

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Usus est
optimus magister**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Хронический вирусный
гепатит С у взрослых**

**50-ый юбилейный
конгресс EASL –
Европейского общества
по изучению печени**

**II Международный
региональный Конгресс
«Человек и Лекарство –
Казахстан»**

**Современные
представления
о гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни**



№ 7 (53), 2015

Гастроэнтерология
Гепатология

ОДЕСТОН

НОРМАЛИЗУЕТ
ЦИРКУЛЯЦИЮ ЖЕЛЧИ И УЛУЧШАЕТ ПИЩЕВАРЕНИЕ



- **ЖЕЛЧЕГОННОЕ:**

способствует устранению неприятных симптомов, связанных с пониженным выделением желчи (отсутствие аппетита, тошнота, запор);

- **СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ:**

снимает спазм сфинктера Одди и желчных протоков, тем самым обеспечивает выход желчи в двенадцатиперстную кишку;

- **ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ:**

уменьшает застой желчи, увеличивает выведение холестерина и затрудняет образование желчных камней.



Показания к применению: в составе комплексной терапии при: лечении 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, запоры, связанные с пониженным выделением желчи.

Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 14 лет: 200-400 мг (1-2 таблетки) за полчаса перед едой три раза в день. Дети в возрасте 10-14 лет: 200 мг (1 таблетка) за полчаса перед едой три раза в день. Препарат принимать в течение 2-3 недель.

Побочные действия: диарея, ощущение полноты или давление в брюшной полости; аллергические реакции, метеоризм, боли в 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. Применение в детском возрасте: препарат применяется для лечения детей старше 10 лет. Применение в период беременности и лактации: не рекомендуется назначение препарата беременным и кормящим матерям грудью. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК; г. Алматы, пр. Абая, 109В, БЦ «Глобус», офис 13-2, тел.: +7 727 277 69 77

РК-ЛС-5 №012938 от 11.11.2013 г.

Разрешение на рекламу №КЗ12ВВ00000354 от 05.08.2014 г.

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 7 (53), 2015

Гастроэнтерология. Гепатология

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)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова 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)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
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. Сагпаева, 30а/3

Уважаемые читатели!



Перед вами очередной номер журнала
«Человек и Лекарство – Казахстан»,
посвященный проблемам гастроэнтеро-
логии и гепатологии.

На первых страницах номера мы предла-
гаем интервью с доктором медицинских
наук, профессором Э.А. Апсаровым,
организатором первого в республике со-
судистого отделения на базе ЦГКБ, уче-
ным, педагогом, долгие годы возглавляв-
шим кафедру госпитальной хирургии,
проректором по учебно-воспитатель-
ной работе КазНМУ, который подробно
расскажет об антибактериальных свой-
ствах озона.

О прошедших Международном конгрессе
Европейской Ассоциации по изучению болезней печени и II Междуна-
родном региональном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан»
представлены подробные отчеты наших корреспондентов, кото-
рые познакомят вас с новыми достижениями в области медицины.

Для гастроэнтерологов и врачей общей практики мы разместили
в выпуске обновленные протоколы лечения хронического вирусного
гепатита С у взрослых.

Своими наработками в лечении колита, вирусных гепатитов, па-
циентов с *H. pylori*-ассоциированными патологиями, гастроэзофа-
геальной рефлюксной болезни, панкреатита на страницах журнала
делятся ученые и практикующие врачи.

**Приглашаем вас принять участие в работе
Центрально-Азиатской гастроэнтерологической недели,
которая будет проходить с 30 сентября по 3 октября 2015 года
в Алматы. Подробная информация на сайте www.kasl.kz.**

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и
просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями,
зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного
чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Usus est optimus magister	6
---------------------------------	---

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Хронический вирусный гепатит С у взрослых	9
---	---

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Возможности выбора современных эссенциальных фосфолипидов. <i>Ильясова Б.С.</i>	29
<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированный колит: обзор рекомендаций. <i>Щербакова А.В., Аджигайтканова С.К., Потешкина Н.Г.</i>	33

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

50-ый юбилейный конгресс EASL – Европейского общества по изучению печени	37
Веноактивные препараты в лечении геморроя. Систематизированный обзор базы данных Кохрейна. <i>Абдулаев М.Ш.</i>	42
Современные аспекты лечения кислотозависимых заболеваний	48
II Международный региональный Конгресс «Человек и Лекарство-Казахстан».....	54
Дисбиоз кишечника – серьезная медицинская проблема	59

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ГЭРБ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. <i>Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Прохорова Е.Г.</i>	64
--	----

ОБЗОРЫ

Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере. <i>Парфенов А.И., Чернин В.В., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В.</i>	70
Постинфекционные функциональные кишечные расстройства, кишечная микрофлора и методы коррекции нарушений. <i>Мескина Е.Р.</i>	76
О влиянии гимекромона на моторную функцию билиарного тракта у больных с постхолецистэктомическим синдромом. <i>Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., Мысенкова Е.Е., Самарцев К.Н.</i>	82

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Случай гастрита, ассоциированного с <i>Helicobacter heilmannii</i> . <i>Потехин П.П., Саралов С.Н., Борисова Е.А., Портнова И.Н.</i>	86
Клинико-экономическая эффективность различных схем антихеликобактерной терапии. <i>Маев И.В., Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н.</i>	88

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: НАЖБП – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной болезни печени. <i>Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т.</i>	95
---	----

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

Утепбергенов Алкен Ахметбекович – Ученый, Педагог, Врач	106
---	-----

НОВОСТИ.....	109
--------------	-----



ОРТАЛЫҚ АЗИЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
АПТАЛЫҒЫ – **2015**

ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
НЕДЕЛЯ – **2015**

30.09–03.10.2015

CENTRAL ASIAN
GASTROENTEROLOGY
WEEK – **2015**

www.kasl.kz | e-mail: info@kasl.kz

Atakent Park Hotel,
Алматы қ., Тимирязев қ-сі, 42
ул. Тимирязева, 42, Алматы
Timiryazev Str. 42, Almaty



«Usus est optimus magister»

Повышение эффективности терапии и уменьшение лекарственной нагрузки – важнейшие задачи, стоящие перед клинической медициной. Есть ли перспективные методы, призванные решить эти задачи? За ответом мы обратились к доктору медицинских наук, проф. Э.А. Апсарову, организатору первого в Республике сосудистого отделения на базе ЦГКБ, ученому, педагогу, долгие годы возглавлявшему кафедру госпитальной хирургии, проректору по учебно-воспитательной работе КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, научному руководителю 32 кандидатов и 9 докторов медицинских наук.

– Эдиль Айдарханович, Вы и сегодня оперирующей хирург. Сколько операций проведено Вами всего, в том числе с патологией органов пищеварения?

– Я за операционным столом более 50 лет. Статистику никогда не вел, но думаю несколько тысяч, в том числе и у больных с патологией ЖКТ. И, наверное, как у многих начинающих хирургов, первой была операция по удалению воспаленного аппендикса.

– Есть ли современные технологии, позволяющие избежать или сократить оперативные вмешательства?

– Разумеется, благодаря новым возможностям медицины и техники, появлением новых научных концепций, применением современных методов исследования и пересмотром старых позиций, расширением возможностей лекарственной терапии и совершенствованием технологий терапии (малоинвазивные, неинвазивные методы) достигнут определенный прогресс: снижена летальность и уменьшено число осложнений.

