли и степени ее влияния на повседневную активность.

Промежуточный контакт с пациентом по телефону происходил на 10 ± 5 дней от момента начала приема Одестона. При этом регистрировались факты продолжения или прекращения приема препарата и возможные нежелательные явления (НЯ).

На визите 2 («окончание терапии» – день 21 ± 5) лечение Одестона прекращалось. На этом визите регистрировались именно те случаи, в которых продолжительность терапии составила 21 день. Проводилось физикальное исследование пациента, оценивались жалобы, выраженность билиарной боли по ВАШ, сопутствующие симптомы, консистенция кала, сопутствующая терапия, возможные НЯ, заполнялся опросник SF-12. Оценивались приверженность пациента к лечению по опросу пациента (по числу дней приема Одестона), а также удовлетворенность пациента лечением. У пациентов, завершивших прием Одестона по рекомендуемой схеме (21 ± 5 дней), проводилась повторная ультразвуковая оценка функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей с желчегонным завтраком.

Статистическая обработка. Для сравнения результатов в двух группах для непрерывных переменных использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок; для изучения статистической связи между схемой лечения и статусом

курения применяли хи-квадрат тест; для изучения статистической связи между схемой лечения и всех номинальных переменных – частотный анализ сравнения долей (процентов) посредством точного критерия Фишера. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4.

Всего были отобраны для участия в исследовании 877 пациентов (рис. 1). Исходя из назначенной дозы Одестона все пациенты были распределены в две группы: группу А – получавших 600 мг Одестона в сутки ($n = 89$), и группу В – получавших 1200 мг Одестона в сутки ($n = 788$). Результаты лечения и наблюдения этих пациентов использовали для анализа эффективности, безопасности и приверженности к терапии.

Результаты исследования

Демографическая и клиническая характеристика исследуемых групп. В исследование включены 877 пациентов, из них 598 (68,2 %) женщин и 279 (31,8 %) мужчин, средний возраст пациентов составил $46,0 \pm 14,9$ года. Пациенты курировались амбулаторно врачами общей практики и терапевтами (в 77 % случаев) и гастроэнтерологами (в 23 % случаев).

Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 573 (65,3 %) пациентов, хронический бескаменный холецистит с дисфункцией билиарного тракта – у 451 (51,4 %), неосложнен-

ная ЖКБ с дисфункцией билиарного тракта – у 77 (8,9 %), билиарный сладж – у 337 (38,4 %), функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктомии (как вариант постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС)) – у 47 (5,3 %) пациентов.

Таким образом, в значительной доле случаев у пациентов было установлено сочетание заболеваний или синдромов, в большинстве случаев – сочетание «первичного функционального билиарного расстройства» и «хронического некалькулезного холецистита», а также «билиарного сладжа». Такие ситуации могли быть обусловлены наличием ранее уже существовавшего в медицинской документации диагноза «хронический некалькулезный холецистит» или выявлением билиарного сладжа при очередном обследовании.

При анализе социального положения установлено, что 744 (84,8 %) пациента состояли в браке и 133 (15,2 %) не имели супруга на момент проведения исследования. У 502 (57,2 %) пациентов было высшее образование, у 370 (41,9 %) – неоконченное высшее или среднее специальное. В зависимости от характера трудовой деятельности участники исследования распределились следующим образом: нетяжелым физическим трудом занимались 306 (34,9 %), среднетяжелым и тяжелым физическим трудом – 93 (10,6 %) и 11 (1,3 %), соответственно, и умственным трудом – 467 (53,2 %) пациентов. На момент участия в исследовании активными курильщиками были 126 (14,4 %), курили в прошлом 132 (15,1 %) и не курившими никогда были 619 (70,6 %) пациентов.

178 (29,7 %) женщин были в периоде менопаузы, у 420 (70,3 %) менструальный цикл был сохранен. Контрацептивные препараты и заместительную гормональную терапию принимали, соответственно, 38 и 12 женщин (6,4 и 1,4 % в общей группе пациентов).

Наличие психических заболеваний (шизофрении, тревожных и депрессивных, когнитивных расстройств) установлено у 20 (2,3 %) участников.

Предшествующую терапию (более чем за 3 недели до включения в настоящее исследование) гимекроном получали 137 (15,6 %), миотропными спазмолитиками пользовались 557 (63,5 %), холинолитическими средствами – 81 (9,2 %), урсodeоксихолевой кислотой – 277 (31,6 %), нестероидными противовоспалительными средствами – 195 (22,2 %), опиоидными анальгетиками – 14 (1,6 %), антибактериальными препаратами – 133 (15,2 %) пациента.

В связи с наличием приступов билиарной боли и диспепсических расстройств всем пациентам на визите 1 была назначена терапия Одестоном; вопрос о дозировке 600 или 1200 мг в сутки решался самостоятельно лечащим врачом, было рекомендовано принимать препарат в течение 21 дня.

С целью сравнения эффективности и безопасности двух режимов лечения Одестоном были выделены 2 группы пациентов: получавшие гимекромон в дозе 200 мг 3 раза в день (группа А, n = 89) и в дозе 400 мг 3 раза в день (группа В, n = 788). Таким образом, Одестон в суточной дозе 600 мг был назначен в 10,1 % случаев, в дозе 1200 мг – в 89,9 % случаев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов (группа А: средний возраст 46,6 ± 16,1 года, мужчин 28 (31,5 %); группа В: средний возраст 46,0 ± 14,8 года, мужчин 251

(31,9 %), p < 0,05). Между группами не было достоверных различий по статусу курения, частоте психических расстройств (p < 0,05). Подавляющая часть пациентов в обеих группах занималась умственным или нетяжелым физическим трудом (n = 773 (88,1 %)). Также не установлено значимых различий по гормональному статусу у женщин: цикличности менструального цикла, менопаузе, приему контрацептивов и заместительной гормональной терапии (p = 0,786, 0,102, 0,344, 1,0 соответственно). Не отмечено различий и по характеру лечения за предшествующий год: приему гимекромона (p = 0,646), урсodeоксихолевой кислоты (p = 0,279), спазмолитиков (p = 0,203), холинолитиков (p = 0,080), нестероидных противовоспалительных препаратов (p = 0,106), антибактериальных препаратов (p = 0,436). Средний индекс массы тела пациентов составлял 25,3 ± 4,1 кг/м². Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) установлено у 91 (10,4 %) пациента: в группе А у 11 (12,4 %), в группе В у 80 (10,2 %) пациентов, без существенного различия (p = 0,468).

Нозологическая структура, отражающая показания к назначению гимекромона (Одестона) в группах А и В на визите 1, представлена на рисунке 2. В группе А достоверно чаще регистрировались диагнозы первичного функционального билиарного расстройства, дисфункции

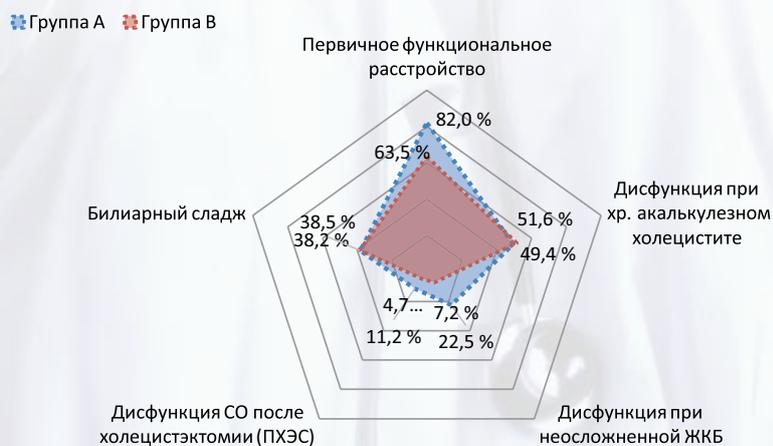


Рисунок 2. Структура показаний к назначению Одестона в группах А и В. На диаграмме обозначены доли случаев различных заболеваний желчевыводящих путей у пациентов – участников исследования. Голубым цветом обозначена группа А, красным – группа В

билиарного тракта в рамках ЖКБ и дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии ($p < 0,001$, $< 0,001$ и $0,021$ соответственно).

Сопутствующая терапия. Частота назначения сопутствующей терапии одновременно с лечением Одестонем представлена в таблице 1. В подавляющем большинстве случаев пациенты уже получали препарат, к которому Одестон был добавлен. Различие заключалось в достоверно более частом назначении урсодеоксихолевой кислоты пациентам группы А.

Перед началом терапии гимекромом (визит 1) выраженность билиарной боли при оценке по ВАШ соответствовала в среднем 5 баллам в обеих группах (рис. 3).

Влияние билиарной боли на ежедневную активность оценивалось согласно шкале RAPID. Обнаружено значительное преобладание в группе А более легких случаев, при которых боль не оказывала влияния на повседневную активность (1-я степень), тогда как в группе В было значительно больше случаев отчетливого влияния боли (2-я и 3-я степень), $p < 0,001$ (рис. 4).

Помимо билиарной боли, у пациентов отмечались сопутствующие диспепсические проявления, свидетельствующие о нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (нередко обозначаемые как «симптомы билиарной диспепсии»). Исходная выраженность подобных симптомов в группах А и В представлена на рисунке 5. В группе В отмечалась достоверно более высокая доля пациентов, которых беспокоила выраженная горечь во рту (оцениваемая в 3–5 баллов, $p = 0,022$). При сравнении выраженности других симптомов – вздутия живота, тошноты, изжоги, абдоминальной боли различия между группами были недостоверными.

Характер стула оценивался по Бристольской шкале (рис. 6). Нормальная консистенция стула до начала терапии Одестонем отмечалась только у трети пациентов в обеих группах. Частота неоформленного стула и запора в группах А и В суще-

Таблица 1. Сопутствующая терапия

Сопутствующее лечение	Группа А (n = 89)	Группа В (n = 788)	p
Урсодеоксихолевая кислота, n (%)	66 (74,2 %)	411 (52,2 %)	<0,001
Антидепрессант/нейролептик, n (%)	0	13 (1,6 %)	0,383
Пребиотик/пробиотик, n (%)	41 (46,1 %)	286 (36,3 %)	0,083
Антисекреторный препарат (блокатор H2-рецепторов или ингибитор протонной помпы)	22 (24,7 %)	156 (19,8 %)	0,268
Другое	20 (22,5 %)	199 (25,3 %)	0,608

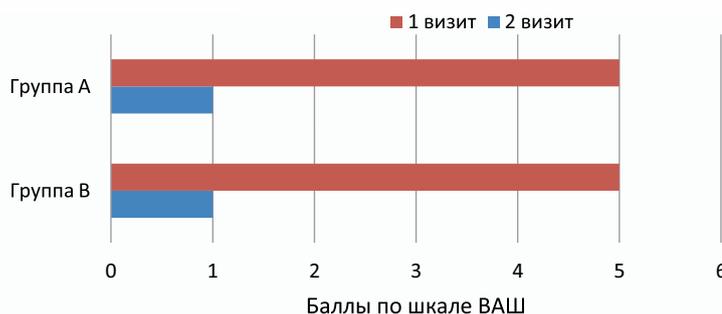


Рисунок 3. Динамика средних показателей выраженности билиарной боли по ВАШ в группах А и В. На диаграмме обозначены средние показатели выраженности билиарной боли по ВАШ на визите 1 (обозначено красным) и визите 2 (обозначено синим)

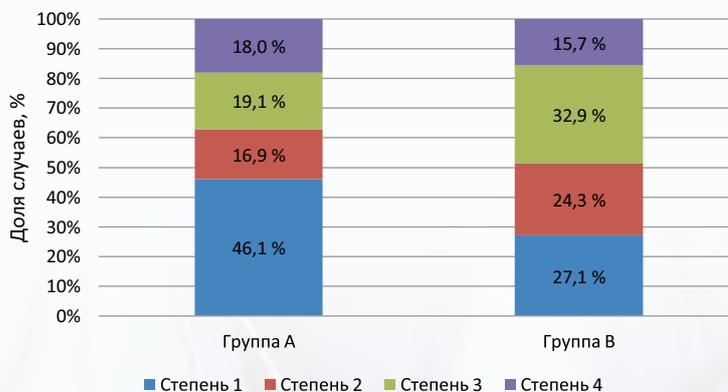


Рисунок 4. Распределение показателей RAPID в группах А и В на визите 1. На диаграммах представлены доли случаев с различной степенью влияния билиарной боли на повседневную активность. 1-я степень влияния (наименьшая, соответствующая 0–5 баллам) обозначена синим, 2-я степень, соответствующая 6–10 баллам, – красным, 3-я степень, соответствующая 11–20 баллам – зеленым, 4-я степень (максимальная, ≥ 21 балла) – фиолетовым цветом

ственно не различалась.

У большинства пациентов в самом начале лечения исследованы показатели общего и биохимического анализов крови. В группе В отмечено достоверно более высокое содержание лейкоцитов, хотя средний показатель соответствовал норме ($7,3 \pm 2,7$ против $5,9 \pm 1,6$, $p < 0,001$), а также более высокая активность щелочной фосфатазы ($42,6 \pm 41,0$ против $64,7 \pm 48,1$, $p < 0,001$), гамма-глутамилтранспептидазы ($21,7 \pm 23,3$ против $31,9 \pm 17,6$, $p < 0,001$), конъюгированного билирубина ($5,5 \pm 5,4$ против $7,7 \pm 7,2$, $p = 0,014$) и неконъюгированного билирубина ($7,4 \pm 7,5$ против $9,2 \pm 6,2$, $p = 0,029$). У отдельных пациентов выявлялось небольшое повышение конъюгированного

билирубина ($42,6 \pm 41,0$ против $64,7 \pm 48,1$, $p < 0,001$), гамма-глутамилтранспептидазы ($21,7 \pm 23,3$ против $31,9 \pm 17,6$, $p < 0,001$), конъюгированного билирубина ($5,5 \pm 5,4$ против $7,7 \pm 7,2$, $p = 0,014$) и неконъюгированного билирубина ($7,4 \pm 7,5$ против $9,2 \pm 6,2$, $p = 0,029$). У отдельных пациентов выявлялось небольшое повышение конъюгированного

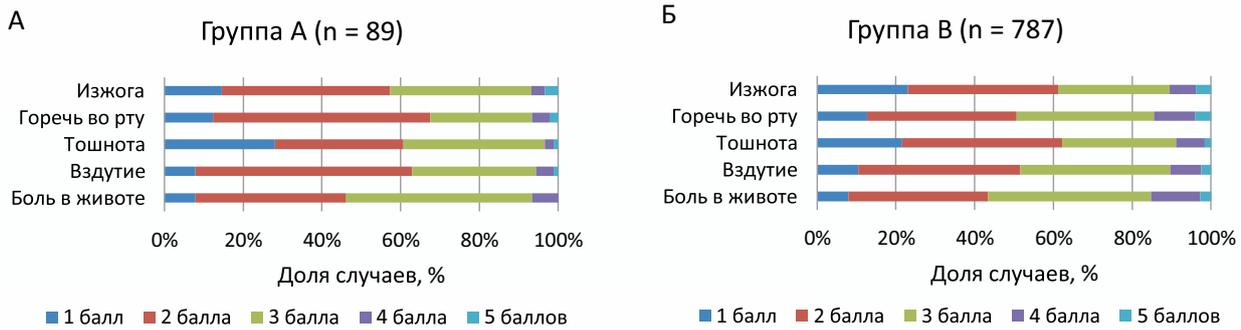


Рисунок 5. Распределение степени выраженности диспепсических проявлений, свидетельствующих о нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта («билиарной диспепсии») в баллах по шкале Ликерта в группах А и В на визите 1: А – в группе А, Б – в группе В

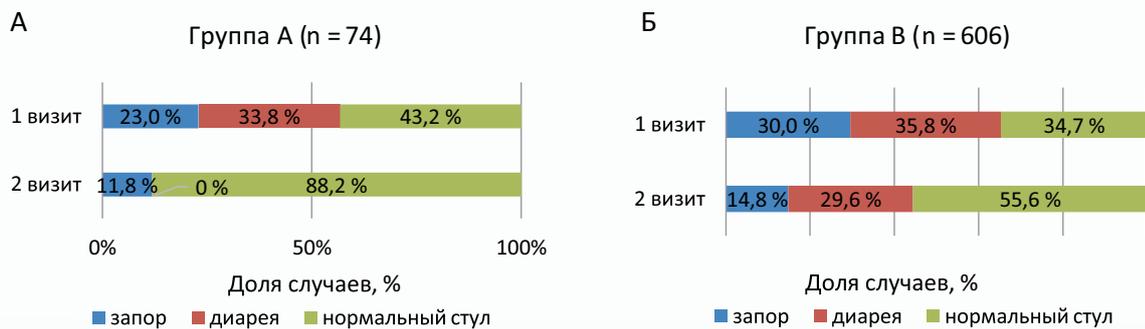


Рисунок 6. Изменение долей случаев нормального стула, запора и диареи на фоне приема гимекромона в исследуемых группах: А – в группе А, Б – в группе В

билирубина, однако признаки механической обструкции отсутствовали. При оценке липидного состава сыворотки крови в группе В установлены более высокие уровни ЛПНП ($1,8 \pm 1,3$ против $2,5 \pm 1,7$, $p = 0,001$) и ЛПВП ($1,4 \pm 2,1$ против $1,7 \pm 0,9$, $p = 0,019$). При исследовании показателей гликемии и липидного спектра в зависимости от нозологической формы установлено более высокое содержание триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП у пациентов с вторичной билиарной дисфункцией (на фоне хронического бескаменного холецистита, ЖКБ, сладжа и после холецистэктомии по поводу ЖКБ) в сравнении с пациентами с первичной дисфункцией (рис. 7).

Результаты УЗИ печени и желчных путей и ультразвуковой холедистографии. На визите 1 результаты УЗИ оценивались в 877 случаев. 48 пациентам без желчных камней (группа А – пациентов 7 (14,6%), группа В – пациентов 41 (85,4%)) проведена ультразвуковая холедистография на визитах 1 и 2. Исходно у 29 (60,4%) отмечалась повы-



Рисунок 7. Показатели гликемии и липидного спектра сыворотки крови при различных заболеваниях желчевыводящих путей в общей группе пациентов ($n = 877$)

шенная экзогенность печени и у 13 (27,1%) – неоднородная экоструктура, у 12 (25%) – обеднение сосудистого рисунка. Всем пациентам с билиарным сладжем одновременно с Одестоном назначалась урсодиолевая кислота. У значительной части пациентов (66,7%) в общей группе отмечались явления эхоне-

однородности желчи и билиарный сладж (рис. 8).

Результаты лечения Одестоном. На визите 2 часть пациентов выбыла из анализа в связи с преждевременной самостоятельной отменой Одестона. Число пациентов в группе А уменьшилось до 66 (74,2% от первоначального), в группе В – до

613 (77,8 % от первоначального). По сравнению с визитом 1 (рис. 2) нозологическая структура групп не претерпела принципиальных изменений, и в группе А доля случаев первичного функционального билиарного расстройства и билиарной дисфункции в рамках неосложненной ЖКБ оставалась значительно выше ($p = 0,001$, рис. 9).

На визите 2 средняя оценка выраженности билиарной боли по ВАШ в обеих группах уменьшилась до 1 балла ($p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями в каждой группе) (рис. 3). Соответственно, в общей группе также наблюдалось достоверное уменьшение выраженности боли по ВАШ с 5 ± 1 до 1 ± 2 балла ($p < 0,001$). Анализ изменений показателей ВАШ имел особое значение, так как первичный критерий эффективности терапии подразумевал оценку доли пациентов, у которых достигнуто снижение выраженности боли по данной шкале $\geq 50\%$ от исходного уровня. В группе А этот показатель составил 51 (77,3 %), в группе В – 482 (79,8 %), $p < 0,05$. В отдельных случаях зарегистрировано повышение показателя ВАШ на 1–2 балла: в группе А – у 5 (7,6 %) пациентов, в группе В – у 11 (1,8 %) пациентов.

На фоне лечения гимекрономом отмечено достоверное уменьшение средних показателей выраженности симптомов, свидетельствующих о нарушении моторики желудочно-кишечного тракта (рис. 10).

Наряду с этим отмечены благоприятные изменения характера стула с уменьшением относитель-



Рисунок 8. Результаты оценки однородности желчи в общей группе на фоне лечения ($n = 48$). Представлены доли случаев выявления однородной, неоднородной желчи, явного билиарного сладжа

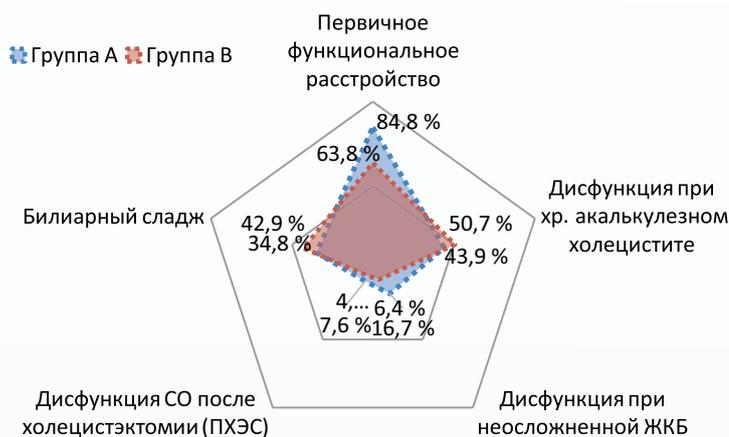


Рисунок 9. Нозологическая структура групп А и В на визите 2. На диаграмме обозначены доли случаев различных заболеваний желчевыводящих путей у пациентов. Голубым цветом обозначена группа А, красным – группа В

ной доли случаев запора и диареи (рис. 6, $p < 0,001$ для обеих групп). В общей группе частота случаев диареи в течение 21 дня терапии уменьшилась с 35,6 до 25,6 %, запора – с 28,8 до 14,4 % ($p < 0,001$) (рис. 6).

На фоне лечения в общей группе пациентов отмечены достоверные изменения характера содержимого желчного пузыря по данным УЗИ (рис. 8): значительное уменьшение

частоты выявления билиарного сладжа и неоднородности желчи. Значимого изменения экзогенности печени, сосудистого рисунка, степени однородности паренхимы не отмечено ($p > 0,05$).

48 пациентов, которым проводилась УЗ-холецистография на визитах 1 и 2, принимали также урсодооксихолевую кислоту. Показатели ультразвуковой холецисто-



Рисунок 10. Изменение средних показателей выраженности симптомов, свидетельствующих о нарушении моторики органов пищеварения, в группах А и В на фоне лечения гимекрономом в баллах по шкале Ликерта: А – в группе А, Б – в группе В. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$

графии представлены на рисунке 11. При сравнении показателей на визитах 1 и 2 в общей группе пациентов было отмечено достоверное снижение объема желчного пузыря натощак ($p < 0,001$) и степени его опорожнения (в %) через 10 мин после приема желчегонного завтрака ($p < 0,001$), что свидетельствует о восстановлении его эвакуаторно-моторной функции. Значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

На визитах 1 и 2 проводился анализ показателей опросника SF-12 (табл. 2). На фоне лечения отмечено достоверное повышение средних показателей физического и ментального функционирования в обеих группах ($p < 0,001$, табл. 2).

Однако клинически значимого повышения оценки качества жизни по шкале SF-12 (изменения ≥ 10 баллов) не было отмечено ни в одной из групп. Таким образом, в ходе настоящего исследования не удалось установить вторичный критерий эффективности.

Приверженность к 21-дневному курсу терапии. 679 (77,4 %) пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении рекомендованного 21 дня. Между группами А и В не оказалось существенных различий (74,2 % против 77,8 %, $p = 0,425$). У пациентов, которые ранее уже принимали Одестон, приверженность к полному курсу терапии оказалась достоверно выше: в общей группе 84,6 % против 76,1 % ($p = 0,026$), в группе В 85,6 % против 76,3 % ($p = 0,025$); в группе А значимых различий не отмечено.

Удовлетворенность пациентов лечением. Данные по оценке удовлетворенности лечением получены у 675 (77 %) пациентов в общей группе. Подавляющее большинство пациентов в общей группе и в отдельно взятых группах А и В оценили удовлетворенность лечением как «полную». Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В (83,10 % против 69,70 %, $p = 0,027$) (рис. 12).

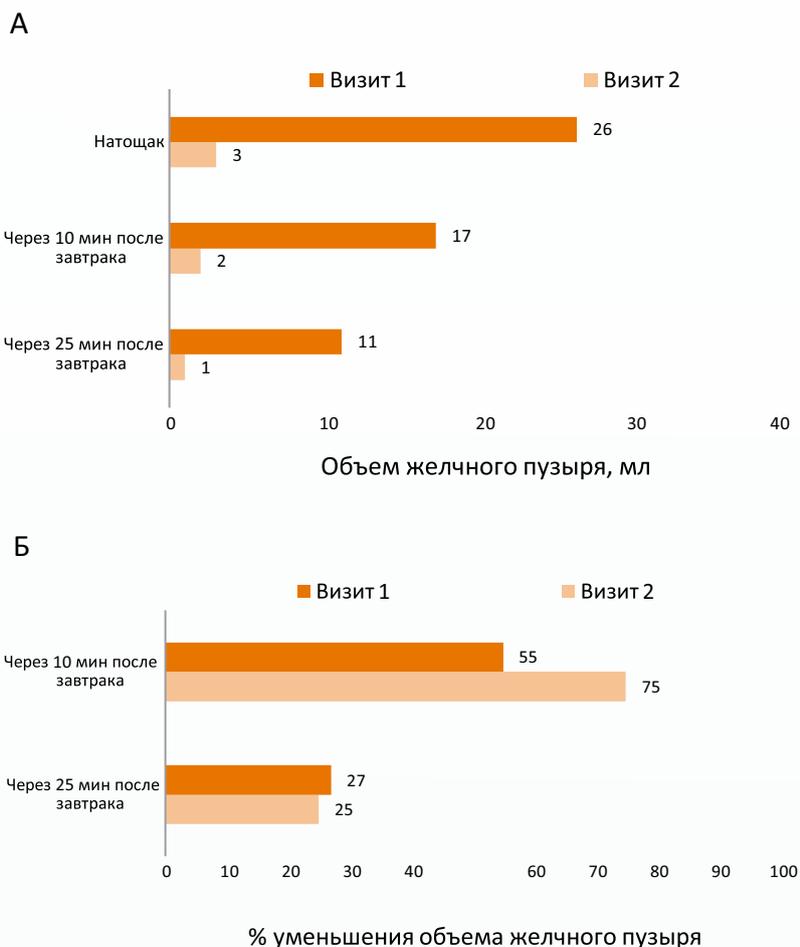


Рисунок 11. Изменения показателей холецистографии в ходе лечения (А – объем, мл, Б – степень сокращения, %)

Таблица 2. Показатели опросника SF-12 в группах А и В (общая n = 636)

		Визит 1	Визит 2	p
		M ± σ	M ± σ	
Группа А	Показатель физического функционирования	55,98 ± 0,83	56,54 ± 0,46	<0,001
	Показатель ментального функционирования	60,39 ± 1,17	60,88 ± 0,86	<0,001
Группа В	Показатель физического функционирования	55,57 ± 0,85	56,42 ± 0,48	<0,001
	Показатель ментального функционирования	60,37 ± 1,02	60,96 ± 0,85	<0,001

На рисунке 13 представлено распределение оценок «полностью удовлетворен(а)» и «скорее удовлетворен(а)» в группах А и В в зависимости от исходных показателей RAPID. Исходно, согласно RAPID, в группе В отмечалась более высокая доля случаев с умеренным влиянием боли на повседневную активность, примерно в пропорции 1,7:1 к группе А (рис. 4). Оцен-

ка удовлетворенности результатом лечения демонстрирует высокую эффективность Одестона в дозе 1200 мг в сутки у таких пациентов: доля удовлетворенных лечением примерно в 2,6 раза выше к группе В ($p < 0,005$).

В обеих группах показатели полной удовлетворенности лечением были выше в случае диагноза «дисфункция билиарного тракта у паци-

ентов с хроническим бескаменным холециститом» ($p = 0,034$) и ниже – в случае диагноза «дисфункция билиарного тракта у пациентов с неосложненной ЖКБ» ($p = 0,029$).

Обсуждение полученных результатов

Заболевания желчевыводящих путей – одни из самых распространенных в повседневной практике врача; важное место в лечении билиарной боли и сопутствующих диспепсических проявлений занимают спазмолитические препараты. Преимущество гимекромона (Одестона) обусловлено особенностями его фармакокинетики с преимущественным накоплением в желчи и селективностью действия на гладкомышечные клетки желчевыводящих путей.

Основной целью проведенного проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования было изучение опыта применения гимекромона (Одестона) врачами Казахстана с целью конкретизации эффективности его спазмолитического действия в условиях повседневной клинической практики. Показания к назначению препарата в исследовании формулировались согласно официальной инструкции: первичное функциональное расстройство желчного пузыря или сфинктера Одди, дисфункция билиарного тракта у пациентов с хроническим бескаменным холециститом, неосложненной ЖКБ, билиарным сладжем, дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии. Здесь следует отметить, что четкие диагностические критерии хронического холецистита не разработаны и в повседневной практике основная масса случаев, при которых пациентам устанавливается диагноз «хронический бескаменный холецистит», по сути, может соответствовать первичному функциональному расстройству желчного пузыря (син. «акалькулезная холецистопатия») [1]. Необходимо также упомянуть, что дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии часто обозначается лечащими врачами обобщенным терми-

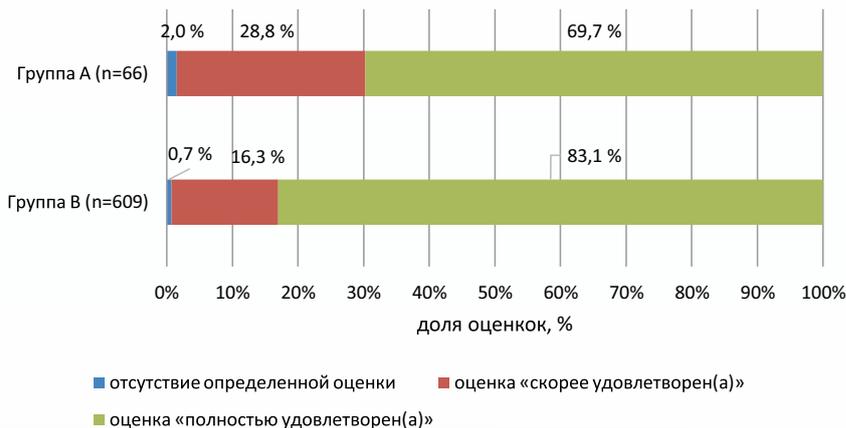


Рисунок 12. Показатели удовлетворенности лечением пациентов в группах А и В, представленные в долях оценок

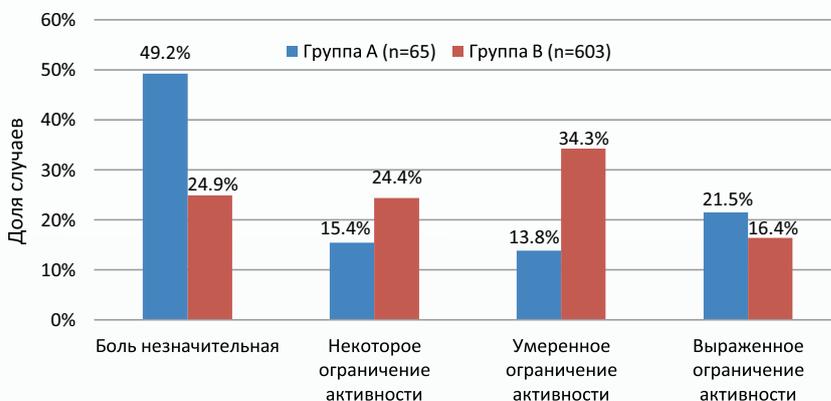


Рисунок 13. Распределение всех случаев оценки степени удовлетворенности лечением как «полностью удовлетворен (а)» и «скорее удовлетворен (а)» в зависимости от показателей RAPID

ном «постхолецистэктомический синдром». Одной из задач настоящего исследования было составление наиболее типичного «портрета пациента», которому врачи назначают гимекромон – спазмолитик, селективно действующий на желчные пути.

Отбор пациентов для участия в исследовании происходил в условиях рутинной клинической практики. Препарат назначался в тех случаях, когда лечащий врач считал это целесообразным, критерии включения полностью соответствовали показаниям к назначению препарата, а критерии невключения были максимально приближены к тем условиям, при которых в реальной практике препарат не назначается. В качестве врачей-исследователей выступали практикующие врачи, работающие в привычных им условиях и выразившие согласие прини-

мать участие в работе, что сводит к минимуму вероятность искажения результата.

На визите 1 в исследование были включены 877 пациентов. Перед началом терапии у пациентов регистрировались приступы билиарной боли, а также различные жалобы, происхождение которых логично объяснить нарушением функции верхних отделов пищеварительного тракта (изжога, горечь во рту, вздутие) и кишечника (нарушения стула по типу диареи или запора, хроническая рецидивирующая боль в животе неотчетливой локализации). Часть пациентов ранее уже получала терапию препаратом Одестон, в том числе в комбинации с урсодезоксиколевой кислотой. Диагноз функционального расстройства, неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа устанавливался по клиническим данным и данным ранее

проведенного обследования [19, 20]. Основной вклад в структуру показаний к назначению гимекромона вносили первичные функциональные расстройства и билиарная дисфункция при хроническом бескаменном холецистите (как упомянуто, эти случаи также могут соответствовать первичным функциональным расстройствам). В существенной части случаев (порядка 30 %) пациентам устанавливали наличие сочетанных заболеваний/синдромов, отражающих заболевание желчных путей. К наиболее частым сочетаниям отнесены «Первичное функциональное билиарное расстройство» и «Дисфункция билиарного тракта на фоне хронического бескаменного холецистита», а также «Дисфункция билиарного тракта на фоне хронического бескаменного холецистита» и «Билиарный сладж». Такие сочетания объясняются не только действительным сочетанием (например, билиарного сладжа), но своеобразным дублированием диагнозов (например, первичного функционального расстройства и дисфункции при некалькулезном холецистите). Такие особенности отражают проблемы реальной практики, в которой еще недостаточно укоренилась единая терминология и единые представления о клинической картине различных заболеваний желчных путей.

Основная масса пациентов была среднего возраста. Такие характеристики, как достаточно высокая частота курения, одинокое проживание, занятие преимущественно умственным трудом у участников исследования, в общем представляют «портрет» современного городского жителя, который в силу особенностей образа жизни может быть особенно подвержен развитию билиарной дисфункции.

Врачи-исследователи самостоятельно принимали решение о выборе дозы Одестона. Таким образом, было выделено две группы пациентов – получавших терапию гимекромона в дозе 600 мг в сутки ($n = 89$) и получавших препарат в дозе 1200 мг в сутки ($n = 788$). Всем пациентам было рекомендовано при-

нимать препарат в течение 21 дня. На этом этапе следует отметить, что Одестон в суточной дозе 600 мг был назначен в 10,1 % случаев, в дозе 1200 мг – в 89,9 % случаев. Таким образом, врачи примерно в 9 раз чаще отдавали предпочтение назначению более высокой дозы гимекромона. Решение о выборе той или иной дозы, по-видимому, не зависело от типа заболевания, поскольку между группами А и В не наблюдалось существенных различий в структуре показаний к назначению Одестона. Наличие в анамнезе указаний на предшествующий прием Одестона или урсодеоксихолевой кислоты также не оказывало влияния на выбор более низкой или более высокой дозы препарата. Однако с учетом того, что в группе А частота сопутствующей терапии урсодеоксихолевой кислотой была достоверно выше, чем в группе В (72,2 % против 52,2 %), можно предположить, что одновременный прием урсодеоксихолевой кислоты – это тот фактор, который мог повлиять на решение врача назначить более низкую дозу Одестона.

По шкале RAPID влияние боли на повседневную активность пациента в группах оказалось различным, с превалированием более тяжелых случаев в группе В. Таким образом, можно заключить, что врачи значительно чаще назначали Одестон в более низкой дозе 600 мг в сутки в случаях, когда боль не оказывала значимого влияния на повседневную активность. Более высокая доза 1200 мг в сутки назначалась при более значимом влиянии боли. Исходя из анализа показателей удовлетворенности лечением можно сделать вывод, что для лечения пациентов с умеренным влиянием боли на повседневную активность доза Одестона 1200 мг была оптимальной. Отмечена тенденция к более высокой эффективности препарата в случае отсутствия желчных камней.

В задачи исследования входила также оценка изменения клинических и ультразвуковых симптомов на фоне лечения, влияния на качество жизни, изучение привержен-

ности к 21-дневной терапии и удовлетворенности пациентов лечением. Исходно выраженность боли по ВАШ была умеренной (средний показатель соответствовал 5 баллам), что можно считать типичным для билиарной боли вследствие спазма, но без механической обструкции. На фоне лечения отмечено достоверное снижение выраженности боли по ВАШ, но без существенных различий между группами, получавшими Одестон в разной дозировке.

Показано отчетливое положительное влияние Одестона на другие симптомы (диспепсию, нарушения стула), свидетельствующие о нарушении функций органов пищеварения. Такой эффект можно объяснить не только улучшением оттока желчи в 12-перстную кишку, но и спазмолитическим влиянием гимекромона на проксимальные отделы тонкой кишки. Вероятно, комбинация спазмолитического и умеренного холеретического действия оптимизируют начальные этапы пищеварения, что способствует исчезновению симптомов диспепсии и нормализации стула. Важно отметить, что в группе В, в которой гимекромон назначался в суточной дозе 1200 мг, несмотря на потенциальную возможность развития диареи вследствие холеретического действия препарата, доля пациентов с неоформленным стулом, наоборот, уменьшилась. Можно предположить, что это связано с положительным влиянием препарата на моторику начального отдела кишечника.

Поданным УЗ-холецистографии, выполненной у 48 пациентов, получены данные, свидетельствующие о восстановлении эвакуаторно-моторной функции желчного пузыря на фоне приема гимекромона. Исходя из механизмов действия препарата можно предположить, что такой эффект обусловлен спазмолитическим влиянием на сфинктеры желчевыводящих путей и устранением «функциональной обструкции» желчеоттока.

Согласно опросу пациентов, в группе А продолжительность приема гимекромона соответствовала рекомендованной 21-дневной про-

должительности у 66 (74,2 %) пациентов, в группе В – у 613 (77,8 %) пациентов (различие не достоверно, $p = 0,425$). Можно заключить, что, хотя приверженность к лечению в обеих группах не достигла идеального показателя ≥ 90 %, в целом, учитывая достаточно большую продолжительность лечения (21 день), приверженность была близка к 80 % и не зависела от дозировки. Остальные пациенты не придерживались рекомендованной продолжительности в силу различных причин, не связанных с плохой переносимостью препарата.

Пациенты обеих групп продемонстрировали высокую степень удовлетворенности лечением, при этом доля пациентов, полностью удовлетворенных лечением, была больше

среди принимавших 1200 мг гимекромона в сутки, у которых исходно отмечалось более выраженное влияние боли на повседневную активность.

Таким образом, результаты представленного наблюдательного исследования позволили выявить некоторые особенности ведения пациентов с билиарной дисфункцией: необходимость предоставления врачам в рамках клинических рекомендаций международной принятой диагностической терминологии, различную степень влияния билиарной боли на повседневную активность – от легкой до выраженной, частое сочетание билиарной боли с симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта (горечь во рту, метеоризм, вздутие живота, диарея, запор и др.), достаточно высокую

эффективность применения спазмолитика гимекромона, обладающего селективным действием на желчные пути, большую удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность, а также возможность назначения гимекромона повторными курсами и в сочетании с урсодеоксихолевой кислотой.

Казахстан – крупное экономически развитое государство, медицинские традиции которого остаются тесно исторически связанными с российскими. Общая структура заболеваемости населения также близка к таковой в Российской Федерации. Поэтому представленный опыт, несомненно, полезен врачам обеих стран.

Список литературы:

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
2. Dias I.H.K., Milic I., Heiss C., Ademowo O.S., Polidori M.C., Devitt A., Griffiths H.R. Inflammation, Lipid (Per)oxidation, and Redox Regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(3):166–90. DOI: 10.1089/ars.2020.8022
3. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
4. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B., et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
5. Latenstein C.S.S., de Jong J.J., Eppink J.J., Lantinga M.A., van Laarhoven C.J.H.M., de Reuver P.R., Drenth J.P.H. Prevalence of dyspepsia in patients with cholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):928–34. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001463
6. Abey Suriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(3):248–53.
7. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
8. Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1981;4(9):724–34. DOI: 10.12fi8/bpb1978.4.724
9. Lee W.H., Fujiwara M. Spasmolytic action of fi-methy-lumbelliferone in isolated guinea-pig's gallbladder. *Jpn J Pharmacol*. 1971;21(6):827–9. DOI: 10.1254/jpp.21.827
10. Ahmad T., Shah A.J., Roberts R. Mechanisms mediating the vasodilatory effects of juglone in porcine isolated coronary artery. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172815. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172815
11. Najmanová I., Doseděl M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipický T., Říha M., Mladěnka P. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):830–fi9. DOI: 10.217fi/156802661 5666150220112fi37
12. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5–6):223–31.
13. Walter P., Seidel W. Untersuchungen über die Wirkung von-fi-Methyl-umbelliferon (Hymecromon) bei Patienten nach operativer Revision der Gallenwege [Studies on the effect of fi-methyl-umbelliferon (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways]. *Chirurg*. 1979;50(7):fi36–fi0.
14. Draese K., Hirche H. Pharmakologische Beeinflussung der Sphincter Oddi-Motorik. Postoperative Elektro-manometrie der Gallenwege [Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts]. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–33.
15. Quaranta S., Rossetti S., Camarri E. Studio clinico in doppia cecità tra imercromone e placebo nei disordini motori delle vie biliari dopo colecistectomia [Double-blind clinical study on hymecromone and placebo in motor disorders of the bile ducts after cholecystectomy]. *Clin Ter*. 198fi;108(6):513–7.
16. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130:1938–43.
17. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):26–35. [Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):26–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22fi16/1382-fi376-2019-29-5-26-35

18. Coccia G., Michetti P., Rossetti S., Dodero M. Studio a doppia cecità cross-over tra l'imecromone ed il placebo nel trattamento della sindrome dispeptica [Double-blind crossover study of imecromone and placebo in the treatment of dyspeptic syndrome]. *Minerva Dietol Gastroenterol.* 1985;31(2):293–8.
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(3):61–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(3):64–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(3):63–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

Сведения об авторах

Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». Контактная информация: alexander.nersesov@gmail.com; г. Алматы, ул. Айтеке би, д. 120.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова.

Контактная информация: kaibullaev@mail.ru; г. Алматы, ул. Толе би, д. 94.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

Рахметова Венера Саматовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Астана».

Контактная информация: venerarakhmetova@gmail.com; г. Астана, ул. Бейбитшилик, д. 49а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Лозинская Ирина Анатольевна – врач-гастроэнтеролог областной клинической больницы, заведующая патологическим центром КГП «Областная клиническая больница».

Контактная информация: lozinskay@gmail.com; г. Караганда, ул. Ерубайевой, д. 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-fi075-1728>

Курмангалиева Асем Кенесбековна – врач-гастроэнтеролог областной клинической больницы.

Контактная информация: asemkenesbek@mail.ru; г. Шымкент, ул. Майлы Кожа, д. 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

Аюпова Венера Саматовна – врач-гастроэнтеролог городской поликлиники № 5.

Контактная информация: Almaty.hep@mail.ru; г. Алматы, ул. Макатаева, д. 141.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-6273>

Оразбаева Аида Бекайдаровна – врач-гастроэнтеролог, врач-инфекционист медицинского центра «ICLINIC».

Контактная информация: aida.orazbayeva18@gmail.com; г. Астана, ул. Мангилик Ел, д. 37.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

Канабаева Айжан Кенесбековна – врач-гастроэнтеролог медицинского центра ТОО «Бета и К».

Контактная информация: aizhan.kanabaeva@mail.ru; г. Алматы, микрорайон Коктем 3, д. 17.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

Шульпекова Юлия Олеговна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119f35, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Information about the authors

Alexander V. Nersesov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Contact information: alexander.nersesov@gmail.com; Almaty, Ayteke bi str., 120.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

Dzhamilya A. Kaybullaeva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University. Contact information: kaibullaev@mail.ru; Almaty, Tole bi str., 94.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

Venera S. Rakhmetova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine, Astana Medical University.

Contact information: venerarakhmetova@gmail.com; Astana, Beybitshilik str., 49-A.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6fi09>

Irina A. Lozinskaya – Physician (gastroenterology), Head of Pathology Centre, Regional Clinical Hospital.

Contact information: lozinskay@gmail.com; Karaganda, Erubayevoy str., 15.

ORCID: <https://orcid.org/00000002-fi0751728>

Asem K. Kurmangalievna – Physician (gastroenterology), Regional Clinical Hospital.

Contact information: asemkenesbek@mail.ru; Shymkent, Mayly Kozha str., 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

Venera S. Ayupova – Physician (gastroenterology), City Out-patient Clinic No. 5.

Contact information: Almaty.hep@mail.ru; Almaty, Makataeva str., 141.

ORCID: <https://orcid.org/0000000198616273>

Aida B. Orazbaeva – Physician (gastroenterology, infectiology), ICLINIC Medical Centre.

Contact information: aida.orazbayeva18@gmail.com; Astana, Mangilik El str., 37.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

Ayzhan K. Kanabaeva – Physician (gastroenterology), "Beta i K" Medical Centre LLP.

Contact information: aizhan.kanabaeva@mail.ru; Almaty, Koktem 3 mikroyayon, 17.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

Yuliya O. Shulpekova* – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.
РК-ЛС-5M012936 от 26.10.2018г. без ограничения срока действия.

ОДЕСТОН®

И ЖЕЛЧЬ НЕ СТОИТ НА МЕСТЕ



- УМЕНЬШАЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ
- ПОМОГАЕТ СНЯТЬ СПАЗМ
- УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫВЕДЕНИЕ ЖЕЛЧИ И ХОЛЕСТЕРИНА
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

ADAMED

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ГИМЕКРОМОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

В составе комплексной терапии при: лечение спазмов желчевыводящих путей, дискинезии, диспептические нарушения - функциональные нарушения желчных протоков у больных с неосложненной желчекаменной болезнью, после операций на желчном пузыре и желчных протоках - отсутствие аппетита, тошнота, хронические запоры, связанные с пониженным выделением желчи.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Дети в возрасте 10-14 лет: 1 таблетка за 30 минут перед едой три раза в день.

Взрослые и дети старше 14 лет: 1-2 таблетки за 30 минут перед едой три раза в день.

Препарат принимать в течение 2-3 недель.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

- головная боль
- диарея
- изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта
- аллергические реакции
- метеоризм, в боли животе

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- гиперчувствительность к гимекромону или к любому другому компоненту препарата
- непроходимость желчевыводящих путей
- острая печеночная/почечная недостаточность
- пациенты с гнойным воспалением толстой кишки и болезнью Крона
- неспецифический язвенный колит, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки
- беременность и период лактации
- детский возраст до 10 лет

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению

РК-ЛС-5№012938 от 26.10.2018г. без ограничения срока действия

Представительство АО «Адамед Фарма» в РК, 050009, г. Алматы, улица Богенбай батыра, дом 150, бизнес-центр «Кадам Инвест», 9 этаж. Тел.: +7(727) 2676054

e-mail: info.kz@adamed.com



<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>

Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

К.А. Иконникова¹, Н.Н. Ерощенко¹, В.Н. Дроздов¹, Е.В. Ших¹, С.Ю. Сереброва^{1,2},

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Введение. Диагностика алкогольного поражения печени ограничена отсутствием инструмента достоверного выявления связи настоящего ухудшения состояния пациента с употреблением алкоголя или с другими причинами.

Цель – провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости биохимических показателей функции печени и их расчетных производных в качестве биомаркеров алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени.

Материал и методы. В обсервационное исследование включены 112 совершеннолетних мужчин с алкогольным циррозом печени. У пациентов оценивались тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд–Пью, уровень фосфатидилэтанола и биохимических показателей функции печени. Проанализирована связь употребления алкоголя с изменением показателей функции печени с определением их чувствительности и специфичности.

Результаты. У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд–Пью, употреблявших алкоголь, отмечались более высокие уровни альбумина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и более низкие значения креатинина, прямого и общего билирубина, мочевины и АЧТВ по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь ($p < 0,05$). У пациентов, употребляющих алкоголь, с циррозом печени класса С – более высокий уровень АЛТ по сравнению с воздерживающимися ($p < 0,05$). Оказались статистически значимыми отношения между фактом употребления по фосфатидилэтанола и отношением ГГТ пациентов к ГГТнорм., а также между отношением ГГТ к щелочной фосфатазе и степенью повышения ГГТ. Для оценки факта употребления алкоголя наибольшей чувствительностью обладает ГГТ > 65 МЕ/л (75,5 %), наибольшей специфичностью – показатель отношения ГГТ пациента к нормальному значению ГГТ > 2 (82,9 %).

Вывод. По сравнению с известными 100 %-й чувствительностью и более чем 92 %-й специфичностью фосфатидилэтанола как маркера алкоголя среди показателей функции печени и их производных наибольшей чувствительностью/специфичностью обладают ГГТ > 65 МЕ/л (соответственно 75,5 и 65 %) и ГГТнорм. > 2 (соответственно 37,7 и 82,9 %), что позволяет использовать совокупность данных параметров как показатель употребления алкоголя в рутинной практике.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, фосфатидилэтанол, биомаркеры алкоголя, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза.

Для цитирования: Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. Медицинский совет. 2022;16(7):76–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis

Karolina A. Ikonnikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2129-8542>, karolin.ikonnikova@yandex.ru

Nikolay N. Eroshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-8677-1946>, eroshchenko_n_n@staff.sechenov.ru

Vladimir N. Drozdov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, drozdov_v_n@staff.sechenov.ru Evgenia V. Shikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserbrova@mail.ru

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia
Introduction. The diagnosis of alcohol-related liver disease is limited by the lack of a tool to reliably identify whether the present deterioration in the patient's condition is due to alcohol consumption or other causes.

Purpose. to conduct a comparative assessment of the clinical and diagnostic significance of liver function biochemical

indicators (AST, ALT, GGT, ALP) and their calculated derivatives (AST/ALT, GGT/ALP, GGT/GGTn, ALP/ALPn) as markers of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis.

Material and methods. The observational study included 112 men over 18 years of age with alcohol-related liver cirrhosis. The patients were assessed the severity of liver cirrhosis according to the Child-Pugh scale, performed general and biochemical blood tests, coagulation test, assessment of the fact of alcohol consumption by the level of phosphatidylethanol. An analysis was made of the relationship between alcohol consumption and changes in laboratory parameters of liver function, with the determination of their sensitivity and specificity.

Results. Patients with Child-Pugh B cirrhosis who consumed alcohol on phosphatidylethanol had higher levels of plasma albumin, GGT, and lower values of creatinine, direct and total bilirubin, urea, and aPTT compared with patients who did not drink alcohol ($p < 0.05$). Alcohol-drinking patients with class C cirrhosis have higher ALT levels compared with abstinent patients with the same severity of cirrhosis ($p < 0.05$). The relationship between the fact of alcohol consumption, determined by the level of phosphatidylethanol, and the ratio of GGT of patients to the normal GGT value, as well as between the ratio of GGT to alkaline phosphatase and the degree of increase in GGT, turned out to be statistically significant. To assess the fact of alcohol consumption, the level of serum GGT > 65 IU/l (75.5 %) has the highest sensitivity, the highest specificity is the ratio of the patient's GGT to the normal value of GGT > 2 (82.9 %).

Conclusion. Compared with the known 100 % sensitivity and > 92 % specificity of Peth as an alcohol biomarker, among the biochemical indicators of liver function and their calculated derivatives, GGT > 65 IU/l have the greatest sensitivity or specificity (respectively, 75.5 % and 65 %) and GGTnorm. > 2 (37.7 % and 82.9 %, respectively), which makes it possible to use the totality of these parameters as an indicator of the continued impact on the patient of the main etiological factor of alcohol-related liver cirrhosis in the routine practice of most medical organizations of the Russian Federation.

Keywords: alcohol-associated liver cirrhosis, phosphatidylethanol, alcohol biomarkers, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase.

For citation: Ikonnikova K.A., Eroshchenko N.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu. Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>.

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

Введение

Употребление алкоголя занимает 7-е место среди факторов риска смертности и лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от последствий употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн чел.¹ По данным недавнего исследования Н. Rumgay et al. (2021), в 2020 г. во всем мире 741 300 (4,1 %) новых случаев рака были связаны с употреблением алкоголя. Среди злокачественных новообразований, связанных с алкоголем, наиболее часто встречался рак пищевода, печени и молочной железы. При этом наибольшее бремя связанных с алкоголем раковых заболеваний наблюдалось при чрезмерном (> 60 г этанола в день) употреблении алкоголя – 46,7 % [2]. Известно, что алкоголь является одним из этиологических факторов цирроза печени [3, 4]. Существует корреляция между риском развития цирроза и характером употребления алкоголя [5]. Так, риск развития цирроза печени выше у людей, которые употребляют > 30 г этанола в сутки, чем у тех,

кто употребляет < 30 г (2,2 и 0,08 % соответственно). Самый высокий риск развития цирроза печени наблюдается у людей, употребляющих более 120 г этанола в сутки (около 13,5 %) [6].

В настоящее время диагностика алкогольного поражения ограничена отсутствием инструмента, позволяющего достоверно выявить, связано ли настоящее ухудшение в состоянии пациента с употреблением алкоголя или другими причинами. Таким инструментом могут стать методы выявления факта и характера употребления алкоголя у пациента.

Непосредственное определение уровня этанола в крови, выдыхаемом воздухе или моче является высокоспецифичным и недорогим методом, но выведение этанола из крови происходит со скоростью, эквивалентной выведению 1 стандартной дозы (10 г этанола) в час. Таким образом, чувствительность этих тестов ограничена временем, прошедшим после прекращения употребления алкоголя, и они не позволяют судить о характере употребления [7, 8].

Применение опросного метода с помощью таких тестов, как AUDIT,

CAGE, ограничено, с одной стороны, временем, отведенным на прием пациента, с другой – откровенностью интервьюеров [9–11]. Некоторые пациенты могут преуменьшать количество выпитого: по данным исследования А.И. Павлова, только 26 % из 136 пациентов при первом общении с врачом сообщили о злоупотреблении [12].

Лабораторные показатели чрезмерного употребления алкоголя включают маркеры поражения печени, такие как трансаминазы: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), а также средний объем эритроцитов (MCV) и углеводдефицитный трансферрин (УДТ) [13]. Их содержание может изменяться не только из-за употребления алкоголя, но и вследствие других причин. Так, на уровень АЛТ и ГГТ может влиять возраст пациента: у пожилых могут уменьшаться значения АЛТ и увеличиваться ГГТ; мужчины имеют более высокий уровень ГГТ по сравнению с женщинами; уровень традиционных маркеров может изменяться при повреждениях печени лекарственно-

¹ World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. 472 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>.

го или вирусного происхождения. В связи с этим они обладают невысокой специфичностью для выявления факта и характера употребления алкоголя [14–17].

В современной практике все большее распространение находит определение прямых маркеров алкоголя, к которым относят этилглиукуронид (ЭГ), этилсульфат (ЭС), этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК) и фосфатидилэтанол (ФЭ). Обнаружение указанных соединений не свидетельствует о токсическом действии этанола на органы, что позволяет использовать их в качестве маркеров употребления алкоголя вне зависимости от тяжести поражения печени [16].

Наиболее часто в последние годы обсуждаются возможности и перспективы определения в крови ФЭ. Он образуется при участии фермента фосфолипазы D в клеточных мембранах только в присутствии этанола. Продукция ФЭ начинается при употреблении этанола и заканчивается в течение 8 ч после его прекращения. При злоупотреблении алкоголем ФЭ может обнаруживаться в крови до 2–3 нед. Для предупреждения ложно-положительных результатов в настоящее время показателем неслучайного (например, при использовании ополаскивателей для рта) употребления алкоголя принято пороговое значение в 20 нг/мл [18].

Цель работы – провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза (ЩФ)) и их расчетных производных (АСТ/АЛТ, ГГТ/ЩФ, ГГТ/ГГТ_{норм.}, ЩФ/ЩФ_{норм.}) в качестве маркеров продолжающегося употребления алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени.

Материалы и методы

Было проведено обсервационное исследование. Критериями включения были мужской пол, возраст старше 18 лет, наличие алкогольного цирроза печени в анамнезе, диагноз верифицировался согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени

по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени [3]. Критерии не включения в исследование: наличие признаков желудочно-кишечного кровотечения, наличие признаков асцита-перитонита, цирроз печени вирусной этиологии.