– А что Вы имели в виду под «пересмотром старых позиций»?

– Еще в конце XIX века уникальные антибактериальные свойства озона привлекли внимание медиков. Его стерилизующее действие на все виды микрофлоры нашло применение для обеззараживания воды, лечения инфицированных ран, ожогов и свищей.

К сожалению, после открытия и внедрения в практическое здравоохранение антибактериальных препаратов на длительное время интерес к озону был потерян.

Надежды, связанные с антибиотикотерапией, в связи со снижением эффективности антибиотиков, вследствие развития антибиотикорезистентности не привели к ожидаемым результатам. В связи с этим в конце 70-х вновь возник



интерес к возможности использования антибактериальных свойств озона для лечения гнойно-септических заболеваний.

– Эдиль Айдарханович, на вашей кафедре еще в 90-х применяли озонотерапию (ОТ) в комплексном лечении различных форм перитонита. Каков механизм патогенетического действия озона?

– Озон в концентрации от 0,466 ppm до 2,332 ppm в озono-воздушной смеси приводит к гибели 99,9% микроорганизмов при экспозиции 15–20 минут. При воздействии озона происходит разрушение бактерий путем инактивации бактериальных протеинов при диффузии окислителя через мембраны клетки в цитоплазму.

Возможны три варианта возникновения первичного разрушения в биомембранах:

- озон повреждает в основном ненасыщенные жирные кислоты, а продукты ПОЛ воздействуют на белки;
- процесс ПОЛ начинается лишь после того, как наиболее реакционно способные группы белковых молекул (главным образом SH-группы) будут окислены озонем;
- окисление белков и липидов происходит независимо.

Озон эффективно разрушает бактерии и вирусы, грибы и простейшие. Причем не существует различия в чувствительности к озону как грамотрицательной, так и грамположительной микрофлоры.

Наряду с бактериолитическим действием озон обладает и осмотическим действием. При озонации повышается парциальное давление кислорода в тканях, ликвидируется тканевая гипоксия, улучшается микроциркуляция, что способствует регенеративным процессам в тканях.

– Вы сказали о регенеративных процессах в тканях. То есть, озонотерапия не ограничивается бактериолитическими свойствами?

– Безусловно.

Озонотерапия способствует ускорению заживления язв, что особенно актуально при диабетической стопе – у большинства больных язвы затягиваются в рекордные сроки. А если операции на сосудах все же не избежать, она существенно сокращает сроки подготовки к операции и делает более благоприятным ее исход.

Кроме того, в терапевтических дозах озон проявляет иммуномодулирующие свойства: качественно изменяет метаболизм кислорода и энергетических субстратов, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма. Совокупность этих изменений составляет метаболическую адаптацию, являющуюся основой стереотипно развивающегося лечебного воздействия.

– При каких заболеваниях органов пищеварения Вами и Вашими коллегами наработан опыт озонотерапии?

– Еще в 1997 г. моя соискательница Меньшикова Ирина Львовна защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Озонотерапия в комплексном лечении острого гнойного холангита».

Работа была выполнена с вовлечением около 150 больных острым гнойным холангитом. Было установлено преимущество интрахоледохеальной озонотерапии перед традиционными методиками лечения с применением антибиотиков. Соискательницей была доказана универсальность бактерицидного действия озона в отношении всех микроорганизмов, вегетирующих в желчи; разработана методика интрахоледохеальной озонотерапии при эндоскопических, полостных вмешательствах и в послеоперационном периоде через наружные билиарные дренажи. Нами был предложен новый способ эндоскопической холангиоманометрии и определения объема холедоха. Применение озонотерапии в комплексном лечении больных острым гнойным холангитом позволило снизить частоту послеоперационных гнойных осложнений в 2 раза, летальность – в 2,8 раза, сократить сроки пребывания в стационаре.

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки является одним из самых распространенных заболеваний внутренних органов. Поскольку озон улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода тканям, обладает выраженным бактерицидным действием, мы решили изучить эффективность озонотерапии в лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

По ОТ для лечения данной патологии защищено 3 кандидатских диссертации и работы в этом направлении продолжаются.

– Есть ли противопоказания для озонотерапии?

– Противопоказаниями к озонотерапии являются состояние гипокоагуляции, инфаркт миокарда, судорожный

синдром, острый панкреатит, тиреотоксикоз, индивидуальная непереносимость озона.

– В рамках «Дня науки», прошедшей в апреле текущего года в НАН РК, на экспозиции современных технологий, был представлен озонатор дистиллированной воды. Расскажите, пожалуйста, об озонаторе. Какими свойствами обладает озонированная дистиллированная вода (ОДВ)?

– Большое значение для медицины имеет растворимость озона в жидкостях. Озон растворяется в воде лучше, чем кислород, образуя нестойкие, но очень активные растворы. Скорость разложения озона в растворе в 5–8 раз выше, чем в газовой фазе. Озон имеет тропизм к большим гидрофильно локализованным молекулам триптофана, что способствует ковалентному сшиванию белков в мембранах. Это послужило основанием для создания озонатора воды – прибора, который помогает предотвратить целый ряд заболеваний, осуществляя профилактическое и оздоравливающее воздействие на организм. Первый наш прибор был создан совместно с казахстанскими учеными – академиком А.Т. Лукьяновым (КазНУ им. Аль-Фараби, в прошлом КазГУ) и Я.А. Дорфманом (Институт органического катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского НАН) еще в 80-х годах прошлого столетия. В то время мы апробировали прибор, изучая взаимодействие озона с инфузионными средами (дистиллированная, бидистиллированная вода, изотонический раствор, раствор глюкозы, кровь) в зависимости от объемной скорости пропускания озono-воздушной смеси, длительности контакта на свету и в режиме затемнения, от температуры. В результате было установлено, что изотонический раствор натрия хлорида при воздействии озона способствует образованию токсичных продуктов хлора; кровь подвергается гемолизу, в то время как раствор глюкозы, альбумин, лимфа и асцитическая жидкость показали, что сохраняют стабильность и пригодны для внутривенного введения.

На «Дне науки» представлен усовершенствованный аппарат, разработанный на основе новейших технологий и многолетних исследований. Наш новый аппарат портативный, удобен в применении, и по своим лечебным возможностям не уступает аналогам других производителей. Не вдаваясь детально в технические характеристики, могу лишь сказать, что наш аппарат отвечает современным требованиям по обеспечению надежности, качества и безопасности эксплуатации.

Что касается озонированной воды – она широко применяется в гастроэнтерологии (при гастритах, язвенной болезни желудка и 12 ПК, хроническом холецистите и др.); в стоматологии (при стоматите, гингивите, пародонтозе); в урологии; в гинекологии; в оториноларингологии (при рините, синусите, тонзиллите); в дерматологии (при кожных патологиях).

– В рамках «Дня науки» было продемонстрировано фото эндоскопии язвы желудка пациента Х. Причем эффект лечения при пероральном приеме озонированной дистил-

лированной воды вызывает не только восхищение, но и удивление. Поясните, пожалуйста, с чем это связано.

– Выраженный гемостатический эффект озона обусловлен его способностью индуцировать формирование на поверхности кровоточащей раны фибриновой пленки. Помимо этого, озон оказывает влияние на коллаген базальной стенки прилежащих тканей, в результате чего значительно повышается сократимость сосудов. Ввиду того, что озон обладает способностью оказывать иммуномодулирующее действие и индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов у больного Х, получавшего озонотерапию, наблюдалась активация фагоцитоза. Все это способствовало ускорению процессов эпителизации язвы у больных.

– Насколько точно возможно поддерживать заданную концентрации озона для эффективной, и в то же время безопасной терапии?

– Озонатор дистиллированной воды благодаря своим техническим характеристикам позволяет регулировать в широких пределах концентрацию озона, скорость потока, время работы и производительность по озону в зависимости от объема обрабатываемой воды.

Хочу обратить внимание, что разнообразные возможности применения озона в медицине связаны не только с путем введения озона в организм человека, но и с различными дозировками озона. Озон оказывает бактерицидное, фунгицидное, противовирусное действие. Так, для условно патогенной *E. Coli* сублетальная доза озона составляет 0,093 ppm. При концентрации озона 1,026 ppm в течение 19 мин. гибнет 99,9% клеток патогенной культуры кишечной палочки. 90% *Staphylococcus epidermidis* погибает при экспозиции озона в дозе 0,1 ppm в течение 1,7 минут. При концентрации озона 0,117 ppm в течение около 2 минут погибает 99,9% клеток *Salmonella typhimurium*.

Как оказалось, к озону чувствительны не только бактериальные клетки, но и грибы рода *Aspergillus*. Всего за 30 секунд погибает Enterovirus Virus при концентрации озона от 0,047 ppm до 0,373 ppm. Изменения в их мембранах, развивающиеся при озонировании, аналогичны изменениям в клеточных органеллах кишечной палочки. Озон в этой же дозе при экспозиции 30 секунд приводит к полной дезорганизации структуры мембраны клетки Stomatitis Virus.

Концентрация озона 0,233 ppm способствует эпителизации и заживлению раневой поверхности.

– Возможно ли использовать озонированную дистиллированную воду вместо питьевой, в быту или все-таки надо относиться к ОДВ как к лекарственному средству? Употребляете ли Вы сами и ваши близкие ОДВ?

– Мы выше говорили о противопоказаниях. Поэтому во всем должно быть чувство меры.

Что касается моей семьи, мы, безусловно, применяем ОДВ: при первых признаках ОРВИ полощем горло; при появлении герпеса на губах делаем примочки, при ожогах – компрессы, и элементарно в целях профилактики желудочно-кишечных заболеваний моем овощи и фрукты озонированной водой.

– На Ваш взгляд, для каких нозологий пищеварительной системы перспективна озонотерапия?

– В последние годы отмечена тенденция к росту общей резистентности *H. pylori* к кларитромицину во многих странах. В связи с этим, считаю необходимым внести изменения в протоколы антихеликобактерной терапии.

Представляет определенный интерес выяснение роли озонотерапии в немедикаментозном лечении больных синдромом раздраженного кишечника с запорами с учетом влияния питьевой озонированной дистиллированной воды на клинические проявления заболевания, двигательную функцию толстого кишечника, изменение микробиоты, психоэмоциональный статус пациентов, качество их жизни.

Поскольку озонотерапия оказывает положительное влияние на функциональное состояние печени и внутрипеченочную гемодинамику, то предварительное введение малых доз озона должно предохранять печень при реперфузионных повреждениях. Курсовое применение ОТ у больных хроническими деструктивными заболеваниями печени, на мой взгляд, перспективно.

Есть публикации о лечении больных желчнокаменной болезнью путем применения инфузионной озонотерапии в послеоперационном периоде. Наверное, это перспективное направление, поскольку желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения.

При кишечных инфекциях как вирусной, так и бактериальной этиологии для сокращения длительности синдромов интоксикации, ускорения нормализации стула и предупреждения дисбиоза кишечника.

– Применяется ли озонотерапия в международной терапевтической практике?

– Существует Международная ассоциация, которая регулярно проводит конгрессы, на которых обсуждаются проблемы применения озона в лечении различных патологий и в оздоровительных целях. В июне 2014 года в Мадриде состоялся III международный конгресс по озонотерапии IMEOF (Международная Ассоциация специалистов по озонотерапии), на который собрались специалисты из 14 стран, занимающиеся разработкой и практическим применением технологий озонотерапии. Во многом внедрению и распространению ОТ способствует Мадридская декларация 2010 года, подписанная представителями 34 стран, в которых наиболее активно применяются методы озонотерапии.

В завершение беседы мне хотелось бы напомнить: «Usus est optimus magister» (лат. «Опыт – лучший учитель») – не надо забывать то хорошее, что было ранее изучено, подтверждено многочисленными данными, успешно применялось и применяется сегодня нами, нашими коллегами из дальнего и ближнего зарубежья.

– Спасибо за беседу.

Вопросы задавала Айгуль Рахметова

Утверждено
Экспертной комиссией по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Протокол №6 от 05 мая 2014 года

Клинический протокол диагностики и лечения: Хронический вирусный гепатит С у взрослых (проект пересмотра, 2015 год)

Авторы проекта изменений и дополнений – Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Джумабаева А.Е.
Рецензент – Доскожаева С.Т.

За короткий период с момента утверждения «Клинического протокола диагностики и лечения гепатита С у взрослых в РК» произошли существенные изменения в подходах к приоритизации контингентов для терапии, новых режимах лечения и принципах их мониторинга. Все это позволило существенно повысить эффективность и безопасность терапии, во многих случаях сократить ее длительность, обосновать фармакоэкономическую целесообразность и социальные выгоды. Данные подходы отражены в изданных в 2014-2015 годах клинических рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (WHO), Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). Интересно отметить, что за это время Американские и Европейские рекомендации были пересмотрены дважды, а, например, национальные рекомендации Немецкой ассоциации – четырежды. В целях гармонизации подходов диагностики и лечения хронического гепатита С в нашей стране с рекомендациями ведущих международных сообществ, по согласованию с МЗСР РК внесен проект изменений и дополнений в отечественный протокол, адаптированных с учетом реальной клинической практики и спектра доступных режимов противовирусной терапии. По мере изменения подходов к лечению и расширению возможностей их реализации в Казахстане, планируются соответствующие пересмотры Клинического протокола.