В исследование были включены больные, поступившие в многопрофильный стационар в Москве. В первый день госпитализации пациенты проходили клинико-диагностическое обследование. Производились оценка тяжести цирроза печени по шкале Чайлд–Пью, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма. Перед включением участники исследования подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе VITROS 5.1FS, коагулограмма изучалась на автоматическом анализаторе для исследования гемостаза Thrombolyzer XRM.

Для определения факта употребления алкоголя производился количественный анализ ФЭ (ФЭ 16–0:

18–1) методом ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией). Обработка результатов анализа образцов была проведена с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.1 и MultiQuant 3.0 (Sciex, Канада). Факт употребления алкоголя оценивался по значению ФЭ > 20 нг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc 18.11 для Windows XP и Vista. Объем выборки определяли на основании средних значений и среднеквадратичного отклонения уровня ГГТ в группах больных, употреблявших или не употреблявших алкоголь перед госпитализацией (ошибка 1-го типа альфа = 0,05, ошибка 2-го типа бета = 0,2), минимальное количество больных в группах сравнения – 17 чел. Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова–Смирнова, если $p < 0,05$, то гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 112)

Характеристика	Количество участников исследования	
	N	%
Возраст:		
≤ 30	5	4,46
31–50	54	48,22
51–70	48	42,86
≥ 71	5	4,46
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд–Пью:		
класс B	59	52,68
класс C	53	47,32
Варикозное расширение вен пищевода		
0-я ст.	86	76,79
I ст.	15	13,39
II ст.	11	9,82
Асцит:		
нет	28	25
транзиторный	46	41,07
рефрактерный	38	33,93
Печеночная энцефалопатия		
< 30	10	8,93
31–45	30	26,78
46–55	9	8,04
56–80	53	47,32
81–120	10	8,93

распределения значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (s) и (или) ошибки средней (m). Для оценки изучаемых лабораторных параметров использовался 95 %-й доверительный интервал. При сравнении разницы данных в группах использовали критерий Стьюдента. Разность распределения качественных признаков оценивали по значению χ^2 . Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам ROC-анализа, значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского

университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), выписка из протокола № 01-20 от 22.01.2020 г.

Результаты

Всего в исследуемую группу включено 112 мужчин с диагнозом «цирроз печени алкогольной этиологии». Средний возраст пациентов 50,5 года. Тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд–Пью соответствовала классу В у 59 чел. (52,68 %) и классу С у 53 чел. (47,32 %). Основной причиной госпитализации являлся транзиторный асцит (46 %). В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев мужского пола (средний возраст 52,2 года) с нормальными

показателями биохимического анализа крови, коагулограммы, не употребляющие алкоголь в течение последних 3 мес. по контролю ФЭ. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

В зависимости от результата количественного анализа на ФЭ и тяжести цирроза печени пациенты были разделены на группы: с уровнями ФЭ <20 нг/мл ($n = 56$) и ФЭ > 20 нг/мл ($n = 56$). Внутри каждой из групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести цирроза печени. Результаты приведены в табл. 2.

У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд–Пью, которые употребляли алкоголь (установлено

Таблица 2. Результаты лабораторных методов исследования

Показатель	Контрольная группа ($n = 25$)	Пациенты со значением ФЭ < 20 нг/мл				Пациенты со значением ФЭ > 20 нг/мл			
		класс цирроза В по Чайлд–Пью ($n = 26$)		класс цирроза С по Чайлд–Пью ($n = 30$)		класс цирроза В по Чайлд – Пью ($n = 38$)		класс цирроза С по Чайлд–Пью ($n = 18$)	
		M ± s	95% ДИ	M ± s	95% ДИ	M ± s	95% ДИ	M ± s	95% ДИ
Альбумин, г/л	42 ± 0,5	27,4 ± 5,9	25,0–29,8	24,6 ± 5,1	22,7–26,5	32,5 ± 4,8*	30,9–34,1	27,3 ± 3,9	25,4–29,2
Амилаза, МЕ/л	40 ± 19,3	60,1 ± 31,7	47,3–72,9	46,9 ± 27,3	36,7–57,1	56,6 ± 34,9	45,1–68,1	38,5 ± 18,2	29,5–47,6
УДТ, %	0	0,41 ± 0,18	0,34–0,48	0,37 ± 0,12	0,32–0,41	0,72 ± 0,37*	0,59–0,84	0,57 ± 0,382	0,38–0,76
Креатинин, мкмоль/л	63 ± 0,5	168,3 ± 127,4	116,8–219,8	114,6 ± 58,2	92,9–136,3	103,6 ± 30,7*	93,5–113,7	121,7 ± 49,5	97,1–146,3
Прямой билирубин, мкмоль/л	3 ± 1,5	80,0 ± 110,9	35,2–110,9	68,3 ± 84,9	36,6–100,0	31,9 ± 37,3*	19,6–44,2	47,7 ± 26,6	34,5–60,9
Общий билирубин, мкмоль/л	19 ± 1,23	104,1 ± 164,3	37,7–170,5	116,6 ± 105,9	77,1–156,1	47,1 ± 57,1*	28,3–65,9	73,1 ± 37,8	54,3–91,9
Мочевина, ммоль/л	5 ± 3,1	9,2 ± 6,0	6,8–11,6	7,9 ± 6,1	5,62–10,2	5,7 ± 5,7*	3,8–7,6	8,3 ± 4,4	6,11–10,5
АЛТ, ЕД/л	17 ± 4,3	152,6 ± 332,5	18,3–286,9	30,6 ± 18,9	23,5–37,7	46,6 ± 31,2	36,3–56,9	42,4 ± 20,6**	32,2–52,6
АСТ, ЕД/л	4 ± 1,75	159,7 ± 245,6	60,5–258,9	85,2 ± 58,2	63,5–106,9	90,9 ± 54,6	73,0–108,9	122,4 ± 66,6	86,3–152,5
АЧТВ, сек	30 ± 0,3	48,4 ± 11,1	43,9–52,9	44,9 ± 7,9	42,0–47,9	34,7 ± 5,8*	32,8–36,6	45,1 ± 15,9	37,2–53,0
ГГТ, ЕД/л	61 ± 12,98	126,5 ± 131,6	73,4–131,6	225,8 ± 445,2	59,6–392,0	338,4 ± 435,1*	195,4–481,4	208,3 ± 311,8	53,3–363,4
МНО	1 ± 0,2	1,66 ± 0,79	1,34–1,98	1,92 ± 0,48	1,74–2,1	1,44 ± 0,31	1,34–1,54	2,45 ± 1,5	1,7–3,2
Протромбин по Квику, %	85 ± 10,0	64,6 ± 21,2	65,04–73,2	50,3 ± 15,3	44,6–56,01	73,2 ± 16,8	67,7–78,7	47,1 ± 26,1	34,1–60,1
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	199 ± 45,6	259,0 ± 209,7	174,3–343,7	293,4 ± 194,3	220,9–366,0	277,7 ± 203,8	210,7–344,7	361,2 ± 167,3	278,0–444,4

*Достоверность разницы между больными циррозом печени класс В по Чайлд–Пью с отрицательным и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента; $p < 0,05$.

**Достоверность разницы между больными циррозом печени класс С по Чайлд–Пью с отрицательным и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента; $p < 0,05$.

на основании исследования ФЭ), отмечались более высокие значения альбумина по сравнению с пациентами, не употреблявшими алкоголь, с той же тяжестью цирроза печени, эта разница была статистически значима. Также у этих пациентов наблюдался статистически достоверно более низкий уровень креатинина, общего и прямого билирубина по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь, и статистически значимо более высокий уровень ГГТ. Наибольшая разница была в показателях ГГТ. Уровень УДТ был статистически значимо выше у пациентов со значением ФЭ > 20 нг/л у пациентов с тяжестью цирроза печени класса как В, так и С по Чайлд-Пью. Таким образом, несмотря на одинаковую тяжесть цирроза печени, определяемую по Чайлд-Пью, у пациентов, принимавших алкоголь, признаки нарушения функции печени были менее выраженными, чем у пациентов, не

Таблица 3. ROC-анализ связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени

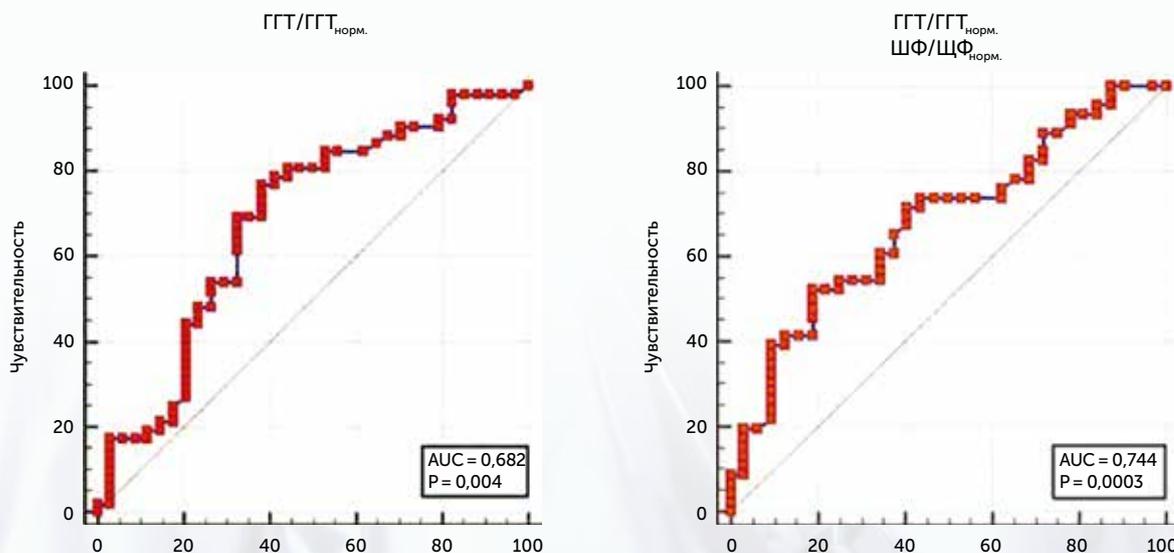
Переменная	AUC	95% ДИ	P
АЛТ	0,558	0,439–0,672	0,375
АСТ	0,505	0,395–0,614	0,941
АСТ/АЛТ	0,603	0,492–0,706	0,119
ГГТ	0,679	0,569–0,778	0,004
ГГТ/ГГТ _{норм.}	0,682	0,571–0,780	0,004
ЩФ	0,505	0,391–0,619	0,942
ЩФ/ЩФ _{норм.}	0,506	0,392–0,620	0,930
ГГТ/ЩФ	0,670	0,555–0,772	0,006
ГГТ/ГГТ _{норм.} ЩФ/ЩФ _{норм.}	0,744	0,610–0,851	0,0003

Примечание. P – достоверность корреляции.

принимавших алкоголь (подтверждено результатами анализа на ФЭ). У пациентов, употребляющих алкоголь по результатам теста на ФЭ, с циррозом печени класса С был более высокий уровень АЛТ по сравнению с воздерживающимися пациентами с той же тяжестью цирроза ($42,4 \pm 20,6$ и $30,6 \pm 18,9$ соответственно, $p < 0,05$).

Был проведен ROC-анализ для выявления связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ). Данные ROC-анализа приведены в табл. 3.

Были статистически значимы отношения между фактом употребления алкоголя, установленным на ос-



Примечание. Употребление алкоголя, определяемое по анализу на ФЭ, достоверно связано с такими показателями, как отношение ГГТ к нормальному значению ГГТ, а также с отношением ГГТ/ГГТ_{норм.} к ЩФ/ЩФ_{норм.}

Рисунок. ROC-зависимость отношения ГГТ/ГГТ_{норм.} и отношения ГГТ/ГГТ_{норм.} к ЩФ/ЩФ_{норм.} от употребления алкоголя

Таблица 4. Диагностическая значимость показателей функции печени для установления факта употребления алкоголя у пациентов с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительный предсказательный результат, %	Отрицательный предсказательный результат, %	Диагностическая точность, %
ГГТ > 65 МЕ/л	75,5	65	75	81,3	77,3
ГГТ/ГГТ норм (> 2)	37,7	82,9	79,6	42,8	70,4
ГГТ/ЩФ (> 0,6)	46,8	81,3	78,6	50,9	60,8
ГГТ/ГГТ _{норм.} ЩФ/ЩФ _{норм.} (> 2,7)	58,7	78,1	70,4	56,8	66,7

новании уровня ФЭ, и отношением активности ГТТ к его нормальному значению, а также между отношением ГТТ/ЩФ и степенью повышения ГТТ (отношение ГТТ к нормальному значению ГТТ). За нормальные значения уровня активности печеночных ферментов были приняты верхние границы референсных значений. Статистически значимые кривые AUC/ROC приведены на рис.

На основании проведенного анализа ROC-зависимости мы рассчитали чувствительность и специфичность данных показателей для диагностики поражения печени, связанного с приемом алкоголя (табл. 4).

Наибольшей чувствительностью обладает показатель ГТТ > 65 МЕ/л (75,5 %), специфичностью – отношение ГТТ пациента к нормальному значению ГТТ > 2 (82,9 %). Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеют показатели ГТТ > 65 МЕ/л и ГТТ/ГТТнорм. > 2.

Обсуждение

Характер употребления алкоголя в течение жизни рассматривается как самый главный предиктор развития алкогольного поражения печени. При продолжающемся употреблении эта патология может прогрессировать от стеатоза до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Установление характера употребления алкоголя и поощрение воздержания являются ключевыми факторами, влияющими на прогноз алкогольного поражения печени [3, 20]. С целью мотивации пациента на отказ от употребления спиртных напитков, а также для объективного определения факта приема алкоголя предложены его биомаркеры, чувствительность и специфичность которых у разных групп пациентов являются предметом дискуссий [21].

В настоящее время в клинической практике об употреблении алкоголя зачастую судят по таким маркерам, как АЛТ, АСТ и ГТТ. Эти маркеры обладают более низкой чувствительностью и специфичностью по сравнению с прямым маркером алкоголя – ФЭ.

В исследовании Н. Andresen-Streichert et al. с участием пациентов

с поражением печени ФЭ продемонстрированы высокая чувствительность (100 %) по определению недавнего употребления спиртных напитков (за предшествующую неделю) и специфичность более 92 % как для недавнего употребления, так и для более длительного алкогольного эксцесса [22]. У пациентов без поражения печени чувствительность и специфичность АЛТ составляют 32 и 92 % соответственно, АСТ – 68 и 80 %, ГТТ – 64 и 72 %. Кроме высокой чувствительности и специфичности, ФЭ позволяет оценить характер употребления алкоголя у пациента, что может иметь важное значение для формирования лечебной тактики [7]. Так, для интерпретации результатов теста на ФЭ используется следующая классификация [18]:

- ФЭ <20 нг/мл – абстиненция или легкое употребление алкоголя: в среднем менее 2 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю;
- ФЭ 20–200 нг/мл – значительное потребление: умеренный уровень употребления спиртных напитков, в среднем от 2 до 4 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю. Этот диапазон соответствует категории «Низкий риск» (мужчины до 40 г этанола в день; женщины до 20 г) и «Средний риск» (мужчины до 60 г в день; женщины 40 г) в классификации ВОЗ;
- ФЭ > 200 нг/мл – тяжелое потребление: чрезмерное употребление алкоголя, минимум 4 стандартных дозы в день несколько дней в неделю), что соответствует категории «Высокий риск» (мужчины 60–100 г в день; женщины – 41–60 г) и «Очень высокий риск» (мужчины > 101 г в день; женщины > 61 г) в классификации ВОЗ.

В нашем исследовании мы оценили диагностическую значимость используемых в клинической практике биохимических маркеров функции печени у пациентов с ранее установленным диагнозом «алкогольный цирроз печени», наибольшую диагностическую ценность имели показатели ГТТ > 65 МЕ/л и отношение ГТТ к нормальному значению > 2, но чув-

ствительность и специфичность этих показателей были ниже, чем у ФЭ, что ставит под сомнение возможность их рутинного использования в качестве надежного маркера факта употребления алкоголя.

Полученные нами данные перекликаются с таковыми других исследований. Так, в работе R. Iffland обнаружено, что значение ГТТ ≥ 70 Ед/л указывает на длительное злоупотребление алкоголем [23]. В другом исследовании с участием 6962 испытуемых сообщалось о среднем показателе сывороточной активности ГТТ 37,6 Ед/л у непьющих, 39,9 Ед/л у употребляющих по 1–150 г этанола в нед., 51,4 Ед/л – по 106–280 г в нед., 71,5 Ед/л – по 280–420 г в нед. [24].

Относительно низкую чувствительность и специфичность ГТТ для определения употребления алкоголя связывают с влиянием на активность этого маркера факторов, не связанных употреблением алкоголя, например, расовую принадлежность, индекс массы тела, употребление кофе, недостаточное питание, заболевания сердечно-сосудистой системы [25–30].

Выводы

Наше исследование показывает, что у пациентов с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя, исследование биохимических показателей функции печени для подтверждения факта приема алкоголя имеет свои ограничения. По сравнению с известными 100 %-й чувствительностью и более чем 92 %-й специфичностью ФЭ как маркера продолжающегося употребления алкоголя среди биохимических показателей функции печени и их расчетных производных наибольшей чувствительностью или специфичностью обладают ГТТ > 65 МЕ/л (соответственно 75,5 и 65 %) и ГТТнорм. > 2 (соответственно 37,7 и 82,9%), что позволяет использовать совокупность данных параметров в качестве признака сохраняющегося воздействия на больного основного этиологического фактора алкогольного цирроза печени в рутинной практике большинства медицинских организаций Российской Федерации.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2022;16(7):76–83

10.21518/2079-701X-2018-12-66-69

Современные аспекты лечения синдрома раздраженного кишечника



В.В. Цуканов, д.м.н., профессор, Ю.Л. Тонких, к.м.н., А.В. Васютин, к.м.н.
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр»
Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), Красноярск

Диагностический алгоритм СРК включает тщательный анализ симптомов в соответствии с требованиями консенсуса Римские критерии IV, применение лабораторных и инструментальных методов. Терапия СРК направлена прежде всего на купирование преобладающих клинических симптомов и регламентирована современными клиническими рекомендациями. Препарат тримебутин при сравнении с плацебо демонстрирует высокую эффективность для купирования болевого синдрома и регуляции моторики у пациентов с СРК.

Ключевые слова: СРК, диагностика, лечение, тримебутин.

V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin

Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute for Medical Problems in the North (RIMPIN), Krasnoyarsk

Modern aspects of the treatment of irritable bowel syndrome

The diagnostic algorithm of IBS includes a careful analysis of symptoms in accordance with the requirements of the Rome IV criteria consensus, the use of laboratory and instrumental methods. The IBS therapy is primarily aimed at arresting the prevailing clinical symptoms and is regulated by the modern clinical guidelines. Trimebutin demonstrates high efficacy in the management of pain syndrome and motor control in patients with IBS in comparison with placebo.

Keywords: IBS, diagnostics, treatment, Trimebutin.



Рисунок 1. Патогенез СРК: ось «головной мозг – кишечник»

Синдром раздраженного кишечника (СРК) в настоящее время является одной из наиболее значимых клинических проблем. Распространенность этой патологии является очень высокой и варьирует в различных странах на уровне 10–20 % [1]. Сложность ведения пациентов с СРК связана с гетерогенностью клинических проявлений, требующих дифференцированного подхода к лечению различных пациентов [2]. Это делает чрезвычайно актуальным изучение данной проблемы [3].

В настоящее время принято считать, что патогенез СРК является мультифакториальным [4]. Существуют теории, которые выдвигают на первый план нарушения желудочно-кишечной моторики, висцеральной гиперчувствительности [5], активацию иммунной системы, увеличение кишечной проницаемости [6] и биопсихосоциальные взаимодействия [7]. Предложены модели патогенеза СРК, которые выдвигают на роль первично-

го звена изменения в сфере центральной нервной системы (ЦНС) (рис. 1). Другой подход основан на первоначальном влиянии местных кишечных механизмов, которые обуславливают развитие патологии с последующим вовлечением в процесс ЦНС (рис. 2) [8].

Консенсус Римские критерии IV рекомендует для диагностики СРК выделять повторяющуюся абдоминальную боль, которая беспокоит пациента не реже 1 дня в неделю в течение последних трех месяцев, ассоциированную с двумя или более из следующих критериев:

- 1) связь с дефекацией,
- 2) ассоциация с изменениями частоты стула,
- 3) ассоциация с изменениями формы стула [9].

Для определения связи с изменениями формы стула консенсус Римские критерии IV рекомендует использовать Бристольскую шкалу (рис. 3).

В случае сочетания болевого синдрома с формой стула, характеризующейся формами 1 и 2, диагностируют СРК с преобладанием запора. При комбинации боли с формой стула типа 6 или 7 определяется СРК с преобладанием диареи. При неустойчивом характере стула диагностируется СРК смешанного типа.

Основной задачей диагностики СРК является дифференциация с органическими заболеваниями, к числу которых относят целиакию, воспалительные заболевания кишечника, новообразования. В первую очередь целесообразно определить наличие сигнальных признаков и симптомов, увеличивающих вероятность наличия органической патологии:

1. Возраст ≥ 50 лет, отсутствие предыдущего скрининга рака толстой кишки и наличие симптомов.
2. Недавнее изменение привычной функции кишечника.
3. Свидетельства открытого ЖКТ-кровотечения (мелена, или неизменная кровь в кале).
4. Ночные боль или стул.
5. Непреднамеренная потеря веса.
6. Семейная история колоректального рака или ВЗК.
7. Пальпируемая абдоминальная масса или лимфаденопатия.
8. Доказательства железодефицитной анемии при анализе крови.
9. Положительный тест на скрытую кровь в кале.

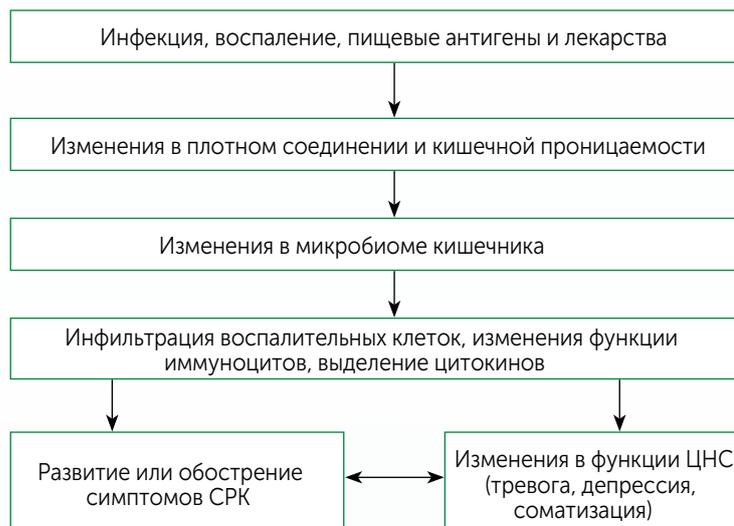


Рисунок 2. Патогенез СРК: ось «кишечник – головной мозг»

Тип 1	Отдельно твердые комки как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	

Рисунок 3. Бристольская шкала формы стула [19]

В настоящее время принято считать, что патогенез СРК является мультифакториальным. Существуют теории, которые выдвигают на первый план нарушения желудочно-кишечной моторики, висцеральной гиперчувствительности, активацию иммунной системы, увеличение кишечной проницаемости и биопсихосоциальные взаимодействия.

Для дифференциальной диагностики предполагается использовать лабораторные и инструментальные методы обследования. Алгоритм диагностики СРК показан на рисунке 4 [10].

Терапия СРК является сложной задачей, обусловленной гетерогенностью клинических проявлений. В этой связи универсальной терапии СРК не существует. Лечение СРК должно быть направлено на ликвидацию ведущих клинических симптомов [3, 8]. Все пациенты нуждаются в образовательных мероприятиях, направленных на коррекцию образа жизни и состояния питания. В настоящее время модификации диеты у пациентов с СРК придается очень большое значение. Особенное внимание целесообразно уделять контролю потребления алкоголя, жира, специй, газ-продуцирующих продуктов, молочных продуктов и клетчатки [11, 12].

Консенсус Римские критерии IV выделил группы препаратов, которые желательно применять для лечения различных типов СРК (табл.) [9]. С небольшими модификациями подход Римских критериев IV поддерживается в ряде клинических обзоров [3, 8, 13]. С учетом того, что болевой синдром является кардинальным проявлением СРК, особенное внимание уделяется спазмолитикам как наиболее эффективной группе препаратов для купирования боли. Большое значение для обоснования применения спазмолитиков для лечения СРК имеет Кокрейновский метаанализ, опубликованный в 2013 г. Авторы отобрали 29 исследований, включавших 2 333 пациента. Применение спазмолитиков позволило добиться улучшения в проявлении абдоминальной боли у 58 % пациентов, тогда как в группе плацебо этот показатель составлял 46 % ($p < 0,001$). При общей оценке симптомов (global assessment) улучшение при применении спазмолитиков было достигнуто у 57 % пациентов, а при назначении плацебо – у 39 % больных ($p < 0,0001$) [14].

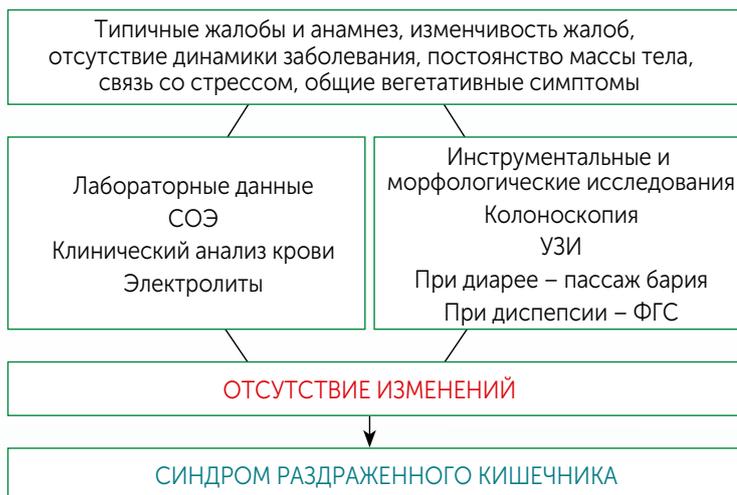


Рисунок 4. Алгоритм для проведения диагностики СРК [10]

Таблица. Лечение СРК в зависимости от доминирующего симптома [9]

Абдоминальная боль	Запор	Диарея
Гладкомышечные спазмолитики	Диета	Диета
Трициклические антидепрессанты	Псиллиум	Антибиотики
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Полиэтиленгликоль	Пробиотики
Активаторы хлоридных каналов	5-НТ4-агонисты	Секвестранты желчных солей
5-НТ3-антагонисты	Активаторы хлоридных каналов	Опиоидные агонисты
	Агонисты гуанилатциклазы С	5-НТ3-антагонисты
		Смешанные опиоидные агонисты/ антагонисты

С небольшими модификациями подход Римских критериев IV поддерживается о ряде клинических обзоров. С учетом того, что болевой синдром является кардинальным проявлением СРК, особенное внимание уделяется спазмолитикам как наиболее эффективной группе препаратов для купирования боли.

Одним из наиболее эффективных спазмолитиков, используемых для купирования боли при СРК, является тримебутин. Тримебутин является агонистом периферических опиоидных рецепторов μ , κ и δ . Опиоидные рецепторы входят в состав энтеральной нервной системы, которая регулирует моторику и висцеральную чувствительность желудочно-кишечного тракта. В этой связи тримебутин

не только снимает боль за счет влияния на спазм, но и регулирует моторику и действует на висцеральную чувствительность кишечника (рис. 5). Кокрейновский метаанализ продемонстрировал не только эффективность спазмолитиков для лечения СРК, но также показал статистически значимый эффект назначения тримебутина при лечении абдоминальной боли у пациентов с СРК [9]. Клиническая эффективность тримебутина у пациентов с СРК подтверждена в ряде современных исследований [15, 16]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации подчеркивают целесообразность применения тримебутина для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК, необходимость его назначения при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК и безопасность препарата при длительном применении [17].