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола:

Хронический вирусный гепатит С у взрослых

2. Код протокола:

3. Коды МКБ-10:

B18 Хронический вирусный гепатит

B18.2 Хронический вирусный гепатит С

Сокращения, используемые в протоколе

ANA – антинуклеарные антитела

AMA – антимитохондриальные антитела

anti-HBc – антитела к HBcAg

anti-HBe – антитела к HBeAg

anti-HBs – антитела к HBsAg

anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D

anti-HIV – антитела к ВИЧ

HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HCV RNA – РНК ВГС

IgG – иммуноглобулины класса G

IQR – интерквартильный коэффициент

LBx – биопсия печени

Rö – рентген

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФП – альфа-фетопротеин

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое

время

БОЦ – боцепревир

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГА – вирусный гепатит А

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГЕ – вирусный гепатит Е

ВГН – верхняя граница нормы

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВРВ – варикозно-расширенные вены

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ИЛ28В – интерлейкин 28В

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХА – иммунохимический анализ

КТ – компьютерная томография

МНН – международное непатентованное название

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБП – органы брюшной полости

ОГС – острый гепатит С

ОЗТ – опиоидная заместительная терапия

ПБП – пункционная биопсия печени

ПВ – протромбиновое время
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПегИФН – пегилированный интерферон
 ПИ – протромбиновый индекс
 ПИН – потребители инъекционных наркотиков
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РБВ – рибавирин
 РВО – ранний вирусологический ответ
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СД – сахарный диабет
 СМВ – симепревир
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТВ – тромбиновое время
 ТВР – телупревир
 ТП – трансплантация печени
 ТТГ – тиреотропный гормон
 УВО – устойчивый вирусологический ответ
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФПП – функциональные пробы печени
 ХГ – хронический гепатит
 ХГС – хронический гепатит С
 ЦП – цирроз печени
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭКГ – электрокардиограмма

4. **Дата разработки протокола:** 2014 год.
5. **Дата внесения изменений в протокол:** 2015 год.
6. **Категория пациентов:** взрослые пациенты с хроническим гепатитом С
7. **Пользователи протокола:** гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, а также врачи смежных специальностей, осуществляющие ведение и лечение пациентов с гепатитом С на разных стадиях заболевания.

Методология: Протокол разработан на основе Клинических руководств ведущих международных сообществ (ВОЗ, EASL, AASLD, CASL, SASL, FASL, EACS, РОПИП) и адаптирован с учетом используемых на территории Казахстана методов диагностики и лечения.

Классификация рекомендаций, использованная в данном протоколе, представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Уровень доказательности	Примечание	Классификация
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Умеренный	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Примечание	Классификация
Высокой силы	Основаны на результатах исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев. В 10–40% случаев хронический гепатит С прогрессирует до цирроза печени, а в 5% случаев – до гепатоцеллюлярной карциномы (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом)

9. Клиническая классификация:

Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза необходимо указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), а также стадию заболевания (по данным непрямо́й эластографии или морфологического исследования).

10. Показания для плановой госпитализации:

- выраженная активность заболевания;
- декомпенсация заболевания печени (включая осложнения цирроза печени);
- определение показаний и обследований перед трансплантацией печени;
- пункционная биопсия печени;
- начальный период двойной противовирусной терапии, особенно у пациентов с прогнозируемыми побочными явлениями;
- начальный период тройной противовирусной терапии;
- побочные явления в результате противовирусной терапии (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени).

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне, указаны в Таблице 2.

11.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне, указаны в Таблице 2.

11.3. Минимальный перечень обследования, который

необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин и фракции, альбумин, щелочная фосфатаза, ГГТП, холестерин, триглицериды, глюкоза, МНО)
- Маркеры ВГ (anti-HCV, HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcAg total, anti-HBcAg IgM, anti-HDV total)
- ПЦР: HCV RNA (качественный тест, при положительном результате – количественный)
- Альфа-фетопротеин
- УЗИ органов брюшной полости
- Непрямая эластография печени (при отсутствии очевидных признаков цирроза печени)
- Общий анализ мочи
- Копрограмма
- ЭКГ
- Рентгенография (флюорография) органов грудной клетки

11.4. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне, соответствуют таковым на амбулаторном уровне и представлены в Таблице 2.

11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне, соответствуют таковым на амбулаторном уровне и представлены в Таблице 2.

12. Диагностические критерии:

12.1. Жалобы и анамнез:

Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифическими симптомами, как:

- усталость;
- гриппоподобные симптомы;
- боль в суставах;
- зуд;
- нарушение сна и аппетита;
- тошнота;
- депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека).

Хронический гепатит С может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями, такими как:

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

При сборе анамнеза следует учитывать указания на гемотрансфузии, трансплантацию органов и тканей, небезопасные инвазивные (немедицинские) манипуляции, принадлежность в группах риска (потребители наркоти-

ков, лица с беспорядочными половыми связями, пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, пациенты с онкогематологическими заболеваниями, лица, живущие с ВИЧ и другими парентеральными инфекциями, сексуальные партнеры лиц с ВГС, медицинские работники, дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей, лица с измененными функциональными пробами печени). Лицам с указанными факторами риска необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV).

12.2. Физикальное обследование:

При физикальном обследовании на начальной стадии ХГС патологии не выявляется, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях.

Вирусный гепатит С преимущественно протекает бессимптомно. При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4% случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

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

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев запущенной стадии, когда опухоль достигает значительных размеров, вызывая ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли в верхнем правом квадранте, астенизацию и потерю веса.

12.3. Лабораторные исследования:

Главным критерием диагноза хронического гепатита С является наличие в крови HCV RNA свыше 6 месяцев.

Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС:

ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях).

Биохимический профиль включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина) и некоторых специфических показателей, таких как гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова), АФП (скрининг ГЦК). Ак-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 2. Исследования для пациентов с ХГС (на примере 48-недельного курса ПВТ)

	Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144		
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+		
	ГГТ*	+																				
	ЩФ*	+																				
	билирубин*	+																				
	МНО или ПВ*	+																				
	альбумин*	+																				
	глюкоза*	+																				
	креатинин*	+																				
	холестерин*	+																				
	K ⁺ , Na ^{**}	(+)																				
	АФП							(+)						(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	УЗИ ОБП							(+)						(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	LVx/Эластометрия																	+				
	ЭГДС										(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Оценка побочных явлений/противопоказаний	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ОАМ																					
	осмотр глазного дна	+					+			+			+			+	+					
	ТТГ	+					+			+			+			+	+	+			+	
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	физикальный осмотр, состояние кожи и слизистых	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	тест на беременность	+																				
	ЭКГ**																					
	РИ органов грудной клетки и другие исследования***																					
осмотры профильных специалистов***																						
Оценка наличия ко-инфекций и других заболеваний печени	HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc	+																				
	anti-HDV (у носителей HBsAg)	+																				
	anti-HIV	+																				
	альфа1-антитрипсин	+																				
	церулоплазмин	+																				
	сывороточное железо и ферритин/ОЖСС	+																				
	ANA, AMA, IgG	+																				

* по показаниям также мониторируются во время терапии

** дополнительные исследования у пациентов старше 50 лет или имеющих ССЗ в анамнезе

*** дополнительные исследования, проводимые по показаниям

(+) исследования необходимые для пациентов с ЦП

тивность АЛТ и АСТ может быть минимальной (<ВГН), слабовыраженной (<5 ВГН), умеренной (5–10 ВГН), выраженной (>10 ВГН) и не всегда коррелирует с гистологической активностью. Уровень билирубина при ХГС, как правило, нормальный. Его увеличение может наблюдаться при остром гепатите или свидетельствовать об ухудшении деятельности печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ. Показатели щелочной фосфатазы и ГГТП могут увеличиваться при остром гепатите и оставаться на уровне нормы при хроническом гепатите.

В план клинического лабораторного обследования включаются также ОАМ, копрограмма.

Серологические исследования (ИФА/ИХА) включают:

- anti-HCV, маркеры других парентеральных инфекций, таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV)

Молекулярная диагностика включает:

Качественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа.

В целом, вирусологическая диагностика проводится исходя из следующих принципов:

- определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС (рекомендация А1);

- в случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV RNA (рекомендация А1);

- если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV RNA, чувствительным молекулярным методом (рекомендация А1);

- пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV RNA должны быть протестированы на HCV RNA через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса (рекомендация А1).

Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР проводится согласно Таблице 3.

Исследования, проводимые у пациентов перед планируемой ПВТ

Молекулярная диагностика включает:

Количественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматическом анализаторе закрытого типа, а также определение генотипа ВГС.

В настоящий момент известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6. Также существует подтипы, обозначаемые буквами (например, подтип 1a и 1b). На территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3.

Функциональные пробы щитовидной железы (ТТГ)

Тест на беременность

Определение полиморфизма гена интерлейкина-28В. Результат анализа полиморфизма в гене ИЛ28В полезен в прогнозе эффективности лечения и принятии

Таблица 3. Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV RNA (+)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ВГС 	Установление активности и стадии заболевания, при определении показаний к ПВТ – количественный тест ПЦР и генотипирование
anti-HCV (-) HCV RNA (+)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Лабораторная ошибка ■ ОГС (в первые недели) <ul style="list-style-type: none"> • ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА (-) случаях ■ ВГС у лиц с иммуносупрессией <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты • Находящиеся на гемодиализе • После трансплантации • Пациенты с ВИЧ-инфекцией 	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV RNA (-)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастинфекция) ■ Ложноположительный результат ИФА ■ Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии ■ Пассивно приобретенные ребенком антитела матери ■ Интермиттирующая виремия ■ Низкая вирусная нагрузка < лимита определения 	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

решения о выборе режима терапии у пациентов с ВГС 1 генотипа.¹

12.4. Инструментальные исследования

Радиологическое исследование

Радиологическое исследование печени (в первую очередь УЗИ) позволяет идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, спленомегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ).

Эндоскопическое исследование

При прогрессировании хронического гепатита С в цирроз диагностика портальной гипертензии может, помимо прочих методов, осуществляться путем эндоскопического обследования, позволяющего выявить варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию.

Исследование стадии фиброза

Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПВТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПВТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПВТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому оценка степени тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. Пункционная биопсия остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансъюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене. При ХГС альтернативные, неинвазивные

методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии. Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например, выраженная активность заболевания, ожирение. Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямой эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямой эластографии можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями).

Пункционная биопсия печени (ПБП) – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений. В частности, имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений. ПБП требует строгого выполнения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

1. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению.
2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ ОБП. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения прицельной биопсии под визуальным контролем.
3. В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ)
 - Если количество тромбоцитов $\geq 90\ 000/\text{мм}^3$, то манипуляцию можно выполнять рутинным способом (чрескожная биопсия печени)
 - Если ПВ удлинено менее чем на 3 сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабо-

¹ В последние годы доказана целесообразность исследования полиморфизма гена ИЛ28В как предиктора достижения УВО как в случае двойной терапии ПегИНФ, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с генотипом 1 ВГС. Ген ИЛ28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПегИНФ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ устойчивый вирусологический ответ достигается в 69%, 33% и 27% соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ28В относительно достижения УВО на этапе планирования ПВТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента.

раторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом

■ Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе путем оценки пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае строгой необходимости в проведении биопсии печени у пациентов с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов в некоторых случаях может быть оправдана заместительная терапия

4. Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.
5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.
6. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.
7. Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в

условиях специализированного гепатологического центра.

8. В случае «пустой» биопсии (не удастся получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.
9. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (см. Таблицы 4 и 5).

Измерение эластичности печени (непрямая эластография или эластометрия) проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Интерпретация результатов непрямои эластографии представлена в Таблице 6.

К преимуществам метода относятся:

- Неинвазивность
- Воспроизводимость
- Больше, чем при биопсии оцениваемый объем ткани печени (в 100–200 раз больше)
- Быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин.)
- Немедленный результат

Таблица 4. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита

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

Таблица 5. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

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

* Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

- Оценка эффективности терапии
 - Возможность обследования детей
- Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:
- Избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м²)
 - Выраженного стеатоза печени
 - Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз)
- Критерии успешного результата исследования:
- Интерквартильный коэффициент (IQR) – не более 30% показателя эластичности.
 - Не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования
 - Не менее 60% успешных измерений.

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии

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

Биомаркеры определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некровоспалительного процесса (ActiTest и аналоги) и выраженность фиброза печени (FibroTest и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Интерпретация результатов ActiTest

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

Таблица 8. Интерпретация результатов FibroTest

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

- 12.5. Показания для консультации специалистов:**
- консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ;
 - консультация психиатра – при подозрении на депрессию;
 - консультация дерматолога/аллерголога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций;
 - консультация онколога – при подозрении на ГЦК;
 - консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

12.6. Дифференциальный диагноз:

- гепатит В и другие вирусные гепатиты
- алкогольный гепатит
- аутоиммунный гепатит
- первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит
- Болезнь Вильсона-Коновалова
- гемохроматоз
- дефицит альфа-1-антитрипсина
- медикаментозное повреждение печени
- неалкогольный стеатогепатит
- сопутствующая ВИЧ-инфекция

13. Цели лечения

- Эрадикация ВГС с целью предотвращения развития цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация A1)
- У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация A1)
- Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация A1)

14. Тактика лечения

14.1. Немедикаментозное лечение

- Охранительный режим (избегать инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы)
- Обильное питье до 2–3 литров в сутки
- Минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатоток-

сичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.)

14.2. Медикаментозное лечение

Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов, рибавирина, а также агентов прямого противовирусного действия. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в Таблице 9. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией.

Показания для начала ПВТ:

- Все пациенты с ХГС с компенсированным заболеванием печени должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения терапии (рекомендация А1)
- Лечение пациентов со стадией фиброза F3–F4 по METAVIR должно проводиться в первоочередном порядке (рекомендация А1)
- Лечение пациентов со стадией фиброза F2 по METAVIR показано в плановом порядке, при этом приоритет в получении терапии должны иметь пациенты со следующими заболеваниями / относящиеся к следующим категориям:
 - Трансплантация органов (рекомендация В1)
 - Внепеченочные проявления, такие как эссенциальная смешанная криоглобулинемия 2 или 3 типа с поражением отдаленных органов (васкулит и т.д.), поздняя кожная порфирия (рекомендация В1)
 - Коинфекция HIV-1 (рекомендация В1)
 - Коинфекция HBV (рекомендация С2)
 - СД 2 типа и ИР (рекомендация В2)

- Пациенты на хроническом гемодиализе (рекомендация С2)
- Медицинские работники
- HCV-инфицированные женщины, планирующие беременность (рекомендация С1)

- У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0-F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация В1).