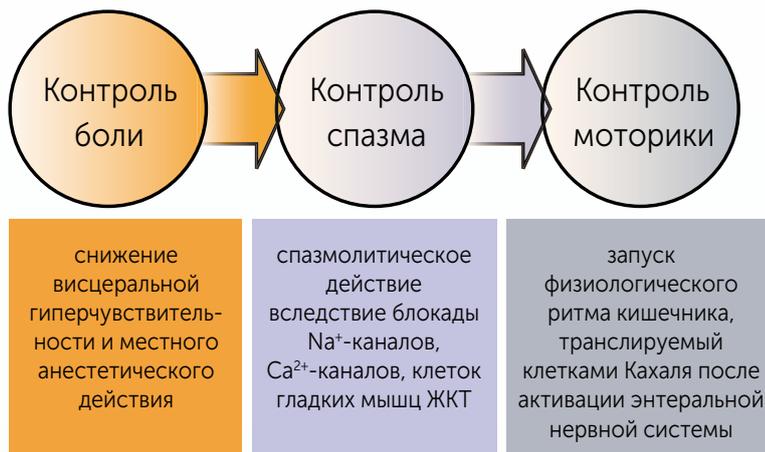


Рисунок 5. Фармакологическое действие тримебутина

Кокрейновский метаанализ продемонстрировал не только эффективность спазмолитиков для лечения СРК, но также показал статистически значимый эффект назначения тримебутина при лечении абдоминальной боли у пациентов с СРК.

Тримебутин активно применяется в России, используется в практической медицине в Корее, Греции, Испании, Канаде, Колумбии. Официальные показания к его применению: моторные расстройства при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсические расстрой-

ства при гастродуоденальных заболеваниях, СРК.

Заключение

Выполненный обзор позволяет сделать заключение, что СРК является одной из наиболее актуальных и сложных клинических проблем в настоящее время. Диагностический алгоритм СРК включает тщательный анализ симптомов в соответствии с требованиями консенсуса Римские критерии IV, применение лабораторных и инструментальных методов. Терапия СРК направлена прежде всего на купирование преобладающих клинических симптомов и регламентирована современными клиническими рекомендациями. Препарат тримебутин при сравнении с плацебо демонстрирует высокую эффективность для купирования болевого синдрома и регуляции моторики у пациентов с СРК.

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

Список литературы:

1. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*, 2017, 66(6): 1075-1082.
2. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12144-12160.
3. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(6): 773-788.
4. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(1): 72-78.
5. Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 407-411.
6. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(7): G775-G785.
7. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(2): 131-139.
8. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2566-2578.
9. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.
10. Chang FY. Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multi-disciplinary treatments. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2499-2514.
11. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*, 2016, 55(3): 897-906.
12. Lacy BE. The Science, Evidence, and Practice of Dietary Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(11): 1899-1906.
13. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 112-122.
14. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 10(8): CD003460.
15. Kang SH, Jeon YT, Koo JS, Koo YS, Kim KO, Kim YS et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol*, 2013, 62(5): 278-287.
16. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(1): 90-93.
17. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.*, 2017, 27(5): 76-93./Ivashkin VT, Shelygin YuA., Baranskaya EK, Belousova EA, Beniashvili AG, Vasilyev SV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol*, 2017, 27 (5): 76-93.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 12, 2018

Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд



Профессор А.И. Долгушина¹, А.О. Хихлова^{1,2}, д.м.н. Е.Р. Олевская^{1,2}, О.В. Науменко²
¹ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

²ГБУЗ «ЧОКБ», Челябинск

Гетеротопия слизистой оболочки желудка (СОЖ) в проксимальном отделе пищевода, представляющая собой участки эктопической слизистой, характерной для желудка, по данным аутопсии диагностируется значительно чаще, чем визуализируется эндоскопически, и нередко сопровождается клинической симптоматикой. Обзор посвящен вопросам этиологии и патогенеза гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода, анализу распространенности патологии и клинических проявлений. Представлена современная клиничко-патологическая классификация, включающая пять отдельных групп на основе клинических, эндоскопических и гистологических характеристик гетеротопии СОЖ в пищеводе. Рассмотрены данные литературы о связи гетеротопии СОЖ в верхнем отделе пищевода с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, пищеводом Барретта, а также о ее неопластическом потенциале. Особое внимание уделено вопросам диагностики гетеротопии СОЖ в пищеводе, основанной на прицельном осмотре шейного отдела пищевода с использованием современных возможностей эндоскопической аппаратуры. В статье представлены принципы медикаментозной терапии и эндоскопического лечения симптомных пациентов с гетеротопией СОЖ в проксимальном отделе пищевода. Обзор демонстрирует важность осведомленности клиницистов о данной патологии и мультидисциплинарного подхода к ведению данных пациентов.

Ключевые слова: гетеротопия, слизистая оболочка желудка, верхняя треть пищевода, inlet patch, эзофагогастро-дуоденоскопия, радиочастотная абляция.

Для цитирования: Долгушина А.И., Хихлова А.О., Олевская Е.Р., Науменко О.В. Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд. РМЖ. 2021;6:87–92.

Heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: historical aspect and modern view

A.I. Dolgushina¹, A.O. Khikhlova^{1,2}, E.R. Olevskaya^{1,2}, O.V. Naumenko²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

According to the autopsy data, heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus (or inlet patch), which is an area of ectopic mucosa (characteristic of the stomach), is diagnosed more commonly than it is visualized endoscopically, and also is accompanied by clinical symptoms. The article is devoted to the etiology and pathogenesis of the inlet patch, as well as to the analysis concerning the prevalence of pathology and clinical manifestations. The article also presents modern clinical and pathological classification, which includes five individual groups based on the clinical, endoscopic and histological characteristics of the inlet patch. The literature data on the association of inlet patch in the upper esophagus with functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT), Barrett's esophagus, as well as its neoplastic transformation are considered. Special attention is paid to the diagnosis of the inlet patch based on a targeted examination of the cervical esophagus using modern endoscopic equipment. The article presents the principles of drug therapy and endoscopic treatment of symptomatic patients with the inlet patch. The review demonstrates the importance of clinicians' awareness of this pathology and a multidisciplinary approach to patient management.

Keywords: heterotopia, gastric mucosa, upper third of the esophagus, inlet patch, esophagogastroduodenoscopy, radiofrequency ablation.

For citation: Dolgushina A.I., Khikhlova A.O., Olevskaya E.R., Naumenko O.V. Heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: historical aspect and modern view. RMJ. 2021;6:87–92 (in Russ.).

Введение

Гетеротопия, т.е. атипичная локализация, слизистой оболочки желудка (СОЖ) может встречаться в любом отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая прямую кишку и желчный пузырь. Гетеротопия СОЖ в верхние отделы пище-

вода, которая в англоязычной литературе известна под термином «inlet patch», представляет собой островок эктопической слизистой, характерной для желудка, в проксимальном отделе пищевода на уровне верхнего пищеводного сфинктера или дистальнее на несколько сантиметров

(рис. 1, 2) [1]. В редких случаях локусы гетеротопии встречаются во всех отделах пищевода [2, 3].

Впервые случай обнаружения в верхнем отделе пищевода желез, содержащих париетальные клетки, описан в 1805 г. патологом Schmidt [1]. Благодаря развитию эндоскопи-

ческих технологий представление о данной проблеме в настоящее время значительно расширено, однако многие вопросы до сих пор остаются малоизученными. В частности, исследователи значительно расходятся во мнениях о частоте «inlet patch». Так, по данным аутопсий гетеротопия СОЖ в проксимальном отделе пищевода встречается в 0,7–70 % случаев [1], по данным эндоскопического исследования частота также колеблется в широких пределах и составляет от 0,1 % до 14,5 % [4–6].

Сведения об особенностях развития эзофагеальной гетеротопии СОЖ в зависимости от возраста и пола неоднозначны. Н. Takeji et al. [1] считают, что с возрастом поражение может регрессировать, и отмечают его большую частоту у лиц мужского пола. Работы других исследователей не демонстрируют существенных возрастно-гендерных различий [7].

Патогенез и патоморфология

Патогенез гетеротопии СОЖ в верхнюю треть пищевода неизвестен. Предложено три гипотезы развития данной патологии. Большинство авторов придерживаются мнения о врожденном происхождении «inlet patch» [8, 9]. На 11-й неделе эмбриогенеза цилиндрический эпителий замещается многослойным плоским, распространяясь в дистальном и проксимальном направлениях со средней части пищевода, при этом проксималь-

ный участок пищевода подвергается трансформации последним [8]. Данную теорию подтверждают следующие факты: во-первых, при иммуногистохимическом анализе показано, что в локусах гетеротопии имеются клетки, характерные для СОЖ эмбриона [8, 10]; во-вторых, распространенность гетеротопии СОЖ в верхнюю треть пищевода не увеличивается с возрастом, а, по некоторым данным, чаще встречается у детей [8].

Другая теория предполагает приобретенный характер метапластической трансформации плоскоклеточного эпителия вследствие хронического кислотного воздействия при гастроэзофагеальном рефлюксе, аналогично развитию пищевода Барретта [11].

В качестве еще одного варианта происхождения гетеротопии СОЖ рассматривается разрыв ретенционных кист желез эпителия проксимального отдела пищевода (рис. 3, 4) [12].

Чаще всего эпителий в эктопированном локусе соответствует фундальному и кардиальному гистологическому типам, реже — антральному (рис. 5). В исследовании U. Peitz et al. [6] было отмечено, что кардиальный тип эпителия характерен для небольших гетеротопий, в то время как фундальный тип чаще встречается в гетеротопиях крупного размера. Существенным является то, что «inlet patch» при наличии париетальных клеток может про-

дуцировать некоторое количество кислоты (рис. 6) [13]. Следует отметить, что анатомическая близость к слизистой оболочке гортани и ее высокая чувствительность к кислотному повреждению, даже при слабокислой секреции, могут приводить к появлению симптомов. Кроме того, как было показано, продукция слизи даже в отсутствие кислоты индуцирует ларингофарингеальные симптомы [14]. Гиперацидность также может индуцировать хроническое воспаление и ulcerацию слизистой пищевода, расположенной вокруг участка эктопированной СОЖ, и являться редкой причиной развития стриктур. Морфологически «inlet patch» часто ассоциирован с воспалительной инфильтрацией гранулоцитами и плазматическими клетками. Другие гистологические изменения включают атрофию, метаплазию, дисплазию и аденокарциному [8]. В 2004 г. В.Н. von Rahden была предложена классификация, позволившая структурировать морфологические и клинические проявления гетеротопии СОЖ (табл. 1) [2].

Участки гетеротопии могут быть колонизированы *Helicobacter pylori* (Hр) [4]. Распространенность хеликобактериоза в очагах эктопированной в пищевод СОЖ достигает 82 % [11]. Показатели инфицированности, вероятно, коррелируют с распространенностью инфекции Hр в общей популяции. Хотя роль Hр в данной ситуации остается неясной,



Рисунок 1. Очаг гетеротопии СОЖ небольших размеров в проксимальном отделе пищевода

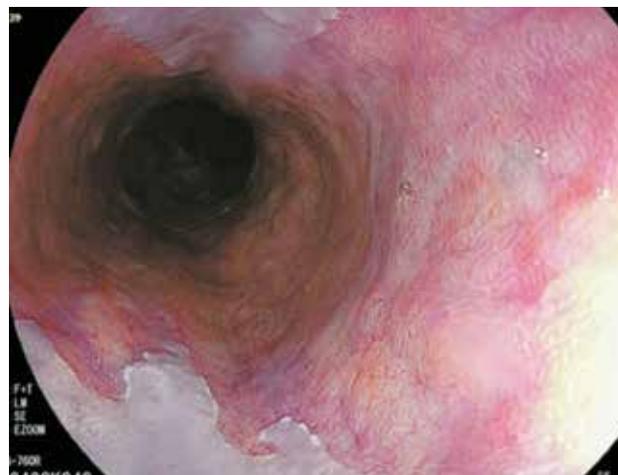


Рисунок 2. Циркулярный очаг гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода: осмотр в узком спектре (LCI)

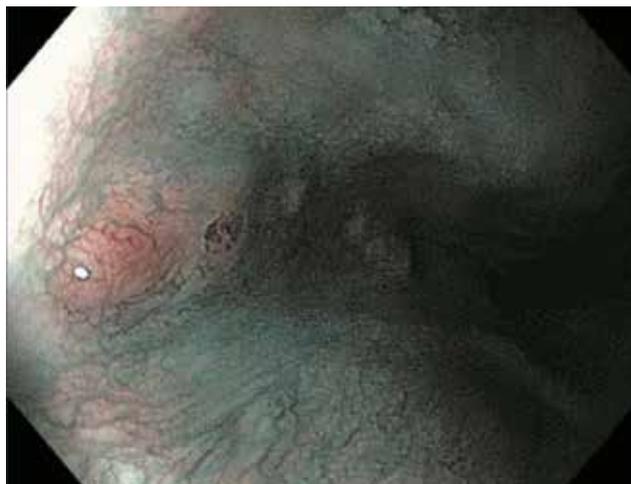


Рисунок 3. Мелкий очаг гетеротопии СОЖ, окруженный ретенционными кистами, в проксимальном отделе пищевода (осмотр в узком спектре NBI)

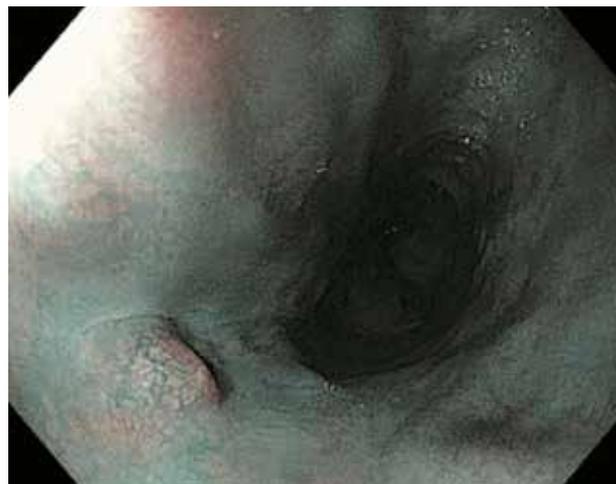


Рисунок 4. Ретенционная киста желудочных желез в проксимальном отделе пищевода (осмотр в узком спектре NBI)

можно предположить, что он может вызывать изменения, подобные тем, которые наблюдаются в желудке: атрофию, метаплазию, дисплазию и карциному [8].

Диагностика

Основным методом диагностики гетеротопии СОЖ в верхнюю треть пищевода является эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией. К сожалению, очаги гетеротопии часто пропускаются во время эндоскопии, поскольку проксимальный отдел пищевода или игнорируется, или осматривается бегло [15]. Вероятно, этот факт и объясняет значительное различие данных о распространенности, полученных на основании аутопсии и эндоскопических исследований. При ЭГДС участки СОЖ в проксимальном отделе пищевода визуализируются как округлые или овальные пятна лососевого цвета, бархатистого вида, чаще одиночные, реже встречаются парные и множественные. Поверхность может быть гладкой или зернистой, плоской или слегка приподнятой. Нечасто эктопированная СОЖ представляет собой участок депрессии слизистой оболочки. Большинство «inlet patch» расположены на боковых стенках, как правило, на несколько сантиметров дистальнее верхнего пищеводного сфинктера (на уровне 16–21 см от резцов). Размеры могут варьировать от микроскопических до 3–5 см (см. рис. 1, 2).

Таблица 1. Клинико-патологическая классификация гетеротопии СОЖ в пищевод [2]

Категория	Описание	Симптомы/находки
I	Бессимптомная	Отсутствуют
II	Симптомная без морфологических изменений	Симптомы ларингофарингеального рефлюкса: кашель, «ком» в горле, першение, осиплость, дискомфорт в горле
III	Симптомная с осложнениями	Стриктуры, свищи, кровотечение
IV	Интраэпителиальная дисплазия (низкая и высокая)	Неспецифичны
V	Инвазивная аденокарцинома: а) макроскопически визуализируемый очаг гетеротопии; б) микроскопический локус гетеротопии	От отсутствия симптомов до дисфагии

Ряд исследований показывает, что эндоскопия с узкоспектральной визуализацией (NBI) увеличивает частоту обнаружения гетеротопии примерно в 3 раза по сравнению со стандартной эндоскопией белого света (рис. 7) [11, 16]. В исследовании C.L. Cheng et al. [17], включавшем 99 пациентов с гетеротопией СОЖ в верхней трети пищевода, мелкие очаги гетеротопии у 54 % обследуемых при использовании узкого спектра выявлены против 17 %, обнаруженных в белом свете. Эти результаты позволяют уверенно ре-

комендовать использование виртуальной хромоэндоскопии для диагностики «inlet patch» [16].

S. Blanco et al. [15] предложили использовать частоту выявления участков гетеротопии в проксимальной части пищевода как критерий качества выполнения эндоскопии верхних отделов ЖКТ по аналогии с критерием adenoma detection rate (ADR) при колоноскопии.

Клинические проявления

Клинические проявления у пациентов с эзофагеальной гетерото-

пией СОЖ в большинстве случаев отсутствуют. Появление симптомов обусловлено ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) или осложнениями, связанными с «inlet patch» (перфорации, стриктуры, свищи, а также неопластическая трансформация).

Наибольшую сложность для диагностики вызывают пациенты с симптомами, обусловленными ЛФР: дисфагия, одинофагия, регургитация, охриплость голоса, дискомфорт в горле, першение, жжение, хронический кашель, ощущение «кома» в горле [18]. По данным V. Chong et al. [8], клинические проявления присутствуют у 73,1 % пациентов с «inlet patch», доминируют жалобы на боль в горле, охриплость и изжогу. В работах J.S. Baudet et al. [19] и O.K. Roузazoglu et al. [20] при наличии гетеротопии СОЖ у пациентов чаще встречается дисфагия, по данным U. Weickert et al. [21] — рецидивирующая охриплость, дисфагия и изжога. В большом исследовании W.L. Neumann et al. [22], включавшем ретроспективный анализ 487 229 пациентов, подвергшихся эндоскопии, показано, что дисфагия, одинофагия, респираторные симптомы и ощущение «кома» являются наиболее частыми симптомами [22]. В литературе отмечена ассоциация гетеротопии СОЖ в верхние отделы пищевода с хроническими отитами и синуситами, бронхиальной астмой

[8]. T. Talih et al. [23] предположили, что гетеротопия СОЖ в верхней трети пищевода могла явиться причиной загрудинных болей у пациента, имитирующих приступ нестабильной стенокардии, нуждающейся в проведении коронарной ангиографии. Большинство исследователей указывают на необходимость дальнейших исследований для изучения потенциальной связи клинических симптомов как с локализацией и/или размерами «inlet patch», так и с морфологическими особенностями гетеротопированной слизистой оболочки [8, 10, 24].

Гетеротопия СОЖ и функциональные расстройства ЖКТ

В настоящее время нет четкой позиции, касающейся характера связи пищеводной гетеротопии СОЖ и функциональных расстройств ЖКТ, прежде всего, функциональной диспепсии и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Требуется уточнения, насколько наблюдаемые симптомы могут быть обусловлены наличием «inlet patch» или отнесены к проявлениям функциональных расстройств. Тем не менее у определенных категорий пациентов информирование о присутствии гетеротопии СОЖ может помочь успокоить их и уменьшить тяжесть симптомов.

В качестве одного из возможных патогенетических механизмов появ-

ления симптомов рассматривается альтерация гетеротопической СОЖ колонизировавшим ее Нр [10]. Кроме того, имеются данные о нарушении моторики пищевода у пациентов с «inlet patch» [13].

Один из наиболее интересных симптомов — ощущение «кома» в горле (globus sensation), которое встречается у пациентов с «inlet patch» с частотой 1,6–23,1 % и более распространено у женщин [10]. Такие больные могут длительно лечиться у психиатров, так как широко известно, что globus sensation считается психогенной проблемой [25]. Ощущение «кома» в горле может возникать из-за повышения давления в верхнем пищеводном сфинктере (ВПС) за счет раздражающего действия «inlet patch» или вследствие рефлекторного сокращения ВПС благодаря дыхательному защитному механизму, вероятно, связанному с рефлюксом. При этом причиной симптомов может быть не только выработка кислоты клетками «inlet patch», но и секреция муцина [14]. Данный факт подтверждается наличием симптомов у пациентов с кардиальным типом гетеротопированной СОЖ и отсутствием эффекта от ингибиторов протонной помпы (ИПП) у некоторых больных. Значимость симптомов ЛФР признана клиницистами и привела к изменению Римских критериев IV функциональных гастроинтести-

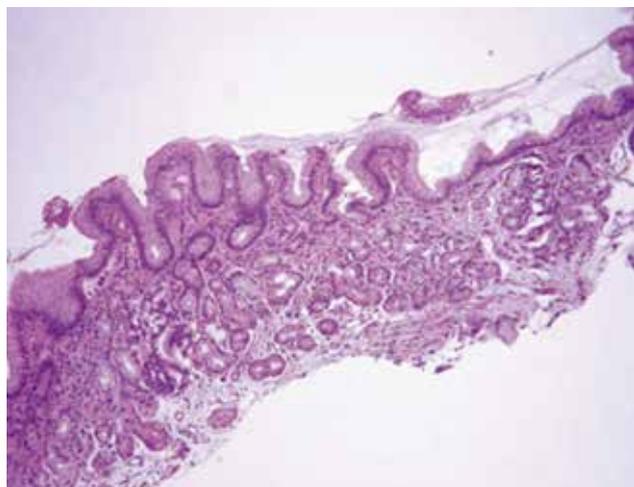


Рисунок 5. Гетеротопированная слизистая оболочка желудочного типа с покровно-ямочным эпителием на поверхности, с фундальными и антральными железами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

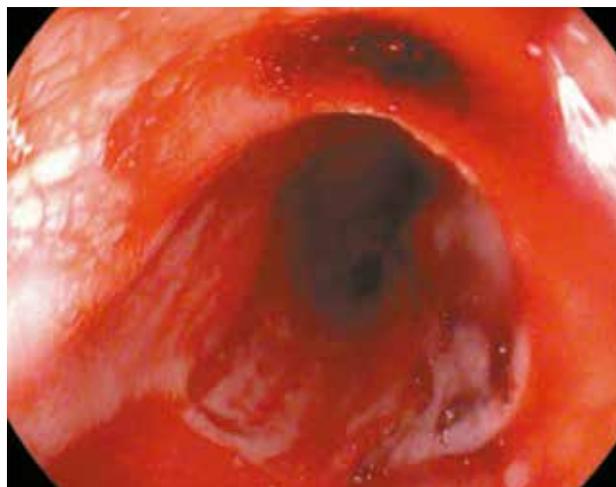


Рисунок 6. Кислотопродуцирующая зона в очаге гетеротопии слизистой желудка в проксимальном отделе пищевода, выявленная при хромокопии 0,2 % раствором конго красного

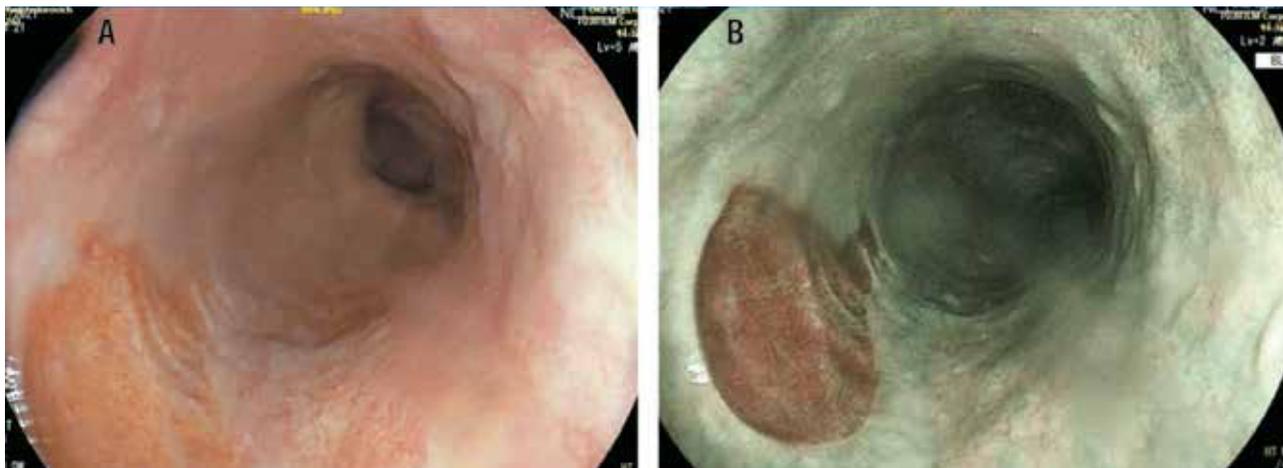


Рисунок 7. Гетеротопия СОЖ в проксимальном отделе пищевода: осмотр в белом свете (А) и улучшение визуализации при осмотре в узком спектре (В)

нальных расстройств. В дифференциально-диагностический перечень состояний, сопровождающихся ощущением «кома» в горле, внесен «inlet patch» [26].

Гетеротопия СОЖ и пищевод Барретта

Одной из тем для дискуссий является ассоциация эзофагеальной гетеротопии СОЖ с пищеводом Барретта. Ряд исследований демонстрирует отсутствие связи, другие авторы констатируют ее наличие [6, 22]. В. Avidan et al. [1] в исследовании «случай — контроль» (53 пациента с «inlet patch» и 4882 — с отсутствием гетеротопии) показали, что пищевод Барретта в 4 раза чаще встречался у пациентов с гетеротопией СОЖ (34 % против 9 %).

Гетеротопия СОЖ и аденокарцинома пищевода

Наиболее серьезным вопросом является изучение связи гетеротопии СОЖ с аденокарциномой пищевода. В систематическом обзоре литературы, выполненном в 2017 г. М. Orosey et al. [27], описано всего 43 случая аденокарциномы в проксимальном отделе пищевода, возникшей в локусе желудочной гетеротопии, подавляющее большинство пациентов были мужского пола. Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 11,3$ года. Другие авторы также демонстрируют низкую частоту неоплазий в «inlet patch» — 0–1,56 % [28]. На основании этих данных в 2017 г. Британское обще-

ство гастроэнтерологов и Ассоциация верхней гастроинтестинальной хирургии Великобритании и Ирландии заключили, что «inlet patch» не требует динамического наблюдения и рутинной биопсии [29]. Большинство исследований показывает, что риск злокачественной трансформации гетеротопированной СОЖ в пищевод не зависит от возраста, расы, массы тела и употребления алкоголя, существенное значение имеет курение (23,7 пачка/лет против 16,3 пачка/лет, $p = 0,006$) [30]. В 2019 г. французские исследователи [31] сообщили, что среди пациентов с выявленной мутацией гена CDH1, ассоциированного с высоким риском развития наследственного рака желудка диффузного типа, «inlet patch» обнаружен и морфологически верифицирован у 50 %. Однако в этой группе пациентов не зафиксировано ни одного случая рака пищевода на фоне «inlet patch» [31]. Вслед за этой публикацией Р. Leclercq et al. [24] предположили, что островок цилиндрического эпителия в верхней трети пищевода представляет собой потенциальную опасность в отношении развития аденокарциномы у пациентов — носителей мутации гена CDH1, в том числе подвергшихся профилактической гастрэктомии, что обуславливает необходимость прицельного эндоскопического осмотра с забором гистологического материала ectopированной СОЖ в проксимальном отделе пищевода [24].

Лечение

Единого подхода к терапии пациентов с пищевой гетеротопией СОЖ не разработано. Практически все авторы склоняются к мнению, что бессимптомная желудочная гетеротопия пищевода не требует лечения [1]. При наличии жалоб показана кислотосупрессивная терапия ИПП для купирования симптомов, обусловленных секрецией кислоты. Длительность назначения ИПП четко не определена, но считается оправданной тактика, применяемая при лечении ГЭРБ: терапия «step-down» или «step-up» в течение 4–8 нед., с последующим назначением ИПП по требованию. Если, несмотря на высокую дозу ИПП, есть рецидивы, добавление антагонистов H-рецепторов вечером может предотвратить ночной кислотный прорыв. Интересно, что одно исследование показало уменьшение размеров локуса гетеротопии после курса ИПП [11].

Неэффективность консервативных мер является показанием к полному эндоскопическому либо хирургическому удалению очагов гетеротопии, причем эндоскопические абляционные методы являются предпочтительными.

В последние годы появилось несколько публикаций об использовании радиочастотной абляции (РЧА) для лечения гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода [32]. В 2015 г. R.H. Cartabuke сообщил об успешном выполнении эндоскопической мукозальной резекции

участка высокой дисплазии в «inlet patch» в сочетании с РЧА всей области гетеротопии, локализованной на расстоянии от 19 до 22 см от резцов и охватывающей 75 % окружности пищевода. Последующее обследование через 6 мес. показало полную эрадикацию участка гетеротопии [18].

A. Meining et al. [33] изучили влияние аргоно-плазменной коагуляции (АПК) (мощность коагуляции составила 60 Вт, скорость потока аргона — 2 л/мин) на купирование симптомов у 10 пациентов с наличием гетеротопированной СОЖ и жалобами на чувство «кома» в горле и/или боль в горле. Авторы отметили существенное улучшение самочувствия больных, практически полное исчезновение указанных симптомов через 8 нед. после проведенной терапии [33]. В проспективном рандомизированном исследовании пациентов с аналогичными жалобами M. Vajbouj et al. [14] продемонстрировали, что у 82 % пациентов, которым выполнили АПК, значительно уменьшился дискомфорт в горле, а у 90 % эндоскопически зафиксировано полное исчезновение участков гетеротопии по сравнению с отсутствием таковых у пациентов группы контроля [14].

На следующем этапе исследования по истечении 27 мес. наблюдения АПК оценена как успешная у 74 % пациентов [34]. В метаанализе 6 исследований по применению АПК у симптомных пациентов с гетеротопией СОЖ в верхнюю треть пищевода ответ на терапию был зафиксирован более чем у 80 % пациентов. Медиана времени наблюдения в этих исследованиях составляла от 1 мес. до 36 мес. [14].

При наличии осложнений, таких как стриктуры и фиброз, показана биопсия для исключения малигнизации и проведение дилатации. Y. Shimamura et al. [35] продемонстрировали случай успешной баллонной дилатации стриктуры проксимального отдела пищевода, обусловленной наличием циркулярного «inlet patch» протяженностью 3 см у пациента 67 лет с дисфагией.

Наличие дисплазии и рака в локусе гетеротопии требует выполнения алгоритмов, принятых в онкологии, предусматривающих сочетание хирургического вмешательства с химиолучевой терапией.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки была описана в 1 случае дисплазии высокой степени [18] и у 6 пациентов с ранней фор-

мой аденокарциномы пищевода [36]. У двух из этих пациентов не было никаких признаков заболевания в течение 12 мес. и 31 мес. наблюдения соответственно.

Заключение

Клиническое значение гетеротопии СОЖ в верхние отделы пищевода является недостаточно изученным. Совершенствование эндоскопического исследования, прицельный осмотр проксимальной части пищевода позволяют уточнить частоту эзофагеального «inlet patch». Имеющиеся данные указывают на связь пищеводной гетеротопии СОЖ с симптомами ЛФР, данные о связи «inlet patch» с функциональными расстройствами ЖКТ и пищеводом Барретта противоречивы. В настоящее время развиваются подходы к терапии пациентов с пищеводной гетеротопией СОЖ, включая широкий спектр современных эндоскопических методик. Привлечение внимания клиницистов к этой проблеме и проведение дальнейших исследований могут послужить основой для совершенствования лечебно-диагностических подходов к гетеротопии СОЖ в верхние отделы пищевода.

Список литературы:

1. Rusu R., Ishaq S., Wong T. et al. Cervical inlet patch: new insights into diagnosis and endoscopic therapy. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(3):214–220. DOI: 10.1136/flgastro-2017-100855.
2. Lupu V.V., Ignat A., Paduraru G. et al. Heterotopic Gastric Mucosa in the Distal Part of Esophagus in a Teenager: Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42): e1722. DOI: 10.1097/MD.0000000000001722.
3. Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Клиническое наблюдение пациентки с множественными эрозиями пищевода и очагами кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии в верхне-, средне- и нижнегрудном отделах пищевода, обсемененными *H. pylori*, в сочетании с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(1):64–69. [Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. A case report of a patient with multiple erosions of the esophagus and multiple acid-producing gastric heterotopia in the upper, middle and lower esophagus, contaminated by *H. pylori* in combination with chronic *H. pylori*-associated gastritis. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(1):64–69 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-64-69.
4. Alagozlu H., Simsek Z., Unal S. et al. Is there an association between *Helicobacter pylori* in the inlet patch and globus sensation? *World J Gastroenterol* 2010;16:42–47. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.42.
5. López-Colombo A., Jiménez-Toxqui M., Gogearcochea-Guillén P.D. et al. Prevalence of esophageal inlet patch and clinical characteristics of the patients. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(4):442–448. DOI: 10.1016/j.rgm.2018.07.003.
6. Peitz U., Vieth M., Evert M. et al. The prevalence of gastric heterotopia of the proximal esophagus is underestimated, but preneoplasia is rare — correlation with Barrett's esophagus. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:87. DOI: 10.1186/s12876-017-0644-3.
7. Fang Y., Chen L., Chen D.F. et al. Prevalence, histologic and clinical characteristics of heterotopic gastric mucosa in Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17588–17594. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17588.
8. Chong V.H. Heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. In: *Gastrointestinal Endoscopy.* Croatia: InTech Publishing. 2011:125–148.
9. Behrens C., Yen P.P. Esophageal inlet patch. *Radiol Res Pract.* 2011;2011:460890. DOI: 10.1155/2011/460890.
10. Ciocalteu A., Popa P., Ionescu M., Gheonea D.I. Issues and controversies in esophageal inlet patch. *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4061–4073. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4061.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2021 № 6

УДК 616-008.9-085

Современные препараты урсодезоксихолевой кислоты Урсоцид («Нобел АФФ», Казахстан) в практике врача-гастроэнтеролога



У.А. Халилова, В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Хорошо известно, что при болезнях печени и желчных путей нарушаются желчеобразование и желчевыделение, углеводный и липидный обмен, белковообразовательная, мочевинообразовательная, барьерная и другие функции печени. Современное изучение влияния желчных кислот на органы пищеварения началось еще в 1902 г., когда немецкий исследователь О. Hammarsten выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодесоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. Т. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней) [1–5]. В 1981 г. U. Leuschner et al. обнаружили ее способность улучшать биохимические показатели печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [1–11].

Ключевые слова: холестаза, печень, желчевыводящие пути, урсодезоксихолевая кислота.

Резюме: статья посвящена вопросам лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей с помощью препарата на основе урсодезоксихолевой кислоты.

Modern preparations of ursodeoxycholic acid in the practice of a gastroenterologist

Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Belyakova E.V.
Volgograd State Medical University

Summary: the article is devoted to the treatment of diseases of the liver and biliary tract using a drug based on ursodeoxycholic acid.

Key words: cholestasis, liver, biliary tract, ursodeoxycholic acid, treatment.

УДХК – третичная нетоксичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, которая является продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает образование токсичных для печени мицелл. На фоне лечения доля этой гидрофильной желчной кислоты возрастает до 60%, а доля более токсичных гидрофобных желчных кислот, соответственно, падает, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [1, 3, 5].

При приеме внутрь она всасывается в тощей кишке за счет пас-

сивной диффузии, а в подвздошной кишке – посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. В тонкой кишке конъюгаты всасываются в терминальном отделе и вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови.

Около 50–70% УДХК выводится с желчью [1, 7, 10].

УДХК не оказывает негативно-го влияния на клетки, т. к. не действует на их мембраны.

УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник [7, 10]. Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о

том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного эффекта в отношении различных органов и систем [1, 3, 5, 8, 11].

Урсодезоксихолевая кислота, в отличие от других желчных кислот, конкурентно вытесняет молекулы токсичных желчных кислот из клеточных мембран и клеточных органелл и таким образом предотвращает повреждение, которое может быть вызвано более токсичными солями желчных кислот как на уровне гепатоцитов, так и на уровне холангиоцитов. Амиды УДХК, по-видимому, также необходимы для этого защитного эффекта. Вместе эти действия несут прямую ответственность за следующие полезные эффекты.

Цитопротекторный эффект

Цитолиз гепатоцитов, индуцированный гидрофобными солями желчных кислот, заметно снижается под действием конъюгатов УДХК. Конъюгаты урсодезоксихолевой кислоты также уменьшают индуцированный токсичными желчными кислотами апоптоз в гепатоцитах крысы и человека в культуре. Было показано, что гликохенодезоксихолевая кислота способствует открытию белковых пор во внутренней митохондриальной мембране, вызывая увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны для ионов, что приводит к набуханию митохондрий и коллапсу потенциала митохондриальной мембраны. Это известно как изменение проницаемости митохондриальной мембраны и является конечным общим путем гибели клеток в результате апоптоза. Недавно было показано, что скормливание крысам токсичных желчных кислот вызывает апоптоз в печени, а совместное введение УДХК ингибирует апоптоз *in vivo* [10].

Мембраностабилизирующий эффект

Было показано, что повреждающее мембраны действие ли-

пофильных желчных кислот устраняется конъюгатами УДХК. Токсичные соли желчных кислот приводят к повышенной полярности аполярного домена мембран. Урсодезоксихолевая кислота связывается с аполярным доменом, а конъюгаты УДХК включаются в поверхность мембраны. Таким образом, УДХК, а также ее конъюгаты снижают полярность мембран и защищают их от детергентного действия липофильных желчных кислот. Проницаемость митохондриальной мембраны также изменяется под действием токсичных солей желчных кислот, что приводит к некрозу гепатоцитов. Урсодезоксихолевая кислота предотвращает индуцированное солями желчных кислот изменение проницаемости митохондриальной мембраны. Таким образом, урсодезоксихолевая кислота предотвращает индуцированное токсическими желчными кислотами повреждение мембран на уровне митохондриальной, базолатеральной и канальцевой мембран благодаря своему мембраностабилизирующему эффекту [3].

Антиоксидантный эффект

Токсичные соли желчных кислот могут активировать клетки Купфера, которые выделяют активные формы кислорода. Активные формы кислорода могут повредить гепатоциты, вызывая перекисное окисление липидов. Урсодезоксихолевая кислота ингибирует активацию клеток Купфера, вызванную токсичными солями желчных кислот, и, таким образом, действует как антиоксидант. Урсодезоксихолевая кислота также повышает уровень глутатиона и тиолсодержащих белков в гепатоцитах, тем самым защищая гепатоциты от окислительного повреждения.

Иммуномодулирующий эффект

У больных с ПБЦ и внепеченочным холестазом экспрессия антигенов HLA класса I и II увеличивается как в гепатоцитах, так и в желчных протоках. Хено-

дезоксихолевая кислота и другие гидрофобные желчные кислоты, как было показано, также напрямую активируют гены MHC класса I и II. Поскольку УДХК заменяет гидрофобные желчные кислоты в пуле желчных кислот, стимулирующий эффект гидрофобных желчных кислот на гены MHC снижается, и они подавляются. Таким образом, УДХК подавляет экспрессию MHC класса I и II опосредованно, уменьшая стимулирующее влияние гидрофобных желчных кислот, а также непосредственно путем активации GR. В этом отношении было показано, что лечение УДХК значительно снижает экспрессию HLA класса I и II у пациентов с ПБЦ. Эта иммунная модуляция может привести к снижению опосредованной T-клетками цитотоксичности у этих пациентов.

Другие механизмы также могут сыграть свою роль. Введение урсодезоксихолевой кислоты снижает число эозинофилов, дегрануляцию и инфильтрацию в портальных трактах у пациентов с ПБЦ. Известно, что они повышены у пациентов с ПБХ. Терапия урсодезоксихолевой кислотой также нормализует сниженный уровень анионообменной (AE2) матричной РНК в печени, наблюдаемый у пациентов с ПБЦ. [8]

Необходимо отметить, что клинические эффекты УДХК делят на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2–3 нед.) и долгосрочные (при длительном применении). Краткосрочными эффектами холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов являются снижение уровня маркеров холестаза – уровней щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда; цитопротективного и антиапоптотического механизмов со снижением маркеров цитолиза (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), некрозов по данным гистологического

исследования; иммуномодулирующего механизма со снижением уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома (γ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования); антифибротического механизма со снижением маркеров фиброза, замедлением перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни. Широта фармакологических эффектов УДХК определяет разнообразие заболеваний, при которых доказана ее эффективность или обсуждается возможность применения.

Основные показания к применению препарата Урсоцид («Нобел АФФ», Казахстан)

Урсоцид используют в лечении заболеваний билиарной системы как в качестве средства первичной профилактики желчнокаменной болезни (ЖКБ) на стадии дисфункциональных нарушений билиарного тракта, так и в качестве средства вторичной профилактики холелитиаза у больных с билиарным сладжем.

УДХК – единственное одобренное средство для лечения первичного билиарного цирроза [3]. УДХК улучшает лабораторные показатели у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). УДХК рассматривается как потенциально протективный агент против развития холангиоцеллюлярной карциномы и колоректального рака [2]. Опубликованный в 2013 г. метаанализ 8 исследований, изучавших опыт применения УДХК при ПСХ в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, продемонстрировал значительное снижение риска колоректальной неоплазии при приеме УДХК в дозах 8–15 мг/кг/

сут [4]. В рекомендациях EASL и RGA отмечено, что использование УДХК для химиопрофилактики колоректального рака при ПСХ может рассматриваться в группах высокого риска – у больных с наследственной отягощенностью по колоректальному раку, предшествующей колоректальной неоплазией, длительно текущим обширным колитом. В то же время в рекомендациях ACG отмечается, что УДХК не должна назначаться при данном заболевании в дозе, превышающей 28 мг/кг/сут [8].

УДХК улучшает уровни печеночных маркеров и гистологическую картину при поражении печени в структуре муковисцидоза [3]. Препарат также эффективен при доброкачественном рецидивирующем внутрипеченочном холестазае, внутрипеченочном холестазае беременных [10], он может усиливать эффект других антихолестатических препаратов. [4].

У пациентов с алкогольным гепатитом и фиброзом печени применение препарата УДХК на фоне диеты и алкогольной абстиненции приводит к значимому улучшению клинических и лабораторно-инструментальных показателей, препятствует дальнейшему прогрессированию фиброза печени, улучшает качество жизни и психологический статус [6, 8].

В последние годы доказана высокая эффективность применения УДХК в сочетании со статинами для нормализации липидного обмена [7]. Показана роль УДХК в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника [6].

Режим дозирования

Масса тела (кг)	Суточная доза мг/кг массы тела	Урсоцид («Нобел АФФ», Казахстан) 250мг капсулы				
		Первые 3 месяца			в последствии	
		утро	полдень	вечер	вечер (1раз в день)	
47-62	16-16	1	1	1	3	
63-78	13-16	1	1	2	4	
79-93	13-16	1	2	2	5	
94-109	14-16	2	2	2	6	
более 110	14-16	2	2	3	7	

Урсоцид принимается внутрь, запивая небольшим количеством воды.

Растворение желчных камней

Капсулы принимают перед сном однократно в суточной дозе от 8 мг/кг до 12 мг/кг массы тела.

Суточная доза 10 мг/кг массы тела соответствует:

2 капсулам препарата Урсоцид у пациентов с массой тела до 60 кг; 3 капсулам препарата Урсоцид у пациентов с массой тела до 80 кг; 4 капсулам препарата Урсоцид у пациентов с массой тела до 100 кг; 5 капсулам препарата Урсоцид у пациентов с массой тела свыше 100 кг.

Длительность процесса растворения желчных камней при применении препарата составляет от 6 месяцев до 2 лет. Если через 6 месяцев от начала применения не наблюдается уменьшения желчных камней, то продолжать лечение нецелесообразно. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется применение препарата в течение 3-4 месяцев после растворения камней [1].

Билиарный рефлюкс-гастрит

Пациентам с билиарным рефлюкс-гастритом обычно назначают препарат в дозе 250 мг 1 раз в сутки, желательно вечером. Длительность курса лечения 10-14 дней.

Первичный билиарный цирроз

Суточная доза зависит от массы тела и составляет 14±2 мг/кг/сут (от 3 до 7 капсул). На протяжении первых 3 месяцев рекомендуется делить суточную дозу на 2-3 приема. При улучшении показателей функции печени суточную дозу можно принимать один раз в день (вечером).

У пациентов с первичным билиарным циррозом печени в редких случаях клинические симптомы могут ухудшиться в начале лечения, например, может усиливаться зуд. В таком случае терапия должна быть продолжена в дозе 1 капсула в день и постепенно увеличиваться (еженедельно по 1 капсуле) до тех пор, пока вновь не будет достигнут рекомендованный режим дозирования. Терапию можно проводить неограниченно долго [7].

Детям и взрослым с массой тела <47 кг и пациентам, которые не могут проглотить капсулы, рекомендуется урсодезоксихолевая кислота в виде суспензии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- рентгеноположительные желчные камни с высоким содержанием кальция;
- нефункционирующий желчный пузырь, нарушение сократительной активности желчного пузыря;
- полная обтурация желчевыводящих путей;
- желче-желудочно-кишечный свищ;
- воспалительные заболевания тонкой и толстой кишки;
- острый холангит, острый холецистит (в т.ч. острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков, эмпиема желчного пузыря);
- частые желчные колики;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- острый и хронический панкреатит в стадии обострения;
- детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

На протяжении первых 3 месяцев лечения через каждые 4 недели следует контролировать функциональные параметры печени и определять активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гам-

ма-глутамилтрансферазы (ГГТ); далее такие тесты рекомендуется проводить через каждые 3 месяца. Такой мониторинг позволяет установить больных с первичным билиарным циррозом, отвечающих на проведение терапии, а также провести раннее выявление возможного ухудшения печеночной функции, особенно у пациентов с первичным билиарным циррозом в продвинутой стадии заболевания [5].

Для оценки терапевтического эффекта и своевременного выявления возможного кальцинирования конкрементов через 6 месяцев после начала лечения, в зависимости от размера камней, следует проводить исследование общего вида желчного пузыря (оральная холецистография) и диагностику возможной окклюзии желчных протоков в положении стоя и лежа на спине (ультразвуковое обследование). После полного растворения камней рекомендуется продолжать применение препарата в течение 3 месяцев для того, чтобы способствовать растворению остатков камней, размеры которых слишком малы для их обнаружения и для профилактики рецидива камнеобразования.

Урсоцид не следует назначать при невозможности получения холецистограммы желчного пузыря, при наличии кальцинированных конкрементов, при расстройствах моторной активности желчного пузыря или частых билиарных коликах.

При применении урсодезоксихолевой кислоты для лечения первичного билиарного цирроза в продвинутой стадии заболевания очень редко наблюдались случаи декомпенсации цирроза печени, которая частично регрессировала после отмены препарата.

В случае развития диареи следует снизить дозу препарата, а в случае стойкой диареи лечение следует прекратить [2-6].

Достаточных данных о применении урсодезоксихолевой кислоты во время беременности,

особенно в первом триместре, не получено. Исследования на животных свидетельствуют тератогенном действии на ранней стадии беременности. Урсоцид не должен использоваться во время беременности. До начала лечения препаратом следует исключить беременность. Женщинам детородного возраста препарат можно назначать только при условии применения надежных средств контрацепции – рекомендуется применение негормональных или содержащих низкие дозы эстрогенов контрацептивов. Однако при растворении желчных камней пациенткам следует использовать эффективные негормональные методы контрацепции, поскольку оральные гормональные контрацептивы могут способствовать образованию конкрементов [10].

Данные о выделении урсодезоксихолевой кислоты грудным молоком в настоящее время отсутствуют. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Заключение

Таким образом, данные результатов клинических исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препаратов УДХК (Урсоцид, «Нобел АФФ», Казахстан) в профилактике и лечении большого спектра гастроэнтерологических заболеваний. Необходимо отметить, что в процессе исследований не выявлено токсичности, канцерогенности и тератогенности, что дает возможность клиницистам назначать данные препараты длительно, без риска серьезных побочных эффектов. Препарат Урсоцид («Нобел АФФ», Казахстан) произведен в соответствии с критериями GMP, эффективен в профилактике и лечении ряда гастроэнтерологических заболеваний. Учитывая все вышесказанное, препарат Урсоцид можно рекомендовать больным на любом этапе медицинской помощи.

Список литературы:

1. Dahyeon Lee, Jeong Seop Park, Doyoung Kim, Hyun Sook Hong, Substance P Hinders Bile Acid-Induced Hepatocellular Injury by Modulating Oxidative Stress and Inflammation, *Antioxidants*, 10.3390/antiox11050920, 11, 5, (920), (2022).
2. Woojae Hong, Jeon Hwang-Bo, Hyelin Jeon, Minsung Ko, Joongyeon Choi, Yong-Joon Jeong, Jae-Hyun Park, Inhye Kim, Tae-Woo Kim, Hyunggun Kim, Se-Chan Kang, A Comparative Study of the Hepatoprotective Effect of Centella asiatica Extract (CA-HE50) on Lipopolysaccharide/d-galactosamine-Induced Acute Liver Injury in C57BL/6 Mice, *Nutrients*, 10.3390/nu13114090, 13, 11, (4090), (2021).
3. Mohammad Mehdi Ommati, Ali Amjadinia, Khadijeh Mousavi, Negar Azarpira, Akram Jamshidzadeh, Reza Heidari, N-acetyl cysteine treatment mitigates biomarkers of oxidative stress in different tissues of bile duct ligated rats, *Stress*, 10.1080/10253890.2020.1777970, (1-40), (2020).
4. Sangeetha Mathavan, Nigel Chen-Tan, Frank Arfuso, Hani Al-Salami, Morphological, Stability, and Hypoglycemic Effects of New Gliclazide-Bile Acid Microcapsules for Type 1 Diabetes Treatment: the Microencapsulation of Anti-diabetics Using a Microcapsule-Stabilizing Bile Acid, *AAPS PharmSciTech*, 10.1208/s12249-018-1127-8, 19, 7, (3009-3018), (2018).
5. Christopher L. Bowlus, Primary Sclerosing Cholangitis, *Liver Immunology*, 10.1007/978-3-030-51709-0, (395-418), (2020).
6. Ashwani Sood, Deepa Singh, Usha Dutta, Bhagwant Rai Mittal, Madan Parmar, Gurvinder Kaur, Komalpreet Kaur, Effect of ursodeoxycholic acid in facilitating early hepatic clearance of radiotracer among patients undergoing 99mTc-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy: A randomized double blind placebo controlled parallel trial, *Journal of Nuclear Cardiology*, 10.1007/s12350-019-01597-z, 27, 6, (2337-2348), (2019).
7. Mei Lan Chen, Kiyoshi Takeda, Mark S. Sundrud, Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation, *Mucosal Immunology*, 10.1038/s41385-019-0162-4, 12, 4, (851-861), (2019).
8. Ильченко А. А., Богатырева О. Е., Шибяева Л. О. и др. Урсодезоксихолевая кислота. Клинико-морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Южно-рос. мед. журн. 2002. № 1. С. 48–53.
9. Вовк Е. И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя // РМЖ. 2014. № 15. С. 1120–1129
10. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991; 14: 838-47.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ УРСОЦИД®

Торговое наименование
УРСОЦИД®

Международное непатентованное название
Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма, дозировка
капсулы, 250 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Желчные кислоты и производные. Урсодезоксихолевая кислота. Код АТХ А05АА02

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания: гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ; острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков, эмпиема желчного пузыря; непроходимость желчных протоков (общих желчных протоков или пузырных протоков); частые эпизоды печеночных коликов; рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нарушения сократимости желчного пузыря; дети с атрезией желчевыводящих путей; неудачная порто-энтеростомия, не восстановлен нормальный ток желчи; детский возраст до 6 лет.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Для лечения гепатобилиарных расстройств при муковисцидозе применять детям в возрасте от 6 до 18 лет

Во время беременности или лактации

Достаточных данных о применении урсодезоксихолевой кислоты во время беременности, особенно в первом триместре, не получено. УРСОЦИД® не следует применять во время беременности без очевидной необходимости. До начала лечения препаратом следует исключить беременность.

Женщинам детородного возраста препарат можно назначать только при условии применения надежных средств контрацепции – рекомендуется применение негормональных контрацептивов или содержащих низкие дозы эстрогенов, поскольку оральные гормональные контрацептивы могут способствовать образованию желчных камней.

Данные о выделении урсодезоксихолевой кислоты грудным молоком в настоящее время отсутствуют. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

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

УРСОЦИД® не влияет на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Растворение холестериновых желчных камней:

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

2 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 60 кг

3 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 80 кг

4 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 100 кг

5 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела свыше 100 кг

Капсулы необходимо принимать 1 раз в день перед сном.

Билиарный рефлюкс-гастрит: по 1 капсуле вечером перед сном. Курс лечения составляет 10-14 дней. В целом, длительность применения зависит от течения болезни.

Первичный билиарный цирроз: суточная доза препарата зависит от массы тела больного, и варьируется от 3 до 7 капсул (14±2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела). В первые 3 месяца лечения прием препарата УРСОЦИД® следует разделить на протяжении дня. После улучшения показателей печени суточную дозу препарата можно принимать один раз, вечером перед сном.

масса тела (кг)	УРСОЦИД®, капсулы 250 мг			
	первые три месяца			в дальнейшем (1раз/день)
	утро	полдень	вечер	
47-62	1	1	1	3

масса тела (кг)	первые три месяца			в дальнейшем (1раз/день)
	утро	полдень	вечер	
63-78	1	1	2	4
79-93	1	2	2	5
94-109	2	2	2	6
свыше 100	2	2	3	7

Применение капсул может быть продолжено в течение длительного периода.

Особые группы пациентов

Дети. Суточная доза зависит от массы тела и составляет 20мг/кг/сутки, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг/сутки, при необходимости.

вес тела (кг)	суточная доза (мг/кг)	УРСОЦИД®, капсулы 250 мг		
		утро	полдень	вечер
20-29	17-25	1	—	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Пациенты пожилого возраста. Нет данных о необходимости коррекции дозы пациентам пожилого возраста. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата УРСОЦИД® пациентами данной группы.

Метод и путь введения

УРСОЦИД® принимается внутрь, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Применять регулярно.

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

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по приему препарата, обратитесь к медицинскому работнику.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: кальцинирование желчных камней; декомпенсация цирроза печени, при лечении поздних стадий первичного билиарного цирроза, которая регрессирует частично после отмены препарата.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тестообразный (мягкий) стул или диарея.

Очень редко: сильные боли в области живота, с правой стороны во время лечения первичного билиарного цирроза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: крапивница.

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Условия отпуска из аптек

Без рецепта



PK-ЛС-3№021557 от 27.07.2018 бессрочный

АО «Нобел Алматынская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 3995050, факс: +7 (727) 3996060, e-mail: nobel@nobel.kz, www.nobel.kz Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

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

DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-41-44

Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве)

Т.В. Аснер¹, А.Н. Калягин^{1,2}, Е.Р. Киселева², Г.М. Синькова¹, А.В. Синьков¹¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иркутск²ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Иркутск

Цель статьи: представить клиническое наблюдение спонтанного разрыва пищевода (синдрома Бурхаве). **Основные положения.** Особенностью данного наблюдения стало поступление больной в клинику с нарушением сознания, что не позволило выявить классическую триаду признаков этого патологического состояния и выставить диагноз при жизни. В анамнезе у пациентки не было болезней пищевода, неизвестно, злоупотребляла ли она алкоголем. Фиброгастроуденоскопия не показала достоверные признаки разрыва пищевода. Отсутствие четких клинических симптомов, подробного анамнеза привело к тому, что не была назначена рентгеноскопия пищевода с контрастированием его бариевой взвесью, которая дает наиболее информативные доказательства синдрома Бурхаве. **Заключение.** Авторы призывают врачей включать синдром Бурхаве в дифференциальный диагноз у пациентов, которые поступают с доминирующей клиникой нарушения сознания в отсутствие явных лабораторно-инструментальных изменений.

Ключевые слова: синдром Бурхаве, спонтанный разрыв пищевода, поражение пищевода, перфорация пищевода, ожирение, нарушение сознания, клиническое наблюдение, трудный диагноз.

Вклад авторов: Аснер Т.В. – разработка концепции статьи, ведение больной, окончательное утверждение рукописи для публикации; Калягин А.Н. – координация работы коллектива авторов, окончательное редактирование и утверждение рукописи для публикации; Киселева Е.Р. – сбор и анализ клинико-лабораторных данных больной, написание обзорной части статьи, описание клинических данных и результатов исследований; Синькова Г.М., Синьков А.В. – проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аснер Т.В., Калягин А.Н., Киселева Е.Р., Синькова Г.М., Синьков А.В. Сложности диагностики болезней пищевода: спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве). Доктор.Ру. 2022; 21(6): 41–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-41-44

The Difficulties of Diagnostics of Diseases of the Oesophagus: Spontaneous Rupture of the Oesophagus (Boerhaave's Syndrome)

T.V. Asner¹, A.N. Kalyagin^{1,2}, E.R. Kiseleva², G.M. Sinkova¹, A.V. Sinkov¹¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1 Krasnoe Vosstanie Str., Irkutsk, Russian Federation 664003²Regional State Budgetary Institution of Health "Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1"; 118 Baykalskaya Str., Irkutsk, Russian Federation 664046

Objective of the Paper: To present a clinical observation of a spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave's syndrome). **Key points.** A feature of this observation was the patient's admission to the clinic in a disturbance of consciousness, which did not allow to identify the classic triad of signs of this pathological condition and make a diagnosis during the patient's life. The patient had no history of diseases of the esophagus, it is not known whether she abused alcohol. Fibrogastroduodenoscopy did not show reliable signs of rupture of the esophagus. The absence of clear clinical symptoms and a detailed history led to the fact that fluoroscopy of the esophagus with its contrasting barium suspension, which provides the most informative evidence of Boerhaave's syndrome, was not prescribed.