Противопоказания для начала ПВТ

Абсолютные противопоказания:

- Неконтролируемая депрессия
- Психоз
- Эпилепсия
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- ЦП (Чайлд-Пью В7 и выше)
- Беременность и нежелание соблюдения контрацепции
- Тяжелые сопутствующие заболевания
 - Сердечная недостаточность
 - Плохо контролируемый СД
 - Плохо контролируемая артериальная гипертензия
 - Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

Относительные противопоказания:

- Гематологические изменения
- Hb < 130 г/л (муж.), 120 г/л (жен.)
- Нейтрофилы < 1500/мл
- Тромбоциты < 90 000/мл
- Креатинин > 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)

Таблица 9. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска
Пегилированный интерферон альфа-2a	Интерфероны. Код АТС L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Пегилированный интерферон альфа-2b	Интерфероны. Код АТС L03AB10	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Капсулы/таблетки 200 мг
Телапревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE11	Таблетки 375 мг
Боцепревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE12	Капсулы 200 мг
Симепревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE14	Капсулы 150 мг

- Декомпенсированный ЦП
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

Мониторинг вирусологического ответа

Во время ПВТ оцениваются быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО, который может быть полным и неполным), полный медленный вирусологический ответ (МВО), непосредственный ответ или ответ по окончании терапии (ООТ), устойчивый вирусологический ответ (УВО), нулевой ответ, частичный ответ, вирусологический прорыв и рецидив согласно критериям, представленным в Таблице 10.

Общие рекомендации по проведению ПВТ

- Полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (рекомендация А1)
- Обе молекулы ПегИФН- α 2а (180 мкг/неделю) и ПегИФН- α 2b (1,5 мкг/кг/неделю) могут использоваться в двойной и тройной терапии (рекомендация В1)
- Избыточный вес негативно влияет на достижение УВО (рекомендация А2). Снижение веса при его избытке перед ПВТ может повысить вероятность достижения УВО (рекомендация С2)
- Инсулинорезистентность ассоциирована с неудачей ПВТ, однако в настоящий момент нет достаточной доказательной базы использования инсулинсинтетайзеров у данной категории пациентов (рекомендация С2)

- Пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (рекомендация С1)
- Постоянная, поддерживающая терапия с использованием низких доз ПегИФН не рекомендуется (рекомендация А1)
- Для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа (рекомендация В1)
- С целью оценки эффективности ПВТ вирусологический ответ определяется во время терапии, по окончании терапии, а также через 24 недели после окончания лечения (УВО) (рекомендация А2)
- Пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV RNA 400 000 МЕ/мл (рекомендация С2)
- Перед началом ПВТ необходимо оценить все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем, что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, и использовать доступные он-лайн ресурсы (например, www.hep-druginteractions.org)
- Во время проведения терапии и спустя 6 месяцев после ее окончания необходимо соблюдение эффективной (двойной) контрацепции

Таблица 10. Мониторинг противовирусной терапии. Варианты ответа на лечение

Комбинация/ответ	Определение
ПегИФН/РБВ	
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения
Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на $2 \log_{10}$ ниже исходного на 12-й неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень не достигается. На 24 неделе лечения уровень HCV RNA уже не определяется и сохраняется неопределяемым до окончания лечения
Ответ по окончании терапии (ООТ)	Неопределяемый уровень HCV RNA на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови через 24 недели после окончания лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови менее чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе лечения
Частичный ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень HCV RNA не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
Вирусологический прорыв	Повторное появление HCV RNA в крови после достижения неопределяемого уровня HCV RNA в любое время в процессе противовирусной терапии
Рецидив	Появление HCV RNA в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии (т.е. после достижения неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения)

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, могут быть использованы схемы двойной терапии² или тройной терапии³
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, со стадией заболевания <F3 и генотипом СС IL28В, достигших БВО при использовании двойной терапии, данная терапия может быть продолжена без добавления прямого противовирусного агента, так как ожидаемая эффективность двойной терапии в этих случаях достаточно высока и составляет 90%
- Пациенты, ранее не получавшие ПВТ, с высокой вероятностью достижения УВО (со стадией заболевания <F3 и генотипом СС IL28В) при отсутствии неблагоприятных факторов, а также пациенты с противопоказаниями к прямым противовирусным агентам могут лечиться в режиме двойной терапии
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, с неудачей предшествующей двойной терапии, повторное лечение должно осуществляться в режиме тройной терапии (рекомендация А1)
- Во всех остальных случаях у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, выбор в пользу двойной или тройной терапии определяется в индивидуальном порядке

Рекомендации по двойной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 1 и 4 генотипов

- При двойной терапии доза РБВ должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг (рекомендация В2)
- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация В1)
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация В2)
- У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400 000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы⁴, а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель
- У пациентов с исходной низкой ВН (<400 000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель
- У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели (рекомендация В2)
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился

² на основе комбинации ПегИФН-а и РБВ

³ на основе комбинации ПегИФН-а, РБВ и прямого противовирусного агента (СМВ, ТВР или БОЦ)

⁴ ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП

менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1)

- Алгоритм лечения в режиме двойной терапией ХГС, вызванного 1 генотипом, представлен на Схеме 1 (Приложение 1).

Рекомендации по тройной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- В схемах тройной терапии ингибиторы протеазы могут назначаться только в комбинации с ПегИФН и РБВ (рекомендация А1)
- При тройной терапии доза РБВ должна быть определена согласно инструкции (рекомендация В2)
- Дозы ингибиторов протеазы не могут быть снижены, а в случае отмены препаратов их прием не может быть возобновлен
- Пациенты с неудачей ПВТ, у которых не уточнен вариант вирусологического ответа (рецидив, частичный ответ, нулевой ответ, вирусологический прорыв), не должны получать укороченный курс повторной ПВТ
- Пациенты с неудачей тройной терапии с использованием ингибиторов протеазы не должны получать повторный курс по аналогичной схеме
- Ингибиторы протеазы второго поколения (симепревивир) имеют преимущество по эффективности, профилю безопасности, режимам дозирования, длительности терапии, по сравнению с ингибиторами протеазы первого поколения (телапревивир, боцепревивир) (Рекомендация А1)
- Основные принципы тройной терапии с симепревивиром:
 - Рекомендуемая доза симепревивира составляет 150 мг в сутки и принимается в 1 прием вместе с пищей
 - Если опоздание в приеме симепревивира составило менее 12 часов, то пропущенную дозу следует принять как можно раньше и далее возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме симепревивира составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, а следующая доза принимается в обычное по расписанию время
 - У пациентов вне зависимости от наличия ЦП, ранее не получавших лечение, а также пациентов с рецидивом, общая длительность терапии составляет 24 недели и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 12-недельного курса двойной терапии (Рекомендация А1)
 - У пациентов с ЦП и ко-инфекцией ВИЧ, ранее не получавших лечение или с предшествующим рецидивом, общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (Рекомендация А1)
 - У пациентов вне зависимости от наличия ЦП, с предшествующим частичным или нулевым ответом, общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 12-недельного курса тройной

- терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (Рекомендация A1)
- Во время тройной терапии с симепревиrom определение HCV RNA следует проводить на 4, 12 и 24 неделях и на момент окончания лечения (Рекомендация A2)
- Тройная терапия с симепревиrom должна быть остановлена, если уровень HCV RNA ≤ 25 МЕ/мл на 4 или 12 или 24 неделях лечения (Рекомендация A1)
- В Республике Казахстан 1 генотип вируса гепатита С практически у всех пациентов представлен субтипом «b» (генотип 1b HCV). В случае обнаружения генотипа 1a HCV перед началом лечения необходимо провести исследование на наличие NS3 Q80K полиморфизма вируса и, в случае обнаружения данного полиморфизма, проведение тройной терапии на основе ПегИФН- α , РБВ и СМВ нецелесообразно ввиду ее прогнозируемой неэффективности
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с симепревиrom представлен на Схеме 3

■ Использование ингибиторов протеазы первого поколения (ТВР и БОЦ) приемлемо при невозможности использования ингибиторов протеазы второго поколения и осуществляется в соответствии с утвержденными инструкциями.