Conclusion. The authors urge physicians to include Boerhaave's syndrome in the differential diagnosis in patients who are admitted with a dominant clinic of impaired consciousness in the absence of obvious laboratory instrumental changes.

Keywords: Boerhaave's syndrome, spontaneous rupture of the esophagus, damage to the esophagus, oesophageal perforation, obesity, violation of consciousness, clinical observation, difficult diagnosis.

Contributions: Asner, T.V. – the paper conception, case management, the final approval of the manuscript for publication; Kalyagin, A.N. – coordinating the work of a team of authors, the final editing and approval of the manuscript for publication; Kiseleva, E.R. – collection and an analysis of clinical and laboratory data, writing of the review, clinical data and results of investigations; Sinkova, G.M., Sinkov, A.V. – checking critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Asner T.V., Kalyagin A.N., Kiseleva E.R., Sinkova G.M., Sinkov A.V. The Difficulties of Diagnostics of Diseases of the Oesophagus: Spontaneous Rupture of the Oesophagus (Boerhaave's Syndrome). Doctor.Ru. 2022; 21(6): 41–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022- 21-6-41-44

Введение

Несмотря на то что болезни пищевода в настоящее время диагностировать довольно просто, так как исследование с помощью ФГДС доступно всем медицинским организациям, нозологическая идентификация некоторых заболеваний до сих пор вызывает определенные трудности. К числу таких сложно диагностируемых заболеваний относится спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве, Boerhaave's syndrome) [1].

Впервые данный синдром описан голландским врачом Германом Бурхаве в 1724 г., в честь которого он и получил свое эпонимическое название. Кроме того, данная патология имеет другие названия – барогенетическая травма пищевода, спонтанный разрыв пищевода, банкетный пищевод. Она встречается в 3,1 случая на 1 млн населения в год, преимущественно у мужчин средней возрастной группы. Смертность при синдроме Бурхаве достигает 40 % [2].

Считается, что разрыв пищевода происходит в результате функциональных нарушений в рвотном центре, которые могут возникать при употреблении алкоголя. Дискоординация в работе привратника и верхнего пищеводного сфинктера обусловлена, вероятно, опьянением. При спазмированном привратнике рвотные массы не могут выбраться наружу, так как верхний пищеводный сфинктер закрыт. Значительное повышение внутрипищеводного давления приводит к разрыву его стенки [3].

Чаще разрыв пищевода возникает у людей с заболеваниями пищевода – гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, лекарственным эзофагитом, ВИЧ-ассоциированным поражением пищевода, реже – у здоровых лиц. Как правило, страдают мужчины, злоупотребляющие алкоголем, привыкшие переедать, отсюда и название заболевания «банкетный пищевод». Изредка упоминаются как причина разрыва пищевода физические сверхнагрузки – занятия тяжелой атлетикой [4, 5].

Большинство авторов, описывающих этот синдром, указывают, что клиническая картина при разрыве пищевода, как правило, типична. Это характерная триада Макклера: рвота, подкожная эмфизема в шейно-грудной области, боль в грудной клетке [3, 4]. Подобная клиническая картина напоминает инфаркт миокарда. Нередко к типичной триаде присоединяются явления шока. Разрывы локализуются в основном в левой боковой области и редко сопровождаются массивным кровотечением [3].

Через сутки после разрыва формируется гидроторакс или гидропневмоторакс, иногда – транслокация средостения, которые определяются при стандартном рентгенологическом исследовании и/или мультиспиральной КТ (МСКТ). Больше всего информации можно получить при рентгеноскопии пищевода: в России – с бариевым контрастом, а за рубежом – с водорастворимым контрастом натрия амидотризоатом [1, 6]. Основные методы лечения – оперативное вмешательство, при котором ушивается дефект пищевода, при необходимости производится его резекция [7], а также современные эндоскопические методики, в частности вакуумно-аспирационная терапия [8] и использование гемостатических клипс [1]. Хорошие результаты достигаются, если операция производится в первые сутки. В этом случае выживаемость составляет 75 % [7].

Клиническое наблюдение

Приводим собственное наблюдение не распознанного прижизненно синдрома Бурхаве.

Больная С., 22 лет, поступила в ОГБУЗ «Иркутская государственная клиническая больница № 1» по линии скорой медицинской помощи. При поступлении общее состояние расценено как тяжелое, пациентка находилась в состоянии сопора. На вопросы не отвечала, с трудом произносила отдельные нечленораздельные звуки. Со слов сопровождающих родственников, накануне вечером была здорова,

примерно через сутки найдена в бессознательном состоянии.

Из анамнеза установлено, что больная страдала СД 2 типа, АГ. При объективном осмотре выявлено ожирение, лимфоузлы не пальпировались. Костно-мышечная система развита удовлетворительно. При аускультации легких определялось ослабленное везикулярное дыхание, при аускультации сердца – глухие тоны с частотой 100/мин, АД не определялось. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон, кал на перчатке коричневого цвета.

Предварительный диагноз: Гипотония неясного генеза. Назначено обследование, пациентка госпитализирована в палату реанимации и интенсивной терапии, начата инфузионная терапия.

Через 20 мин больная осмотрена врачом-неврологом. На губах в области рта у нее обнаружены следы запекшейся крови. После осмотра высказана мысль о возможном судорожном приступе, врач-невролог определил АД 110/70 мм рт. ст. К назначенному обследованию добавлена рекомендация провести МСКТ головного мозга.

Еще через 20 мин пациентку осмотрел хирург, который не выявил признаки желудочно-кишечного кровотечения, так как, по данным ФГДС и ректального обследования (кал на перчатке был коричневого цвета), патология отсутствовала. Сделан вывод, что тяжесть состояния обусловлена неврологической симптоматикой, электролитными нарушениями. Заключение: «клинических данных за желудочно-кишечное кровотечение нет, больше данных за отравление суррогатами алкоголя». Рекомендовано продолжить интенсивную терапию.

В анализе крови признаков анемии не было (уровень гемоглобина – 122 г/л), СОЭ увеличена, в остальном без патологии.

Заключение по результатам ФГДС: «пищевод свободно проходит, перистальтирует, слизистая не изменена. Кардия в 40 см от резцов,

перистальтирует, смыкается, свободно проходима, поверхностный гастрит, выраженный бульбит».

При УЗИ органов брюшной полости найдены диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железе.

Стандартная рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. В легких очаговых и инфильтративных теней нет, корни не расширены. Тень сердца не расширена. Синусы свободные.

Пациентку осмотрел врач-терапевт. Жалобы и анамнез выяснить не удалось: состояние сопора, иногда пыталась открыть глаза. АД оставалось стабильным – 115/70 мм рт. ст., пульс – 96/мин.

При объективном исследовании со стороны внутренних органов патология не обнаружена. Продолжена инфузионная терапия – введено 1500 мл, выделено 1800 мл. Больная продолжала наблюдаться с диагнозом гипотонии неуточненного генеза.

Осмотр врача-акушера-гинеколога острую гинекологическую патологию не показал. Проведенная МСКТ головного мозга очаговую патологию головного мозга не выявила.

При повторном осмотре невролог поставил диагноз:

Энцефалопатия неясного генеза. Кома I.

У пациентки была гипергликемия: в 8 ч утра – 14,3 ммоль/л, в 12 ч – 10,9 ммоль/л, в 18 ч – 11,4 ммоль/л. При повторных исследованиях гипергликемия подтверждена. В моче определялся ацетон.

Больная осмотрена врачом-эндокринологом, который выставил диагноз: СД 2 типа (индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина <6,5 %). Кетоз. Экзогенно-конституциональное ожирение 3 ст. (ИМТ > 40 кг/м²). Назначены инсулинотерапия с использованием инфузомата под контролем уровня гликемии, коррекция электролитов.

На 3-й день, несмотря на проводимую терапию, состояние драматически ухудшалось и оставалось крайне тяжелым, АД вновь снизи-

лось до 105/68 мм рт. ст., нарастали тахикардия, отек головного мозга, больная была без сознания. Ситуация расценена как обусловленная неврологическим дефицитом, нарушением водно-электролитного баланса (в анализе крови – снижение уровней калия и натрия) и метаболизма, эндотоксикозом.

Больную осмотрел врач-токсиколог и с учетом отсутствия данных о социальной активности в течение суток сделал заключение: «Нельзя исключить суицидальную попытку, связанную с приемом лекарственных препаратов». Рекомендованы токсикологический скрининг и детоксикация. После консультации специалиста-эфферентолога решено воздержаться от проведения плазмафереза в связи с высоким риском кровотечений.

В палате интенсивной терапии продолжена симптоматическая терапия антибактериальными препаратами, коррекция электролитных нарушений, гипергликемии, профилактическое применение антикоагулянтов.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: кома II сохранялась, на 5-й день ее перевели на ИВЛ, нарастала тахикардия (до 94 в мин), АД уменьшилось до 103/52–94/46 мм рт. ст.

На 10-й день пребывания в стационаре повторно проведена стандартная рентгенография органов грудной клетки, которая показала отрицательную динамику: «с обеих сторон в прикорневых зонах интенсивное затемнение, на фоне которого корни не прослеживаются, инфильтрированы. В правой плевральной полости небольшое количество свободной жидкости. Тень сердца не расширена». Заключение: «отек легких, малый гидроторакс справа. Не исключается ТЭЛА».

В этот же день на фоне интенсивной терапии, ИВЛ и вазопрессорной поддержки на прикроватном мониторе зафиксированы остановка сердечной деятельности, отсутствие пульса на общей сонной артерии. АД не определялось. Реанимационные мероприятия начаты немедленно. В

течение 30 мин сердечно-легочной реанимации эффекта не было. При наличии физических признаков и по монитору констатирована биологическая смерть больной.

Выставлен нижеследующий посмертный клинический диагноз. Основной: Острая энцефалопатия с прогрессивным течением [вероятно, токсическая (отравление неизвестным веществом) и дисметаболическая]. Фоновый: СД 2 типа (индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина <6,5 %). Кетоз. Осложнения: Электролитные нарушения. Отек головного мозга. Отек диска зрительного нерва. Кома II. Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ. С учетом подозрения в отношении отравления тело направили на судебно-медицинское исследование. Судебно-медицинский диагноз: Основной: Синдром Бурхаве: наличие трех продольных щелевидных разрывов задней стенки пищевода на границе верхней и средней трети, в краях дефектов и в толще стенки наличие протяженных кровоизлияний из эритроцитов различной степени контурированности с неравномерными скоплениями полиморфноклеточных элементов и сегментоядерных лейкоцитов, пролиферацией сосудистого эндотелия и фибробластов с тяжистыми их разрастаниями в строме мышечного слоя. Осложнения: Обильная кровопотеря. Отек головного мозга (в мягкой мозговой оболочке значительно выражен отек, разволокнение, рыхлые скопления немногочисленных полиморфноклеточных элементов, эритроцитов, невроциты набухшие, многие с гипохромными ядрами, расположенными эксцентрично, с базофильной слабозернистой цитоплазмой); наличие клеток-теней, отек зрительного нерва. Отек легких с геморрагическим компонентом; очаги дистрофических изменений, фрагментации в миокарде; полиорганный недостаток.

Обсуждение

Сложность представленного клинического наблюдения заключается прежде всего в том, что

больную доставили в состоянии шока и собрать полно анамнез оказалось невозможно, родственники пациентки проживали отдельно и также не имели сведений о начале болезни. Нельзя было и проследить описываемую в литературе характерную триаду Маклера. Подкожная эмфизема при поступлении отсутствовала, о жалобах на боли в грудной клетке не было известно. Родственники не указали на найденные следы рвотных масс.

Большое значение имеет то, что с момента начала заболевания прошло около суток. Как известно из литературы [7], оперативное вмешательство наиболее эффективно именно в течение первых суток болезни.

В анамнезе жизни у пациентки не было болезней пищевода, неизвестно, злоупотребляла ли она алкоголем, практически все описываемые в литературе случаи заболевания наблюдались у мужчин.

Исследования общего анализа крови (нормальные показатели

красной крови), отсутствие признаков мелены при поступлении не позволяли заподозрить кровотечение из верхних отделов ЖКТ.

Проведенная рентгенография органов грудной клетки не выявила левосторонний гидроторакс, пневмомедиастинум, пневмоторакс, как это описывается в литературе [9–11]. ФГДС не показала достоверные признаки разрыва пищевода. При проведении ее у пациентки, не имея анамнестических данных, невозможно было даже заподозрить его.

Таким образом, отсутствие четких клинических симптомов, подробного анамнеза привело к тому, что не была назначена рентгеноскопия пищевода с контрастированием его бариевой взвесью, которая дает наиболее информативные доказательства синдрома Бурхаве. С другой стороны, больная страдала выраженным ожирением, и предположить наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни было возможно. Однако не каждая

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь приводит к разрыву пищевода.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, основным проявлением клинической картины стала нарастающая симптоматика, обусловленная эндотоксикозом, что при отсутствии характерного анамнеза наводило на мысль о возможном отравлении, предположительно суррогатами алкоголя. Проводить детоксикационную терапию в полном объеме было затруднительно из-за тяжести состояния пациентки.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость включения синдрома Бурхаве в дифференциальный диагноз у пациентов, которые поступают с доминирующей клиникой нарушения сознания в отсутствие явных лабораторно-инструментальных изменений.

Список литературы:

1. Matsuura N., Saitou K. Boerhaave's syndrome. Intern. Med. 2022; 61(2): 265–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.7807-21
2. Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Иванов Ю.В. и др. Синдром Бурхаве: клиническое наблюдение и обзор литературы. Клиническая практика. 2018; 9(1): 63–70. [Andreychenko S.A., Bychinin M.V., Klypa T.V., Ivanov Yu.V. et al. Boerhaave's syndrome: case report and review. Journal of Clinical Practice. 2018; 9(1): 63–70. (in Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract09163-70
3. Таинкин А.А., Богданова Т.М. Синдром Бурхаве (описание клинического случая). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 12(1): 61–6. [Tainkin A.A., Bogdanova T.M. Boerhaave's syndrome (case report). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2016; 12(1): 61–6 (in Russian)]
4. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Полякевич А.С., Пешкова И.В. Диагностика и лечение синдрома Бурхаве. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015; 174(4): 73–6. [Chikinev Yu. V., Drobzyazgin E.A., Polyakevich A.S., Peshkova I.V. Diagnostics and treatment of Boerhaave's syndrome. Grekov's Bulletin of Surgery. 2015; 174(4): 73–6. (in Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-4-73-76
5. Haba Y., Yano S., Akizuki H., Hashimoto T. et al. Boerhaave syndrome due to excessive alcohol consumption: two case reports. Int. J. Emerg. Med. 2020; 13(1): 56. DOI: 10.1186/s12245-020-00318-5
6. Yan X.L., Jing L., Guo L.J., Huo Y.K. et al. Surgical management of Boerhaave's syndrome with early and delayed diagnosis in adults: a retrospective study of 88 patients. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2020; 112(9): 669–74. DOI: 10.17235/reed.2020.6746/2019
7. Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Крушельницкий В.С., Беспечный М.В. и др. Методы лечения синдрома Бурхаве на современном этапе (обзор литературы). Научный вестник здравоохранения Кубани. 2021; 1: 7–15. [Gabriel S.A., Dynko V.Yu., Krushelnitsky V.S., Bespechny M.V. et al. Methods of modern treatment of Boerhaave syndrome (literature review). Nauchnyy Vestnik Zdravookhraneniya Kubani. 2021; 1: 7–15. (in Russian)]
8. Ринчинов В.Б., Плеханов А.Н., Цыбикдоржиев Б.Д., Султумов Т.В. и др. Первый опыт применения эндоскопической вакуумно-аспирационной терапии в лечении спонтанного разрыва пищевода (синдром Бурхаве). Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(1): 136–40. [Rinchinov V.B., Plekhanov A.N., Tsibikdorzhiev B.D., Sultumov T.V. et al. First experience of using endoscopic vacuum-assisted and aspiration therapy in the treatment of spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome). Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(1): 136–40. (in Russian)]. DOI: 10.12737/article_5955e6b6c99c01.60168585
9. Aiolfi A., Micheletto G., Guerrazzi G., Bonitta G. et al. Minimally invasive surgical management of Boerhaave's syndrome: a narrative literature review. J. Thorac. Dis. 2020; 12(8): 4411–17. DOI: 10.21037/jtd-20-1020
10. Sheshala K., Kumar G.N., Misra K.C., Hemanth C. et al. Bee sting to Boerhaave's syndrome. Indian J. Crit. Care Med. 2021; 25(3): 346–8. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23770
11. Truyens M., Hufkens E., Van Geluwe B., Vergauwe P. et al. Boerhaave's syndrome: successful conservative treatment in two patients. Acta Gastroenterol. Belg. 2020; 83(4): 654–6.

doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-235-247

Результаты применения L-орнитин-L-аспартата в лечении печеночной энцефалопатии при трансплантации печени



С.Э. Восканян, Е.В. Найденов, А.И. Артемьев, Д.А. Забежинский,
К.К. Губарев, В.С. Рудаков, М.В. Шабалин, Д.С. Светлакова,
А.П. Мальцева, Ю.В. Восканян, А.Г. Найденнова, М. Муктаржан, З. Садыхов
ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»

Цель исследования. Изучить результаты применения различных схем лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени до и после трансплантации печени и их влияние на частоту и тяжесть печеночной энцефалопатии в периоперационном периоде, а также на течение посттрансплантационного периода.

Материал и методы. В исследование включены 54 пациента с циррозом печени различной этиологии и наличием значимой печеночной энцефалопатии, подвергнутых близкородственной трансплантации печени. В группе сравнения пациенты принимали лактулозу и рифаксимин. В основной группе пациенты принимали лактулозу и рифаксимин в комбинации с L-орнитин-L-аспартатом в дооперационном периоде, и L-орнитин-L-аспартат после трансплантации печени в течение 5 дней.

Результаты. Применение L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии приводило к статистически значимому уменьшению времени выполнения теста связи чисел, улучшению когнитивных функций у больных по Монреальской когнитивной шкале, уменьшению частоты печеночной энцефалопатии II–III стадии и увеличению частоты печеночной энцефалопатии 0–I стадии в дооперационном периоде. В послеоперационном периоде у больных основной группы было отмечено быстрое снижение тяжелых стадий печеночной энцефалопатии (II–III стадии) в сторону более легких форм (0–I стадии) на 3-и, 5-е и 7-е сутки после трансплантации печени, а также более быстрое восстановление когнитивных функций, более ранние сроки адекватного восстановления сознания, мышечного тонуса, ускорение времени экстубации пациентов, сокращение сроков пребывания в отделении реанимации, а также уменьшение длительности послеоперационного пребывания пациентов в стационаре по сравнению с пациентами контрольной группы.

Заключение. Применение L-орнитин-L-аспартата в комбинированной терапии печеночной энцефалопатии в перитрансплантационном периоде приводит к статистически значимому снижению частоты и тяжести печеночной энцефалопатии, ускоряет реабилитацию больных, сокращает длительность послеоперационного пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, цирроз печени, трансплантация печени, L-орнитин-L-аспартат.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С. и др. Результаты применения L-орнитин-L-аспартата в лечении печеночной энцефалопатии при трансплантации печени. Трансплантология. 2021;13(3):235–247. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-235-247>

Results of using L-ornitin-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy in liver transplantation

S.E. Voskanyan, E.V. Naydenov, A.I. Artemev, D.A. Zabezhinskiy, K.K. Gubarev, V.S. Rudakov, M.V. Shabalin, D.S. Svetlakova, A.P. Maltseva, Yu.V. Voskanyan, A.G. Naydenova, M. Muktarzhan, Z. Sadykhov
State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

Corresponding author: Evgeniy V. Naydenov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of Surgical Department No. 2, Senior Researcher of the Laboratory for New Surgical Technologies of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, e.v.naydenov@mail.ru

Abstract. The aim was to study the results of using various treatment regimens for hepatic encephalopathy for patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation and the effect on the incidence and severity of hepatic encephalopathy in the perioperative period, and on the posttransplantation course.

Material and methods. Fifty four patients with cirrhosis of various etiologies and the presence of significant hepatic



encephalopathy undergoing living donor liver transplantation were included in the study. In the comparison group, patients took lactulose and rifaximin. In the main group, patients took lactulose and rifaximin in combination with L-ornithine-L-aspartate in the preoperative period, and L-ornithine-L-aspartate after liver transplantation for 5 days. Results. The use of L-ornithine-L-aspartate in the complex therapy of hepatic encephalopathy led to significantly reduced time of performing the Number Connection Test, the improvement of cognitive functions in patients by the Montreal Cognitive Assessment, a decreased incidence of stage II–III hepatic encephalopathy and an increased incidence of stage 0–I hepatic encephalopathy in the preoperative period. In the postoperative period, patients of the main group showed a rapid decrease in the severe stages of hepatic encephalopathy (stage II–III) towards less severe forms (stage 0–I) on the 3rd, 5th and 7th days after liver transplantation, and also a faster recovery of cognitive functions, an earlier adequate recovery of consciousness, muscle tone, an earlier possibility of extubation, a shorter length of stay in the intensive care unit, and a decreased postoperative hospital length of stay relatively to the patients of the comparison group.

Conclusion. The use of L-ornithine-L-aspartate in the combination therapy for hepatic encephalopathy in the peritransplantation period leads to a significant decrease of the incidence and severity of hepatic encephalopathy, accelerates rehabilitation of patients, reduces postoperative hospital length of stay.

Keywords: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, liver transplantation, L-ornithine-L-aspartate.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Financing: the study was performed without external funding.

For citation: Voskanyan SE, Naydenov EV, Artemev AI, Zabezhinskiy DA, Gubarev KK, Rudakov VS, et al. Results of using L-ornithine-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):235–247. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-235-247>

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МНО – международное нормализованное отношение
ПЭ – печеночная энцефалопатия
ТП – трансплантация печени
ЦП – цирроз печени
LOLA – L-орнитин-L-аспартат
MoCA – Монреальская когнитивная шкала

Введение

Под печеночной энцефалопатией (ПЭ) понимают нейропсихический синдром, развивающийся на фоне тяжелых диффузных поражений печени и проявляющийся расстройствами поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленный метаболическими расстройствами, в основе формирования которого лежат острая печеночно-клеточная недостаточность, диффузные хронические заболевания печени, нарушение дезинтоксикационной функции печени и шунтирование портальной крови [1–7].

ПЭ наиболее часто возникает в результате печеночно-клеточной недостаточности (рассматривается как ведущая причина), а также на фоне форсированного диуреза, желудочно-кишечных кровотечений, парацентеза, хирургических вмешательств, алкогольных эксцессов, инфекционных заболеваний (в том числе спонтанного бактериального перитонита), повышенного потребления белка, воспалительных заболеваний толстой кишки, запора,

портосистемного шунтирования, применения бензодиазепиновых производных или опиатов, гипокалиемии и гиповолемии [1–3, 5].

В современном понимании в основе патогенеза ПЭ лежит токсическое воздействие аммиака на астроциты в результате гипераммониемии и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [1, 6–8]. При диффузных поражениях печени и развитии портосистемного шунтирования основными причинами гипераммониемии являются повышенное всасывание аммиака в кишке, нарушение детоксикации аммиака в печени, нарушение функции почек и алкалоз из-за хронического употребления диуретиков, истощение их внутрисосудистого объема, а также уменьшение степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [1–3, 7].

Клиническая картина ПЭ многообразна, характеризуется широким спектром нейропсихических проявлений – от минимальных бессимптомных форм (стадия 0 согласно критериям West–Haven) до комы (стадия 4) [1–3, 5, 7–9].

Коррекция ПЭ до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей и требует большого объема медицинской помощи на протяжении длительного времени [2, 7]. Основными направлениями терапевтических воздействий при ПЭ являются выявление и устранение факторов,

вызывающих повреждение печени и провоцирующих развитие/нарастание ПЭ, снижение абсорбции азотсодержащих веществ из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); снижение выраженности портосистемного шунтирования; уменьшение образования и абсорбции аммиака или увеличение его элиминации, уменьшение патологических изменений головного мозга, обусловленных печеночной недостаточностью [1, 7, 8]. С учетом особенностей патогенеза ПЭ терапевтическое лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови (в основном, через его ингибирование в ЖКТ) и его удаление, наиболее эффективно при ПЭ [1, 3, 7–10]. С этой целью широко используют неадсорбирующийся дисахарид лактулозу, при приеме которого он подвергается метаболическим превращениям под действием микрофлоры толстой кишки с образованием молочной, уксусной и муравьиной кислот, что сопровождается снижением pH и повышением осмолярности внутрипросветного содержимого, вследствие чего снижаются продукция и абсорбция аммиака, ускоряется пассаж кишечного содержимого, минимизируется воздействие продуктов жизнедеятельности микрофлоры толстой кишки на центральную нервную систему [1–3, 5, 7–10].

Назначение различных пероральных антибиотиков обосновывается их воздействием на микроорга-

низмы, продуцирующие азотистые соединения в ЖКТ [1, 3, 10]. Однако отсутствуют убедительные доказательства эффективности данных препаратов, кроме того, большое количество возможных нежелательных эффектов препятствует их применению в качестве препаратов «первой линии» при лечении ПЭ [1, 3].

Важное место в лечении ПЭ занимает антибиотик рифаксимин-α, являющийся полусинтетическим производным Рифамицина; он обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении большого количества бактерий с биодоступностью 0,5 %, которая делает его очень безопасным лекарственным средством [1, 3, 5, 7–11].

Последнее время в практической деятельности при лечении ПЭ активно применяют L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который считается одним из наиболее удачных лекарственных средств, применяемых в настоящее время с целью обезвреживания аммиака [1, 2, 5, 7–10, 12, 13]. Механизм протективного эффекта препарата связан со снижением уровня аммиака крови, происходящим параллельно увеличению образования мочевины, глутамата и глутамина [1, 2, 5, 7, 10, 12, 13]. LOLA обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокис-

лот в орнитиновый цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие LOLA, что особо значимо при хронических заболеваниях печени. Применение LOLA доказало свою эффективность не только в снижении гипераммониемии и тяжести этого заболевания, но и в улучшении качества жизни пациентов [3, 9, 12, 13].

Цель исследования. Изучить результаты применения различных схем лечения ПЭ у пациентов с циррозом печени (ЦП) до и после трансплантации печени (ТП) и их влияние на частоту и тяжесть ПЭ в периоперационном периоде, а также на течение посттрансплантационного периода.

Материал и методы

В Центре хирургии и трансплантации ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» (Москва) в период с января 2009 г. по апрель 2020 г. выполнено 377 ТП по поводу ее диффузных и очаговых поражений [14–16]. В данное ретроспективное исследование были включены 54 пациента с ЦП

различной этиологии и наличием значимой ПЭ. Возраст пациентов составлял 42 (35–51) года и варьировал от 18 до 64 лет. Среди больных было 26 мужчин и 28 женщин. ЦП HCV-этиологии выявлен у 15 пациентов, HBV-этиологии – у 24 пациентов, другой этиологии (первичный билиарный ЦП, ЦП на фоне первичного склерозирующего холангита, криптогенный ЦП и др.) – у 15 пациентов. Все пациенты проходили обследование и лечение перед близкородственной трансплантацией правой доли печени. Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее в себя определение функциональных проб печени, показателей международного нормализованного отношения (МНО), альбумина крови, креатинина крови, мочевины крови, уровни натриемии, ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастро-дуоденоскопию. В исследование не были включены пациенты, имеющие сопутствующую неврологическую или психиатрическую патологию.

В предоперационном периоде все пациенты получали стандартную консервативную терапию, включающую диуретическую, антибактериальную, гепатопротекторную терапию [17] и инфузию альбумина при необходимости.

Таблица 1. Клинико-инструментальные показатели обследуемых пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Пол (м/ж)	13/14	13/14	>0,05
Возраст, лет	47 (36–52)	40 (34–49)	>0,05
Этиология (вирусные гепатиты С и В/другое)	10/11/6	5/13/9	>0,05
Чайлд–Пью (В/С)	11/16	10/17	>0,05
MELD	20 (16–27)	22 (18–25)	>0,05
Альбумин	34,2 (29,4–38,2)	34,5 (29,6–37,8)	>0,05
Общий билирубин крови	65,6 (49,8–142,6)	67,7 (56,5–190,6)	>0,05
Прямой билирубин крови	19,2 (11,9–54,3)	23,5 (12–155,9)	>0,05
Аланинаминотрансфераза	38,1 (23–78,4)	54,9 (27,5–83,1)	>0,05
Аспаратаминотрансфераза	70,8 (38,1–112,6)	74,7 (39,1–127,3)	>0,05
Креатинин крови	62 (53,3–77,1)	58,7 (51,9–72)	>0,05
Мочевина крови	4,3 (3,2–5,8)	3,8 (3,3–5,3)	>0,05
Сывороточный натрий	138 (134,4–141)	139 (135–142)	>0,05
МНО	1,53 (1,34–1,74)	1,38 (1,33–1,71)	>0,05
Тест связи чисел	113 (91–134)	126 (93–132)	>0,05



Пациенты были разделены на группы в зависимости от способов лечения ПЭ. В 1-ю группу (сравнения) вошли 27 пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии принимали лактулозу в дозе 20–30 г 2–3 раза в день и рифаксимин в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Во 2-ю группу вошли 27 пациентов, лечение ПЭ которым проводили с помощью лактулозы в дозе 20–30 г 2–3 раза в день, рифаксимином в дозе 400 мг 3 раза в сутки в комбинации с LOLA в дозировке 10 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 7 дней в дооперационном периоде, с продолжением внутривенного введения LOLA в дозе 10 г 2 раза в сутки в течение 5 дней в послеоперационном периоде. По клиническим, инструментальным, лабораторным показателям группы больных были однородны (табл. 1).

Диагностику ПЭ проводили на основании подробной беседы с пациентом, а также его ближайшими родственниками, анамнеза, клинических проявлений ПЭ, а также результаты теста связи чисел до и после курса терапии.

Основные симптомы, характеризующие ПЭ у пациентов сравниваемых групп, представлены в табл. 2.

Стадии ПЭ в дооперационном периоде до и после лечения ПЭ, а также через 3, 5, 7 суток после операции изучали в соответствии с критериями West–Haven, 1994 [2, 4, 18].

Среди больных в 1-й группе 3 пациента (11,1 %) имели I стадию ПЭ, 11 пациентов (40,7 %) – II стадию ПЭ, 13 пациентов (48,1 %) – III стадию ПЭ. В основной группе больных 2 пациента (7,4 %) имели I стадию ПЭ, 10 пациентов – II стадию ПЭ, 15 пациентов (55,6 %) – III стадию ПЭ (табл. 3).

Кроме того, пациентам проводили оценку когнитивных функций в соответствии с Монреальской когнитивной шкалой (MoCA) [19] в дооперационном периоде до и после лечения ПЭ, а также через 5 суток после ТП. Результаты оценки когнитивных функций в группах больных до лечения ПЭ представлены в табл. 4.

Таблица 2. Основные симптомы печеночной энцефалопатии до начала терапии

Показатель	Группы больных		p
	первая	вторая	
Снижение внимания	100 %	100 %	>0,05
Нейромышечные нарушения (изменение почерка, тремор и др.)	85,2 %	88,9 %	>0,05
Снижение памяти	70,4 %	74,1 %	>0,05
Нарушение сна	77,8 %	74,1 %	>0,05

Таблица 3. Распределение больных по стадиям печеночной энцефалопатии (согласно критериям West–Haven)

Стадия печеночной энцефалопатии	Группы больных		p
	первая	вторая	
I стадия	11,1 %	7,4 %	>0,05
II стадия	40,7 %	40,7 %	>0,05
III стадия	48,1 %	51,9 %	>0,05

Таблица 4. Распределение больных после оценки когнитивных функций до лечения печеночной энцефалопатии (согласно Монреальской когнитивной шкале)

MoCA (баллы)	Группы больных		p
	первая	вторая	
Менее 26	88,9 %	96,3 %	>0,05
Не менее 26	11,1 %	3,7 %	>0,05

Таблица 5. Основные симптомы печеночной энцефалопатии до и после начала терапии в дооперационном периоде

Показатель	Группы больных			
	первая		вторая	
	до	после	до	после
Снижение внимания	100 %	88,8 %	100 %	66,7 %*^
Нейромышечные нарушения (изменение почерка, тремор и др.)	85,2 %	70,4 %	88,9 %	40,7 %*^
Снижение памяти	70,4 %	59,3 %	70,4 %	29,6*^
Нарушение сна	55,6 %	48,1 %	63,0 %	22,2 %*^

Примечания: * – p < 0,05 (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – p < 0,05 (U-критерий Манна–Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

В послеоперационном периоде изучали время адекватного восстановления уровня сознания и перевода пациентов на самостоятельное дыхание (время экстубации), длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении и послеоперационного койко-дня, причем пациенты с хирургически осложненным течением послеоперационного периода в исследование включены не были.

Количественные данные представлены в виде «медиана (меж-

квартильный интервал)». Статистическую значимость между зависимыми группами оценивали с помощью критерия Вилкоксона, между независимыми группами – с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 при уровне статистической значимости p < 0,05. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft inc., США) [20].

Результаты

После применения LOLA в комбинации с лактулозой и рифаксимином все пациенты 2-й группы отметили улучшение общего состояния, уменьшение слабости, улучшение внимания, памяти, сна, было отмечено снижение выраженности нейромышечных нарушений (табл. 5).

Через 7 дней после начала курса консервативной терапии у пациентов 1-й группы было отмечено статистически значимое уменьшение времени прохождения теста связи чисел по сравнению с показателями до начала лечения и которое составило 98 с (75–111). Однако при добавлении к терапии LOLA (2-я группа больных) время прохождения теста значительно сокращалось и составило 49 с (40–85) и было статистически значимо ниже как по сравнению с показателем до начала терапии, так и по отношению к результатам в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис.).

Применение LOLA в комплексной терапии ПЭ (2-я группа больных) приводило к статистически значимому уменьшению ПЭ II–III стадии и увеличению частоты ПЭ 0–I стадии по отношению как к показателям до начала терапии, так и соответствующим показателям в группе сравнения (табл. 6).

При оценке когнитивных функций по шкале MoCA через 7 дней после лечения у больных 2-й группы было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций по сравнению с показателями до начала терапии, а также по отношению к таковым в группе сравнения (табл. 7).

Применение LOLA в послеоперационном периоде у пациентов, получавших LOLA в комбинации с лактулозой и рифаксимином на дооперационном этапе, приводило к более быстрому снижению тяжелых стадий ПЭ (II–III стадии) в сторону более легких форм (0–I стадии) на 3-и, 5-е и 7-е сутки после ТП по отношению к таковым в группе сравнения (табл. 8).

Применение LOLA в комбинированном лечении ПЭ приводило к более быстрому восстановлению когнитивных функций у данной

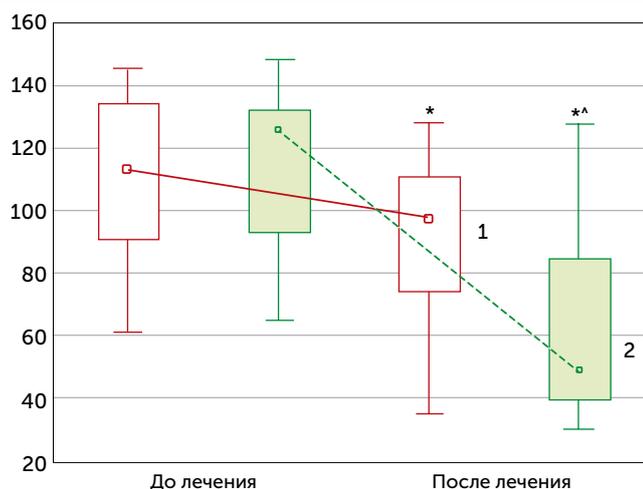


Рисунок. Влияние различных схем лечения печеночной энцефалопатии на время выполнения теста связи чисел

1, 2 – группы больных
* – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем
^ – $p < 0,05$ (U- критерий Манна-Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения

Таблица 6. Влияние применения различных схем терапии печеночной энцефалопатии в дооперационном периоде (согласно критериям West–Haven)

Стадия печеночной энцефалопатии	Группы больных			
	первая		вторая	
	до	после	до	после
0 стадия	0	3,7 %	0	25,9 %*^
I стадия	11,1 %	14,8 %	7,4 %	44,4 %*^
II стадия	40,7 %	40,7 %	40,7 %	14,8 %*^
III стадия	48,1 %	40,7 %	51,9 %	14,8 %*^

Таблица 7. Влияние различных схем лечения печеночной энцефалопатии на когнитивные функции пациентов в дооперационном периоде (согласно Монреальской когнитивной шкале)

MoCA (баллы)	Группы больных			
	первая		вторая	
	до	после	до	после
Менее 26	88,9 %	77,8 %	96,3 %	51,9 %*
Не менее 26	11,1 %	22,2 %	3,7 %	48,1 %*^

Примечания: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – $p < 0,05$ (U-критерий Манна– Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

группы пациентов по сравнению с пациентами, не получавшими LOLA (табл. 9).

Кроме того, у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде отмечено более быстрое послеоперационное восстановление, что характеризовалось статистически значимым ($p < 0,05$) уменьшением длительности послеоперационного пребывания пациентов в стационаре (20 дней (17–22) в основной группе

пациентов против 25 дней (18–30) в группе сравнения).

Побочных эффектов от назначенной терапии в обеих группах больных отмечено не было. Госпитальной летальности не было.

Обсуждение результатов

Печеночная энцефалопатия является тяжелым осложнением диффузных хронических заболеваний печени, наиболее часто развивается



у больных с ЦП и отмечается в 30–80 % случаях, а гораздо более высокий процент этих пациентов могут иметь минимальную или латентную стадию энцефалопатии [3]. ПЭ существенно снижает качество жизни как самих пациентов, так и их родственников в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием, а распространенность ПЭ коррелирует с тяжестью ЦП и является важным показателем декомпенсации [2, 4, 6]. У большинства больных ЦП после возникновения ПЭ летальность в течение года составляет 50 %, в течение 5 лет – около 80 % в результате нарастания гепатоцеллюлярной недостаточности [1].

Как указано в рекомендациях EASL/AASLD по лечению и профилактике ПЭ, для предотвращения рецидива выраженной ПЭ эффективно сочетание рифаксимины-α с лактулозой [1, 2, 9].

Последнее время в практической деятельности при лечении ПЭ активно применяют LOLA, который включает в себя два важных действующих вещества – орнитин (субстрат цикла мочевины, функциональная способность которого при ЦП значительно ограничена) и аспарат (превращается в глутамат в реакции трансаминирования), активизирующий орнитинный цикл детоксикации аммиака, который считается одним из наиболее удачных лекарственных средств, применяемых в настоящее время с целью обезвреживания аммиака [1, 2, 5, 7–10, 12, 13].

В нашем исследовании показано эффективное воздействие на частоту и тяжесть ПЭ применения LOLA в комбинации с рифаксимином и лактулозой для ее лечения. У пациентов отмечено улучшение общего состояния, уменьшилось число больных со снижением внимания, нейромышечными нарушениями, снижением памяти и нарушением сна, увеличилось количество больных без нарушений когнитивных функций согласно MoCA, отмечен положительный результат теста связи чисел у большинства больных по сравнению с пациентами, которым в лечении ПЭ применяли только рифаксимин и лактулозу.

Таблица 8. Распределение больных по стадиям печеночной энцефалопатии после трансплантации печени (согласно критериям West–Haven)

Группы больных/сутки после операции	Стадия печеночной энцефалопатии				
	0 стадия	I стадия	II стадия	III стадия	
Группа 1	До операции	3,7 %	14,8 %	40,7 %	40,7 %
	3-и сутки	14,8 %	25,9 %	33,3 %	25,9 %
	5-е сутки	18,5 %	40,7 %	22,2 %	18,5 %
	7-е сутки	51,8 %	29,6 %	14,8 %	3,7 %
Группа 2	До операции	25,9 % [^]	44,4 % [^]	14,8 % [^]	14,8 % [^]
	3-и сутки	48,1 % [^]	37,0 %	11,1 % [^]	3,7 % [^]
	5-е сутки	85,2 % [^]	14,8 % [^]	0 [^]	0 [^]
	7-е сутки	92,6 % [^]	7,4 % [^]	0 [^]	0

Примечание: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; [^] – $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

Таблица 9. Влияние различных схем лечения печеночной энцефалопатии на когнитивные функции пациентов перед трансплантацией печени и на 5-е сутки послеоперационного периода (согласно Монреальской когнитивной шкале)

MoCA (баллы)	Группы больных			
	первая		вторая	
	до	после	до	после
Менее 26	77,8 %	25,9 %*	51,9 %	0* [^]
Не менее 26	22,2 %	74,1 %*	48,1 %	100,0 %* [^]

Примечания: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; [^] – $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

ТП является единственным способом лечения терминальных диффузных заболеваний печени вне зависимости от их этиологии. Большинство этих пациентов имеет ПЭ различной степени выраженности, наличие которой значительно влияет на результаты операции и течение послеоперационного периода [21]. До 50 % пациентов, перенесших ТП по поводу хронического заболевания печени, страдают от ПЭ после операции, и из них от 35 до 45 % пациентов имели эпизоды ПЭ в анамнезе [22, 23], что в настоящее время рассматривается как фактор риска развития ПЭ в первые недели после ТП [23]. В первые недели после ТП у 30 % пациентов развивается дезориентация, спутанность сознания, помутнение сознания, галлюцинации или судороги [23]. В то же время у пациентов без ПЭ до ТП отмечалось значительное снижение частоты проявлений когнитивных нарушений в течение первого года после операции [22].

ТП устраняет основное хроническое заболевание печени, которое по определению вызывает ПЭ, и таким образом эффективно устраняет предполагаемый основной патогенный фактор ПЭ – гипераммониемию. До недавнего времени считалось, что ПЭ полностью обратима, однако некоторая степень когнитивных нарушений может сохраняться у пациентов после ТП, а также у пациентов, трансплантация которым не производилась, после разрешения ПЭ [21, 24], а последствия неврологических осложнений являются следствием ПЭ в дооперационном периоде [25]. Наличие ПЭ у больных ЦП приводит к худшему прогнозу после ТП [24]. Анализируя данные литературы, можно сделать заключение, что лечение ПЭ в перитрансплантационном периоде является необходимой мерой.

В нашем исследовании было показано, что применение LOLA в комбинации с рифаксимином и

лактозой перед ТП с дальнейшим изолированным применением LOLA в послеоперационном периоде значимо снижало число пациентов с тяжелыми формами ПЭ, увеличивало количество пациентов с легкими формами ПЭ, приводило к более быстрому восстановлению когнитивных функций у пациентов с ПЭ на дооперационном этапе на всех сроках наблюдения, что способствовало более ранним срокам восстановления сознания, мышечного тонуса и, соответственно, времени экстубации в послеоперационном периоде, а также сокращало сроки нахождения пациентов в отделении реанимации и послеоперационного пребывания больных в стационаре по сравнению с таковыми у пациентов, которым в лечении ПЭ на дооперационном этапе применяли рифаксимин с лактулозой.

В настоящий момент основным методом лечения ПЭ является консервативная терапия, которая включает в себя совместное применение лактулозы, α -рифаксимины и LOLA [3].

Заключение

Наш опыт применения L-орнитина-L-аспартата в комбинации с рифаксимином и лактулозой в лечении тяжелой печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени показывает его хорошую переносимость, безопасность и эффективность, в связи с чем применение L-орнитина-L-аспартата может быть рекомендовано для терапии печеночной энцефалопатии, в том числе пациентам, которым планируется трансплантация печени.

Выводы

1. Применение L-орнитина-L-аспартата в комбинированном

лечении печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени способствует улучшению их общего состояния, снижению слабости, улучшению внимания, памяти, сна, снижению нейромышечных нарушений, уменьшению времени прохождения теста связи чисел и ускорению восстановления когнитивных функций (согласно Монреальской когнитивной шкале) в перитрансплантационном периоде.

2. Применение L-орнитина-L-аспартата в комбинации с лактулозой и рифаксимином до и после трансплантации печени приводит к более быстрому снижению степени выраженности печеночной энцефалопатии и заметному уменьшению (на 20 %) длительности послеоперационного восстановления пациентов.

Список литературы:

1. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(1):44–53.
2. Полухина А.В., Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В. Печеночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии. Медицинский совет. 2018;(3):43–48.
3. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Максимов С.А. Взаимосвязь печеночной энцефалопатии с цинком при заболеваниях печени, диагностика и лечение. Поликлиника. 2017;(4):33–40.
4. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):5–9. PMID: 30706420 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
5. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):142–151. PMID: 28660152 <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069>
6. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2048–2061. PMID: 26164219 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.039>
7. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(4):509–519. PMID: 27377741 <https://doi.org/10.5009/gnl15419>
8. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Печеночная энцефалопатия. Доказательная гастроэнтерология. 2017;(4):25–31.
9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the European Association for the study of the liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–735. PMID: 25042402 <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
10. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):241–253. PMID: 24411831 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.009>
11. Salehi S, Tranah TH, Lim S, Heaton N, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):435–441. PMID: 31169941 <https://doi.org/10.1111/apt.15326>
12. Butterworth RF, McPhall MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):31–37. PMID: 30706425 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1024-1>
13. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313. PMID: 30302048 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>
14. Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Колышев И.Ю., Рудаков В.С. и др. Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе печени. Современные технологии в медицине. 2017;9(1):123–128.
15. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Сушков А.И., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Шабалин М.В. и др. Особенности сосудистых реконструкций и результаты 220 родственных трансплантаций правой доли печени взрослым пациентам. Альманах клинической медицины. 2018;46(6):598–608.
16. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Чучуев Е.С., Рудаков В.С. и др. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(2):25–31.
17. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Рудаков В.С., Журбин А.С. и др. Сравнительные результаты

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Гепа-Мерц

Торговое наименование

Гепа-Мерц

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, состав

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мл концентрата содержат L-орнитина-L-аспартат 5,0 г; гранулят для приготовления раствора для приема внутрь, один пакетик содержит L-орнитина-L-аспартат 3,0 г.

Показания к применению

Для инфузии: печеночная энцефалопатия (латентная и выраженная) **Для приема внутрь:** острые и хронические заболевания печени, сопровождаемые гипераммониемией (в том числе циррозы, вирусные гепатиты, при жировой дистрофии, токсических поражениях печени на фоне отравления алкоголем), печеночная энцефалопатия (латентная и выраженная).

Способ применения и дозы

Инфузии: Внутривенно до 40 мл (4 ампулы) в сутки в 500 мл инфузионного раствора. При симптомах прекомы и комы - до 80 мл (8 ампул) в сутки. Максимальная скорость внутривенного введения – 5 г в час (соответствует содержимому 1 ампулы). Не растворять более 60 мл (6 ампул) в 500 мл инфузионного раствора! Использовать изотонический раствор, раствор глюкозы или раствор Рингера. **Раствор для приема внутрь:** по 1-2 пакетика гранулята в 200 мл жидкости, до 3-х раз в сутки во время или после еды.

Нежелательные реакции

Нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$): аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея. Побочные эффекты обычно являются преходящими и не требуют отмены препарата.

Противопоказания

Гиперчувствительность к L-орнитину-L-аспартату или другим компонентам препарата; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатина > 3 мг/100мл); детский и подростковый возраст до 18 лет в связи с недостаточностью данных (*гранулят*).

Лекарственные взаимодействия

Не установлены

Особые указания

При высоких дозах концентрата для приготовления инфузионных растворов Гепа-Мерц, следует контролировать уровень мочевины в сыворотке крови и моче *Применение у детей:* данных об использовании препарата у детей не имеется. *Беременность и лактация:* с осторожностью применять в период беременности, с учетом соотношения польза/риск для матери и плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:* в зависимости от течения заболевания может ухудшиться способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Механизм действия

Действие L-орнитина-L-аспартата осуществляется посредством двух ключевых методов детоксикации аммиака: синтеза мочевины и синтеза глутамина посредством аминокислот – орнитина и аспартата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту (для инфузий);
Без рецепта (для приема внутрь)

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Мерц Фармасьютикалс ГмБХ
Франкфурт-на-Майне, Германия
Тел: +49-69-1503-0, факс: +49-69-1503-200
Эл. почта: info@merz.de

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РУ:

ТОО «Ацино Каз» Республика Казахстан,
050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136 «А»
Тел: +7 727 364 56 61
E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

НОМЕР РУ:

Гранулят РК-ЛС-5№010922;
Концентрат для инфузий РК-ЛС-5№010906

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

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской теме.

- применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2016;(9):71–75.
18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716–721. PMID: 11870389 <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
 19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, White-head V. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. PMID: 15817019 <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
 20. Реброва О.Ю. И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;15(1):8–10.
 21. Kornerup LS, Pflugrad H, Weissenborn K, Vilstrup H, Dam G. Cognitive impairment after liver transplantation: residual hepatic encephalopathy or post-transplant encephalopathy? *Hepat Med*. 2019;11:41–46. PMID: 31040728 <https://doi.org/10.2147/HMER.S144667>
 22. Hopp A-E, Dirks M, Petrusch C, Goldbecker A, Tryc AB, Barg-Hock H, et al. Hepatic encephalopathy is reversible in the long term after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(11):1661–1672. PMID: 31437344 <https://doi.org/10.1002/lt.25626>
 23. Pflugrad H, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg C, Klempnauer J, et al. Cerebral metabolite alterations in patients with posttransplant encephalopathy after liver transplantation. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221626. PMID: 31442276 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221626>
 24. Lucidi C, Corradini SG, Abraldes JG, Merli M, Tandon P, Ferri F, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transpl*. 2016;22(10):1333–1342. PMID: 27434824 <https://doi.org/10.1002/lt.24517>
 25. Weiss N, Thabut D. Neurological complications occurring after liver transplantation: role of risk factors, hepatic encephalopathy, and acute (on chronic) brain injury. *Liver Transpl*. 2019;25(3):469–487. PMID: 30697911 <https://doi.org/10.1002/lt.25420>

Информация об авторах:

Восканян Сергей Эдуардович – чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>

25 % – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Найденов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>

20 % – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Артемьев Алексей Игоревич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа

Забезинский Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-5724-6998>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа

Губарев Константин Константинович – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека, руководитель Центра ЭКМО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа
Рудаков Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа
Шабалин Максим Вячеславович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-4527-0448>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа
Светлакова Дарья Сергеевна – врач-хирург хирургического отделения по координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-2274-6204>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа
Мальцева Анна Погосовна – врач-хирург хирургического отделения № 1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0003-1192-9598>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа
Восканян Юлия Владимировна – врач-гастроэнтеролог поликлиники ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0003-2445-7382>

5 % – получение материала исследования, получение данных для анализа

Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах



Э.И. Полозова¹, В.В. Скворцов², И.Е. Трохина¹, Н.С. Нефедов¹,
¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева;
²Волгоградский государственный медицинский университет

Введение. Проблема язвенной болезни желудка обладает особой социально-экономической значимостью и оказывает колоссальное влияние на качество жизни людей. Актуальность нашего исследования обусловлена увеличением заболеваемости населения ЯБЖ, вариабельностью клинической картины в зависимости от возрастной категории пациентов и особенностями лечения данной патологии ЖКТ.

Цель. Изучение особенностей течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах больных, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлиническом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» в период с 2017 по 2020 г.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 100 пациентов разных возрастных групп с ЯБЖ, находившихся на диспансерном наблюдении в поликлинике ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» г. Саранска в 2017–2020 гг. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ЯБЖ чаще наблюдается у пациентов среднего и пожилого возраста и сопровождается стертой клинической картиной заболевания в отличие от лиц молодого возраста, у которых наблюдаются яркие клинические проявления данного заболевания. Язвенные дефекты у больных молодого и среднего возраста чаще имеют малые размеры и располагаются преимущественно в области угла желудка, а у лиц пожилого и старческого возраста язвы локализуются преимущественно в кардиальном отделе, могут иметь гигантские размеры и часто приводят к развитию осложнений (прежде всего, желудочно-кишечных кровотечений).

Выводы. Стертость клинической картины, отсутствие патогномичных симптомов у пациентов пожилого возраста обуславливают позднюю диагностику ЯБЖ, что в итоге приводит к высокой частоте развития осложнений, требующих оперативного вмешательства. В клинической практике необходимо учитывать данные особенности течения язвенной болезни у пожилых пациентов и своевременно назначать необходимый комплекс лабораторно-инструментальных исследований и превентивную терапию.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, желудок, эрадикационная терапия, осложнения, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Полозова Э.И., Скворцов В.В., Трохина И.Е., Нефедов Н.С. Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах. Медицинский совет. 2021;(5):38–44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-38-44.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of gastric ulcer in different age groups

Ella I. Polozova¹, ORCID: 0000-0003-2693-420X, ellanac78@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Irina E. Trokhina¹, ORCID: 0000-0002-7493-3853, trokhina-07@yandex.ru

Nikolay S. Nefedov¹, ORCID: 0000-0002-6163-3712, nefedov.colia65@mail.ru

¹National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

²Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Introduction. The problem of gastric ulcer is of particular socio-economic importance and has a tremendous impact on the quality of life of people. The relevance of our study is due to an increase in the incidence of peptic ulcer in the population, the variability of the clinical picture depending on the age category of patients, and the peculiarities of the treatment of this gastrointestinal pathology.

The aim of the study is to study the features of the course of gastric ulcer in different age groups of patients under dispensary supervision in the outpatient department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Moldova "Republican Clinical Hospital No. 5" in the period from 2017 to 2020.

Materials and methods. A retrospective analysis of outpatient records of 100 patients of different age groups with gastric ulcer who were under dispensary observation at the outpatient clinic of the Republican Clinical Hospital No. 5 in Saransk in 2017–2020 was carried out. Statistical analysis of the data obtained was carried out using the Microsoft Office Excel program. Results and discussion. It was found that gastric ulcer is more often observed in middle-aged and elderly patients and is accompanied by blurring of the clinical picture of the disease, in contrast to young people, who have vivid clinical manifestations of this disease. Ulcerative defects in young and middle-aged patients are more often small in size and are located mainly in the area of the stomach angle, and in elderly and senile patients, ulcers are localized mainly in the cardiac region, can be gigantic and often lead to the development of complications (primarily gastrointestinal intestinal bleeding). Conclusions. The blurring of the clinical picture, the absence of pathognomonic symptoms in elderly patients determine the late diagnosis of gastric ulcer, which ultimately leads to a high incidence of complications requiring surgical intervention. In clinical practice, it is necessary to take into account these features of the course of peptic ulcer disease in elderly patients and to prescribe the necessary complex of laboratory and instrumental studies and preventive therapy in a timely manner.

Keywords: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, stomach, eradication therapy, complications, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Polozova E.I., Skvortsov V.V., Trokhina I.E., Nefedov N.S. Features of the course of gastric ulcer in different age groups. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):38–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-38-44.

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

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое заболевание, которое постоянно протекает с последовательным чередованием стадий обострения и ремиссии, и главным проявлением данного заболевания служит формирование язвенного дефекта в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки [1–4]. ЯБ является одной из самых наиболее распространенных патологий желудочно-кишечного тракта. По данным статистики, ЯБ регистрируется у 60–65 % населения всего мира [5–8]. Наиболее неблагоприятными факторами, ухудшающими прогноз пациента, являются частые обострения ЯБ, стертость клинической симптоматики, довольно длительное течение с частым формированием рецидивирующих и трудно заживляющихся язв, а также развитие осложнений. Большое значение имеет устойчивость *H. pylori* к антибиотикам [9–12].

Решающая роль в этиологии развития ЯБ отводится сегодня микроорганизмам *H. pylori*, обнаруженным австралийским ученым Б. Маршаллом в 1983 г.¹ [13–16]. Бактерия *Helicobacter pylori* определяется у 50–70 % пациентов с язвами, локализованными в области двенадцатиперстной кишки, и у 30–50% пациентов с язвой желудка. Она ослабляет защитную функцию слизистой оболочки и делает ее уязвимой для выделяемой кислоты [17; 18, с. 25–26; 19; 20].