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2, 3 (5, 6) генотипов

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2, 3 генотипов, используется схема терапии на основе комбинации ПегИФН и РБВ
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2 и 3 генотипов, доза РБВ должна составлять 800 мг/сутки (рекомендация A2). При наличии неблагоприятных факторов (ИМТ > 25 , ИР, МС, тяжелый фиброз, ЦП или старший возраст) доза РБВ должна подбираться исходя из расчета 15 мг/кг
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 5 и 6 генотипов, доза РБВ должна составлять 15 мг/кг (рекомендация A2)
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация B2)
- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация B1)
- У пациентов, достигших БВО, не имеющих неблагоприятных факторов, длительность терапии составляет 24 недели
- У пациентов, достигших РВО (без БВО), длительность терапии составляет 24 недели. Возможно рассмотреть вопрос об увеличении длительности терапии у данной категории пациентов до 48 недель, особенно при наличии неблагоприятных факторов,

- в целях повышения вероятности достижения УВО
- У пациентов, достигших МВО, длительность терапии должна составлять 48 недель
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1)
- Пациентам с неудачей предшествующей терапии при наличии показаний может быть назначен повторный курс ПВТ на основе ПегИФН и РБВ, пока не будут доступны другие варианты лечения (рекомендация B2)
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2, 3 генотипов, в режиме двойной терапии представлен на Схеме 2 (приложение 1).

Коррекция побочных явлений ПВТ

- Коррекция наиболее частых побочных явлений должна проводиться согласно Таблице 11 (рекомендация C2)
- Во избежание отмены ПегИФН или РБВ, в случае если снижение доз не обеспечивает улучшения гемограммы, возможно использование ростовых факторов

Рекомбинантный эритропоэтин может быть использован при снижении уровня Hb ниже 100 г/л, во избежание снижения дозы или отмены РБВ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация C2)

Агонист тромбопоэтина может быть использован в целях коррекции тромбоцитопении во избежание снижения дозы или отмены ПегИФН, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация C2) после одобрения данного показания в РК; при этом необходимо иметь в виду риск развития тромботических осложнений

Нет достаточных свидетельств того, что нейтропения во время ПВТ ассоциирована с большей частотой развития инфекционных осложнений, а также того, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора снижает частоту инфекций и/или повышает вероятность достижения УВО (рекомендация B1)

Пациенты с признаками или анамнезом депрессии должны быть осмотрены психиатром до начала ПВТ. Пациентам с депрессией, развившейся во время ПВТ, показано назначение антидепрессантов. Профилактическая терапия антидепрессантами в некоторых случаях может уменьшить частоту развития депрессии, не влияя на достижение УВО (рекомендация B2)

Рекомендации для особых групп пациентов

Пациенты с компенсированным циррозом

Лечение настоятельно рекомендуется пациентам с компенсированным циррозом для предотвращения осложнений ХГС, которые происходят у данной группы пациентов в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Большие когортные исследования и мета-анализы показали, что достижение УВО у пациентов с выраженным фиброзом связано со значительным снижением случаев декомпенсации и развития ГЦК.

- При отсутствии противопоказаний пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать

Таблица 11. Коррекция наиболее частых побочных явлений ПВТ (рекомендация С2)

Побочное явление	Тактика
Гриппоподобные симптомы, миалгия, артралгия	Парацетамол (0,5–1 г за 30 мин. до ИФН) Щадящий режим Питье (2–3 литра в сутки)
Поражение кожи в месте инъекции	Проверка техники Инъекции в другую область
Тяжелая контролируемая депрессия	Снижение дозы ПегИФН-а 2а по схеме: 180 мг/неделю→135 мг/неделю→90 мг/неделю Снижение дозы ПегИФН-а 2b по схеме: 1,5 мг/кг/неделю→1 мг/кг/неделю→0,5 мг/кг/неделю
Абсолютное число нейтрофилов <750/мм ³	
Тромбоциты <50 000/мм ³	
Гемоглобин <100 г/л	Снижение дозы РБВ на 200 мг (минимальная доза 400 мг/сутки)
Тяжелая неконтролируемая депрессия	Отмена ПегИФН-а 2а/2в Если количество нейтрофилов и тромбоцитов начало увеличиваться, можно возобновить инъекции ПегИФН, но с уменьшенной дозировкой
Абсолютное число нейтрофилов <500/мм ³	
Тромбоциты <25 000/мм ³	
Гемоглобин <85 г/л	Отмена РБВ
Повышение АЛТ в 10 раз выше нормы (если этого не было на момент начала терапии)	Отмена всей терапии
Тяжелая бактериальная инфекция/сепсис (независимо от количества нейтрофилов)	
Дисфункции щитовидной железы	Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза согласно соответствующим протоколам При клинически выраженном гипертиреозе – прекращение ПВТ
Обострение аутоиммунных заболеваний	Отмена всей терапии
Повышение уровня билирубина в крови без повышения уровня трансаминаз печени на фоне тройной терапии с симепревиrom	Изменение режима терапии не требуется
Реакции фоточувствительности	Во время лечения симепревиrom необходимо избегать избыточной инсоляции и использования аппаратов для искусственного загара
Сыпь	При развитии сыпи тяжелой степени – отмена всей терапии

лечение для предотвращения развития краткосрочных и долгосрочных осложнений (рекомендация В2)

- Мониторинг и менеджмент побочных явлений, особенно у пациентов с портальной гипертензией, низким числом тромбоцитов (<100 000/мл), лейкоцитов, эритроцитов и низким уровнем альбумина в плазме (35 г/л) должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны для данной группы пациентов (рекомендация С2)
- Независимо от УВО, пациентам с циррозом печени необходимо не реже 1 раза в 3–6 месяцев проводить УЗИ ОБП и определять уровень АФП с целью скрининга ГЦК (рекомендация А1)

Пациенты, которым показана трансплантация печени

Трансплантация печени является методом выбора для пациентов с терминальной стадией заболевания печени.

Однако при ВГС происходит повторное инфицирование графта после трансплантации.

- У пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ПВТ при достижении УВО предотвращает возможное повторное инфицирование графта (рекомендация В2)
- ПВТ может быть начата во время ожидания ТП с целью достижения УВО или как минимум снижения HCV RNA до уровня неопределяемого перед ТП (рекомендация С2)
- У пациентов со стадией цирроза В по Чайлд-Пью проведение ПВТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке в высокоспециализированных центрах, предпочтительно у пациентов с благоприятными предикторами ответа (рекомендация С2)
- Пациентам со стадией цирроза С по Чайлд-Пью проведение ПВТ не рекомендуется, так как сопряже-

но с высоким риском жизнеугрожающих осложнений (рекомендация A1)

- Лечение может быть начато с низких доз ПегИФН и РБВ, с последующим повышением дозы или с полной дозы. В последнем случае снижение дозы и перемены в лечении потребуются более чем в 50% случаев (рекомендация A2)
- У пациентов с асцитом во время ПВТ целесообразно профилактическое назначение норфлоксацина

Пациенты после трансплантации печени

Прогрессирование заболевания печени у пациентов после ТП и повторным инфицированием графта происходит быстрее, и у одной трети реципиентов в течение 5 лет после ТП развивается ЦП. Успешно проведенная ПВТ оказывает положительное влияние на сохранение графта и выживаемость пациента.