ЯБ протекает, как правило, с постоянным чередованием стадий обострения (от 3–4 до 6–8 нед.) и ремиссии (от нескольких недель до многих лет) [21–23]. Влияние различных неблагоприятных факторов, таких как эмоциональное перенапряжение, прием нестероидных противовоспалительных средств, которые снижают свертываемость крови, курение, злоупотребление алкогольными напитками может привести к развитию частых осложнений: стеноз привратника и двенадцатиперстной кишки (10–40 %), язвенное кровотечение (5–10 %), перфорация (у 10 %), малигнизация язвы (5 %), пенетрация язвы (5 %) [24–26]. Наличие ЯБ сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов, особенно при развитии вышеупомянутых осложнений [26–29].

Цель. Изучить особенности течения ЯБ желудка в разных возрастных группах больных, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлиническом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» в период с 2017 по 2020 г.

Материалы и методы

В ходе исследования проведен анализ амбулаторных карт 100 пациентов разных возрастных групп с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), находившихся на диспансерном наблюдении в поликлинике ГБУЗ РМ «Республиканская клиниче-

ская больница № 5» г. Саранска в 2017–2020 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева».

При оценке амбулаторных карт была использована возрастная классификация Всемирной организации здравоохранения:

- 25–44 лет – молодой возраст;
- 44–60 лет – средний возраст;
- 60–75 лет – пожилой возраст;
- 75–90 лет – старческий возраст;
- После 90 лет – долгожители.

Анализировали особенности клинической картины ЯБЖ у пациентов разных возрастных групп, характер жалоб и условия их возникновения, уточняли наличие факторов риска развития ЯБЖ (инфекция *Helicobacter pylori*, нарушение режима и характера питания, нервно-психический фактор (стрессы), курение, злоупотребление алкоголем, отягощенная наследственность), длительность ЯБ, регулярность приема назначенных препаратов, наличие осложнений и других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

В группу исследования вошли 100 пациентов с ЯБЖ, среди них 62 человека составляли женщины

¹ Ледина Н.В. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения язвенной болезни желудка у пациентов пожилого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 139 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/disser/ledina.pdf>.



(62 %) и 38 – мужчины (38 %). Возраст пациентов варьировал от 25 до 85 лет. Известно, что заболевание в четыре раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но мужчины реже обращаются за медицинской помощью, поэтому количество женщин, находящихся на диспансерном наблюдении, преобладает.

Соответственно возрастной классификации пациенты распределились следующим образом: 16 человек составили пациенты молодого возраста (16 %), 38 пациентов среднего возраста (38 %), 40 пациентов пожилого возраста (40 %), 6 пациентов старческого возраста (6 %). Среди обследуемых пациентов с ЯБЖ большинство – пациенты среднего и старческого возраста, т.к. в молодом возрасте чаще развивается язва двенадцатиперстной кишки, в старшем возрасте – язва желудка (рис. 1).

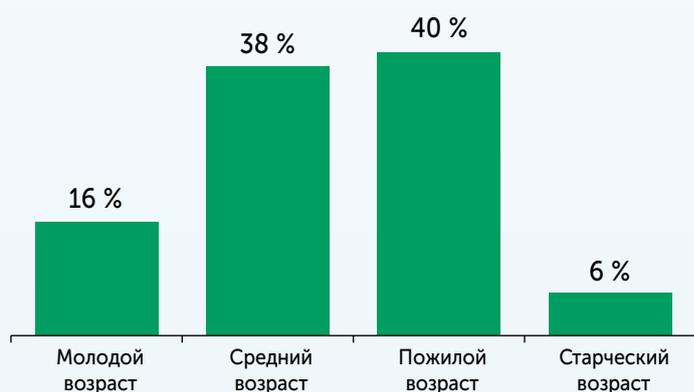


Рисунок 1. Распределение пациентов с язвенной болезнью желудка по возрастным группам

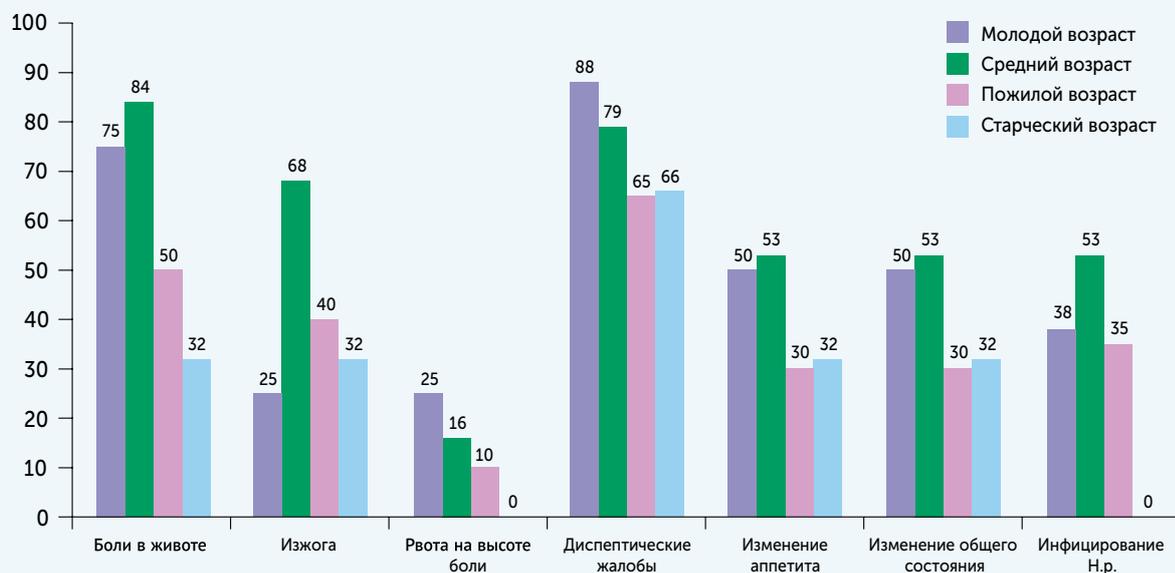


Рисунок 2. Клинические особенности язвенной болезни желудка больных разных возрастных групп

В клинической картине больных ЯБЖ разных возрастных групп наблюдались следующие особенности: в молодом возрасте в клинике преобладали диспептический синдром – у 88 % больных и болевой синдром – у 75 % больных. Также у 50 % больных в данной возрастной категории наблюдались жалобы на изменение аппетита и общего состояния. У лиц среднего возраста в клинике преобладали болевой синдром – у 84 % больных, изжога – у 68 %, диспептические жалобы – у 79 % больных, нередко возникало изменение аппетита – у 53 % больных. В пожилом возрасте диспептические жалобы занимали в клинике первое место и наблюдались у 65 % больных, у 50 % больных отмечалось появление болевого синдрома и изменение общего состояния, у 40 % больных наблюдалась изжога.

В старческом возрасте в клинике преобладали диспептические жалобы, наблюдавшиеся у 66 % больных, остальные жалобы проявлялись в равной степени. В ходе исследования было отмечено, что в молодом и среднем возрасте ЯБЖ имеет более яркую и разнообразную клинику по сравнению с клиникой в пожилом и старческом возрасте. Клиническая картина ЯБ у пациентов пожилого и старческого возраста часто может быть стертой или атипичной, поэтому нередко заболевание обнаруживают случайно, и оно может манифестировать осложнениями (рис. 2).

При изучении клинической картины ЯБЖ у больных разных возрастных групп были отмечены следующие особенности локализации язвы желудка: у лиц молодого возраста преобладает локализация язвы желудка в области угла желудка – у 10 пациентов (62 %), антрального отдела – у 4 пациентов (25 %), пилорического отдела – у 2 пациентов (13 %). В средней возрастной группе язва желудка чаще локализуется в области угла желудка – у 12 пациентов (31 %), тела желудка – у 8 пациентов (21 %), пилорического отдела – у 8 пациентов (21 %). У лиц пожилого возраста чаще встречается язва кардиального отдела желудка – у 10 пациентов (25 %) и язва тела желудка – у 10 пациентов (25 %). В старческом возрасте преобладает локализация язвы желудка

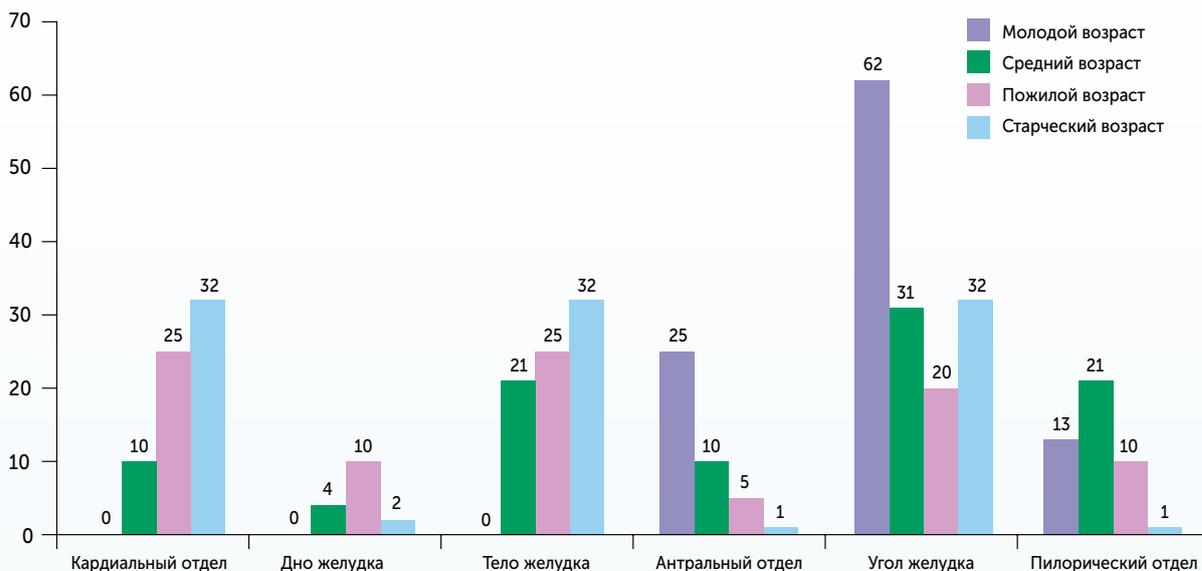


Рисунок 3. Особенности локализации язвы желудка в различных возрастных группах

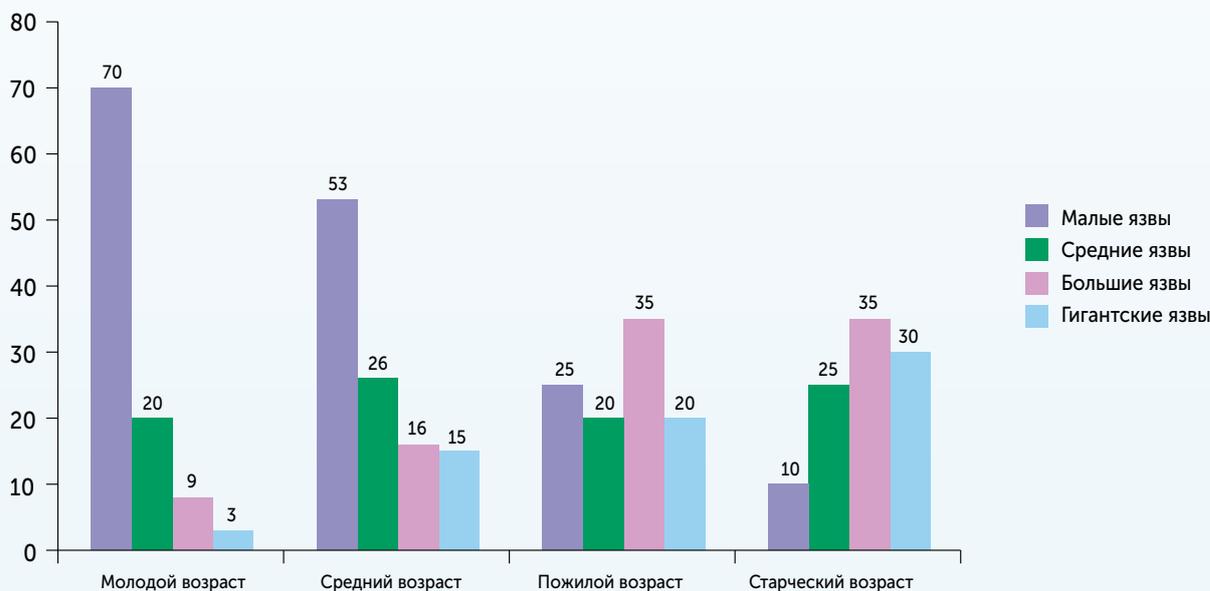


Рисунок 4. Размеры язвенного дефекта у лиц разных возрастных групп с язвенной болезнью желудка

в области кардиального отдела – у 4 пациентов (32 %), также в области угла желудка – у 32 % больных и в области тела желудка – у 32 % (рис. 3).

Анализ размеров язвенных дефектов показал следующие различия: в молодом возрасте чаще встречаются малые язвы – у 70 % больных и средние язвы желудка – у 20 % больных, реже наблюдаются большие язвы – у 7 % пациентов и гигантские язвы – у 3 % больных. У лиц среднего возраста также преобладают малые язвы – у 53 % больных и средние язвы – у 26 % больных, большие язвы встречаются у 16 % больных, гигантские – у 15 %

пациентов. В пожилом возрасте преобладают большие язвы – у 35 % больных, реже малые язвы – у 25 % больных, средние и гигантские язвы встречаются у 20 % больных. У лиц старческого возраста чаще встречаются большие и гигантские язвы – у 35 и 30 % больных соответственно. Несколько реже встречаются средние язвы – у 25 % больных. Малые язвы встречаются крайне редко – у 10 % больных (рис. 4).

При изучении амбулаторных карт было отмечено, что у лиц молодого возраста с ЯБЖ в преобладающем числе случаев проводилось только медикаментозное лечение – у 87 % пациентов. Только 13 %

пациентов потребовалось оперативное лечение в связи с осложнениями ЯБ. В среднем возрасте только медикаментозное лечение было проведено 74 % больных, оперативное лечение потребовалось 26 % больных. В пожилом и старческом возрасте медикаментозное лечение было проведено 65 и 67 % больных соответственно. Из-за более высокого числа осложнений оперативное лечение потребовалось в пожилом возрасте 35 % больных, в старческом возрасте – 33 % больных (рис. 5).

Изучая клинические особенности ЯБЖ у лиц пожилого и старческого возраста, необходимо

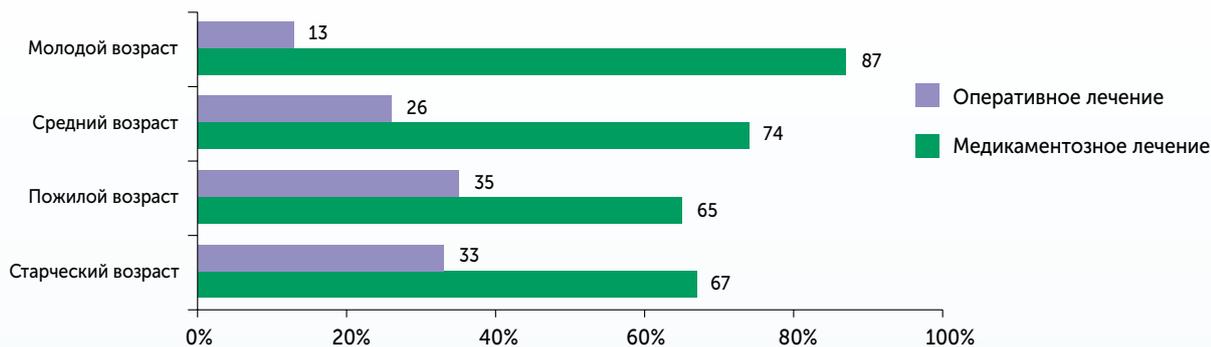


Рисунок 5. Виды тактики лечения у лиц с язвенной болезнью желудка разных возрастных групп

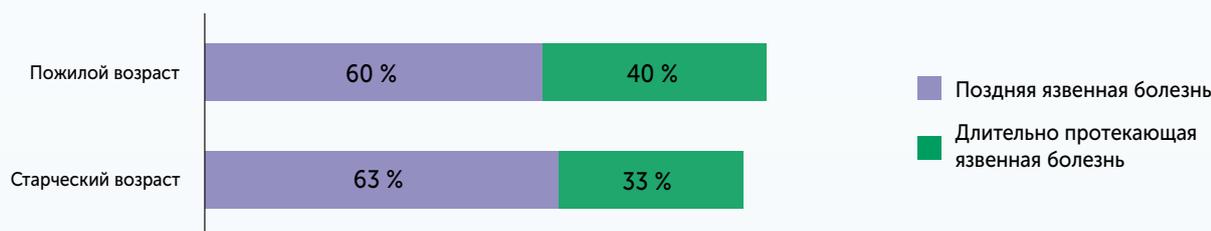


Рисунок 6. Особенности ЯБЖ в пожилом и старческом возрасте

выделить два варианта развития заболевания:

Длительно протекающая ЯБЖ. Встречается у 40 % пациентов пожилого и 33 % старческого возраста.

Поздняя ЯБ. Наблюдается у 60 % больных пожилого возраста и 67 % старческого возраста (рис. 6).

С увеличением возраста пациентов, страдающих ЯБ, уменьшается роль инфекции *H. pylori* и увеличивается значимость других факторов, в частности влияние длительного и частого приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Нами отмечено, что длительное и частое использование НПВС в молодом возрасте имело место у 38 % больных, в среднем возрасте – у 32 % больных, в пожилом возрасте – у 40 % больных, а в старческом возрасте – у 66 % пациентов.

Таким образом, ЯБЖ чаще наблюдается у пациентов среднего и пожилого возраста и сопровождается малосимптомностью и стер-

тостью клинической картины заболевания в отличие от лиц молодого возраста, у которых наблюдаются яркие клинические проявления данного заболевания. Язвенные дефекты у больных молодого и среднего возраста наиболее часто имеют малые размеры и располагаются преимущественно в области угла желудка, а у лиц пожилого и старческого возраста язвы локализуются преимущественно в кардиальном отделе желудка, могут иметь гигантские размеры и часто приводят к развитию осложнений (прежде всего, желудочно-кишечных кровотечений).

Заключение

1. Наиболее часто ЯБЖ регистрируется у пациентов среднего (38 %) и пожилого (40 %) возраста.
2. При изучении клинических симптомов у пациентов с ЯБЖ в молодом и среднем возрасте отмечена яркая

клиническая картина и преобладание синдрома абдоминальной боли (88 %), а в пожилом и старческом возрасте – малосимптомность и стертость клинической картины и преобладание диспепсического синдрома.

3. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов в молодом и среднем возрасте язвенный дефект имеет малые размеры и располагается преимущественно в области угла желудка, а у лиц пожилого и старческого возраста преобладают большие и гигантские язвы, локализующиеся чаще в кардиальном отделе желудка.
4. Наибольшее число осложнений регистрируется у пациентов пожилого (35%) и старческого возраста (33%), что нередко требует оперативного лечения.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(6):40–54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54.
2. Барышникова Н.В. Лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. В: Инфекция *H. pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед; 2011. С. 531–533.
3. Габбасова Л.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки как психосоматическое заболевание. В: Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых. Уфа; 2011. С. 93–94.
4. Габбасова Л.В., Волевач Л.В., Палтусов А.И., Крюкова А.Я., Хисматуллина Г.Я., Камалова А.А. и др. Язвенная болезнь двенадца-

- типерстной кишки у лиц молодого возраста. Тамбов: Консалтинговая компания Юком; 2017. 48 с. Режим доступа: <https://ukonf.com/doc/mon.2017.11.01.pdf>.
5. Иванов Л.А., Сысоев К.В., Марданов Д.Н., Соловьева Н.В. Морфо-функциональное состояние слизистой желудка у больных при торпидном течении хронических эрозий. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;20(5):27. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3992>.
 6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Atherton J, Axon A.T., Bazzoli F et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus report. Gut. 2012;61(5):646–664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
 7. Пугачева М.Г., Щапкова М.М., Кондрашов В.А. Современные представления об этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Science Time. 2019;8(68):35–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039749&>.
 8. Шериева А.Ю. Современная диагностика и лечение язвенной болезни. В: International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. Collection of scientific articles LIV International correspondence scientific and practical conference. 2019. С. 97–103. Режим доступа: <https://scientific-conference.com/h/sborniki/meditsinskie-nauki89/1633-sovremennaya-diagnostika.html>.
 9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
 10. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы. Лечащий врач. 2011;(7):25–28. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435232>.
 11. Бурков С.Г. Стратегия диагностики и медикаментозного лечения заболеваний органов пищеварения у беременных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009;(7):72–78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-diagnostiki-i-medikamentoznogo-lecheniya-zabolevaniy-organov-pischevareniya-u-beremennyh/viewer>.
 12. Евсеев М.А., Клишин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;20(3):55–62. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/218-effektivnost-antisekretornoj-terapii-ingibitorami-protonnoy-pompy-pri-gastroduodenalnyh-yazven/>.
 13. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. В: Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ; 2013. С. 85–107. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6864>.
 14. Ширинская Н.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность. Дальневосточный медицинский журнал. 2016;(3):105–109. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20163/2016324.aspx>.
 15. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Сибряев А.А. Н. Piloni-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(1):4–9. Режим доступа: <http://old-gastro-j.ru/article/543-i-h-8239-pylori-i-negativnaya-yazvennaya-bolezn-sovremennoe-sostoyanie-problemyi-nbsp-nbsp-nbsp/>.
 16. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 480 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
 17. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology. 2008;135(1):41–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
 18. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Калинин А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. М.; 2013. 39 с. Режим доступа: <https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Jazvennaja%20bolezn.pdf>.
 19. Скворцов В.В., Фатеева О.В., Скворцова Е.М. Лансопрозол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Медицинский совет. 2019;(3):125–129. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-125-129
 20. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/ Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. Consilium Medicum. 2017;19(8.1. Гастроэнтерология):8–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-maastriht-v-florentiyskogo-konsensusa-po-lecheniyu-helikobakternoy-infektsii/viewer>.
 21. Ткаченко Е.И., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori. Врач. 2012;(1):36–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17632284>.
 22. Исаева Г.Ш. Резистентность H. pylori к антибактериальным препаратам и методы ее определения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(1):57–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezistentnost-h-pylori-k-antibakterialnym-preparatam-i-metody-ee-opredeleniya/viewer>.
 23. Бугаева Л.И., Дубоделова Н.Г., Гончарова О.М., Солуянова И.П., Круглякова Л.В. Язвенная болезнь. Результаты амбулаторного лечения. Амурский медицинский журнал. 2019;(1):10–15. Режим доступа: https://www.amursma.ru/upload/iblock/04b/2_Bugaeva_L.I._Dubodelova_N.G._Goncharova_O.M._Soluyanova_I.P._Kruglyakova_L.V._Yazvennaya_bolezn_Rezultaty_ambulatornogo_lecheniya.pdf.
 24. Осипова А.С., Сайтова Ю.К., Стяжкина С.Н. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и ее осложнения. Вопросы науки и образования. 2017;(9):66–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30468075>.
 25. Привалова И.Б. Осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Иркутск; 2015. 26 с. Режим доступа: https://www.irgups.ru/sites/default/files/mkzht/uchebnoe_posobie_yab.pdf.
 26. Скворцов В.В., Емельянов Д.Н., Луньков М.В., Кузнецова Е.В., Бессонов А.А. Современные схемы антибиотикотерапии и ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки. Лекарственный вестник. 2019;13(2):44–52. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1567509385-drugs-bulletin-2019-2-3403.pdf>.
 27. Минушкин О.Н. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Медицинский алфавит. 2016;(34):50–52.
 28. Васильев Ю.В. Современная терапия язвенной болезни, ассоциируемой с Helicobacter pilori. Трудный пациент. 2007;(6–7):5–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1586>.
 29. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of pump inhibitors on the multidrug resistance of Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2010;16(10):1279–1284. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1279.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(5):38–44

Человек и Лекарство – Казахстан

2023

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

3-4 марта	IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»	Гастроэнтерология, гепатология, терапия
апрель–май	XVI РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
31 мая	III РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПСИХИАТРИЯ И НЕВРОЛОГИЯ»	психиатрия, неврология
30 июня	II РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД»	педиатрия, неврология, гематология
август	VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «АКАДЕМИЯ ФАРМАЦЕВТА»	
6-7 сентября Алматы	XVI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
8 ноября Шымкент 10 ноября Караганда	V РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС «РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»	терапия, пульмонология, аллергология
22 ноября Шымкент 24 ноября Караганда	V КОНГРЕСС «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»	терапия, гастроэнтерология, эндокринология, кардиология

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ УРСОЦИД®

Торговое наименование

УРСОЦИД®

Международное непатентованное название

Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма, дозировка

капсулы, 250 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей. Желчные кислоты и производные. Урсодезоксихолевая кислота. Код АТХ А05АА02

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания: гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ; острые воспалительные заболевания желчного пузыря или желчных протоков, эмпиема желчного пузыря; непроходимость желчных протоков (общих желчных протоков или пузырных протоков); частые эпизоды печеночных коликов; рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нарушения сократимости желчного пузыря; дети с атрезией желчевыводящих путей: неудачная porto-энтеростомия, не восстановлен нормальный ток желчи; детский возраст до 6 лет.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Для лечения гепатобилиарных расстройств при муковисцидозе применять детям в возрасте от 6 до 18 лет

Во время беременности или лактации

Достаточных данных о применении урсодезоксихолевой кислоты во время беременности, особенно в первом триместре, не получено. УРСОЦИД® не следует применять во время беременности без очевидной необходимости. До начала лечения препаратом следует исключить беременность.

Женщинам детородного возраста препарат можно назначать только при условии применения надежных средств контрацепции – рекомендуется применение негормональных контрацептивов или содержащих низкие дозы эстрогенов, поскольку оральные гормональные контрацептивы могут способствовать образованию желчных камней.

Данные о выделении урсодезоксихолевой кислоты грудным молоком в настоящее время отсутствуют. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

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

УРСОЦИД® не влияет на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Растворение холестериновых желчных камней:

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

2 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 60 кг

3 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 80 кг

4 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела до 100 кг

5 капсулам УРСОЦИД®а у пациентов с массой тела свыше 100 кг

Капсулы необходимо принимать 1 раз в день перед сном.

Билиарный рефлюкс-гастрит: по 1 капсуле вечером перед сном. Курс лечения составляет 10-14 дней. В целом, длительность применения зависит от течения болезни.

Первичный билиарный цирроз: суточная доза препарата зависит от массы тела больного, и варьируется от 3 до 7 капсул (14±2 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела). В первые 3 месяца лечения прием препарата УРСОЦИД® следует разделить на протяжении дня. После улучшения показателей печени суточную дозу препарата можно принимать один раз, вечером перед сном.

масса тела (кг)	УРСОЦИД®, капсулы 250 мг			в дальнейшем (1раз/день)
	первые три месяца			
	утро	полдень	вечер	
47-62	1	1	1	3

масса тела (кг)	первые три месяца			в дальнейшем (1раз/день)
	утро	полдень	вечер	
63-78	1	1	2	4
79-93	1	2	2	5
94-109	2	2	2	6
свыше 100	2	2	3	7

Применение капсул может быть продолжено в течение длительного периода.

Особые группы пациентов

Дети. Суточная доза зависит от массы тела и составляет 20мг/кг/сутки, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг/сутки, при необходимости.

вес тела (кг)	суточная доза (мг/кг)	УРСОЦИД®, капсулы 250 мг		
		утро	полдень	вечер
20-29	17-25	1	–	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Пациенты пожилого возраста. Нет данных о необходимости коррекции дозы пациентам пожилого возраста. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата УРСОЦИД® пациентами данной группы.

Метод и путь введения

УРСОЦИД® принимается внутрь, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Применять регулярно.

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

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по приему препарата, обратитесь к медицинскому работнику.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: кальцинирование желчных камней; декомпенсация цирроза печени, при лечении поздних стадий первичного билиарного цирроза, которая регрессирует частично после отмены препарата.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тестообразный (мягкий) стул или диарея.

Очень редко: сильные боли в области живота, с правой стороны во время лечения первичного билиарного цирроза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: крапивница.

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Условия отпуска из аптек

Без рецепта



PK-JC-3№021557 от 27.07.2018 бессрочный

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 3995050, факс: +7 (727) 3996060, e-mail: nobel@nobel.kz, www.nobel.kz Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003 г. ISO 9001:2015 от 10.05.18 г.

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