- Пациентам после трансплантации печени, в случае гистологического подтверждения ХГС, необходимо рассмотреть возможность назначения ПВТ (рекомендация B2). Наличие выраженного фиброза или портальной гипертензии через 1 год после ТП являются предикторами быстрой прогрессии заболевания и потери графта, в этом случае ПВТ должна быть проведена как можно раньше (рекомендация B2)
- Пациентам, инфицированным вирусом 1 генотипа, может быть назначена тройная терапия, но при этом необходим тщательный мониторинг и подбор соответствующих дозировок такролимуса и циклоспорина (рекомендация B1)
- Отторжение графта происходит редко, но может наблюдаться во время лечения ИФН-α (рекомендация C2)
- Биопсия печени должна проводиться каждый раз при ухудшении ФПП во время ПВТ (рекомендация C2)

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ

Прогрессирование заболевания печени происходит быстрее при ко-инфекции ВГС/ВИЧ, в особенности при низком уровне CD4 клеток и ослабленной иммунной системе. По этой причине у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения АРВТ.

- Показания для назначения ПВТ пациентам с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ аналогичны показаниям для пациентов с моноинфекцией ВГС (рекомендация B2)
- Для пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ могут быть использованы такие же схемы ПВТ на основе ПегИФН-α, что и пациентам с моноинфекцией ВГС (рекомендация B2). Следует иметь в виду, что сокращение сроков терапии у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, до 24 недель не допускается
- Пациенты, инфицированные ВИЧ и ВГС 1 генотипа, могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения тройной терапии, но особое внимание должно быть уделено предотвращению нежелательных лекарственных взаимодействий (рекомендация B1)
- Пациентам с количеством CD4 лимфоцитов

>500 клеток/мкл назначается только ПВТ ХГС

- При снижении количества CD4 лимфоцитов <350 клеток/мкл возможно одновременное назначение АРВТ и ПВТ, но необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие и усугубление нежелательных побочных явлений
- В случае выраженного иммунодефицита (CD4 лимфоциты <200 клеток/мкл) следует начать с АРВТ и после повышения иммунитета (CD4 лимфоциты >350 клеток/мкл) можно подключать ПВТ
- Во время лечения ХГС ПегИФН и РБВ нельзя применять в схемах АРВТ зидовудин (AZT), ставудин (D4T) и диданозин (ddI)
- Тройная терапия с симепревиrom может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: рилпривирин, ралтегравир, маравирок, тенофовир, абакавир, зидовудин, эмтрицитабин, ставудин, диданозин и ламивудин
- Возможно более раннее (CD4 лимфоциты >350 и <500 клеток/мкл) назначение АРВТ пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, учитывая взаимоотягочающее действие вирусов на течение обоих заболеваний (в случае принятия соответствующих рекомендаций в Национальном протоколе по АРВТ при ВИЧ-инфекции)

Пациенты с ко-инфекцией ВГВ

Чаще у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ уровень ДНК ВГВ низкий или неопределяемый. Несмотря на то что данный показатель может широко варьировать, ВГС обычно является основным фактором активности ХГ

- Пациенты должны быть пролечены ПегИФН-α, РБВ и ИП по тем же правилам, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (рекомендация B2)
- Если репликация ВГВ находится на значительном уровне до, во время или после эрадикации ВГС, можно назначить нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (рекомендация C2)
- Длительность терапии ПегИФН-α у данной категории пациентов должна коррелировать с соответствующими стандартами лечения ХГС

Пациенты с хроническим заболеванием почек/находящиеся на гемодиализе

ВГС инфекция является наиболее распространенной у пациентов, находящихся на гемодиализе, и ассоциируется с повышенным риском общей летальности и летальности, связанной с заболеваниями печени. Модификация доз препаратов в зависимости от почечной функции приведена в Таблице 12.

- Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те из них, кому планируется трансплантация почки, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для ПВТ (рекомендация A2)
- ПВТ должна включать ПегИФН-α в уменьшенной дозировке (рекомендация A1)
- РБВ может быть использован в уменьшенных дозах с осторожностью (рекомендация B2)
- Коррекции дозы симепревира у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тя-

Таблица 12. Модификация дозы препаратов в зависимости от почечной функции

Клиренс креатинина	ПегИФН-α 2а мкг/неделю	ПегИФН-α 2б мкг/кг/неделю	Рибавирин
30–50 мл/мин.	180	1,125	200 мг и 400 мг через день
<30 мл/мин.	135	0,75	200 мг/день
Гемодиализ	135	0,75	200 мг/день

жести не требуется. Безопасность и эффективность препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.) или терминальной стадией хронической болезни почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучалась.

Пациенты с трансплантацией других органов

- Перед трансплантацией почки ПВТ может предотвратить связанную с поражением печени легальность у пациентов после трансплантации и специфические причины дисфункции почечного графта. При наличии возможности ПВТ должна проводиться у потенциальных реципиентов до трансплантации почки (рекомендация В1)
- После трансплантации ПВТ на основе ПегИФН-α связана со значительным риском отторжения графта и может назначаться только при наличии строгих (жизненных) показаний, например, агрессивных холестатических вариантах гепатита (рекомендация А1)

Пациенты, активно употребляющие наркотики или находящиеся на постоянной заместительной терапии

- ПИН необходимо регулярно и добровольно тестировать на наличие anti-HCV и, в случае отрицательного результата, не реже чем каждые 6–12 месяцев (рекомендация В1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления наркотиков (рекомендация В1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления алкоголя (рекомендация А1)
- ПИН могут быть включены в реализуемые на территории РК комплексные программы по снижению вреда, в том числе в местах лишения свободы (рекомендация В1)
- Использование инъекционных наркотиков в прошлом или на момент начала лечения не ассоциируется со снижением УВО, и решение о лечении должно приниматься в индивидуальном порядке (рекомендация В1)
- Помимо медицинских показаний, до принятия решения о проведении ПВТ необходимо оценить социальные факторы и прогнозируемую приверженность пациента к терапии (рекомендация А1)
- Обучение перед лечением должно включать обсуждение способов передачи ВГС, факторов риска прогрессирования фиброза, методов лечения, риска повторного заражения и комплекса мер по снижению вреда (рекомендация В1)

- ПВТ у данной категории пациентов должна проводиться мультидисциплинарной командой с участием психиатра/нарколога (рекомендация А1)
- В индивидуальном порядке прямые противовирусные агенты можно использовать у ПИН, находящихся на ОЗТ (рекомендация В1). При этом необходимо отслеживать признаки опиоидной токсичности или абстиненции (рекомендация В1)
- ОЗТ не является противопоказанием к трансплантации печени (рекомендация А1)

Пациенты с гемоглобинопатиями

Наиболее распространенной гемоглобинопатией, связанной с ХГС, является талассемия, при которой требуется частое переливание крови. В нескольких опубликованных отчетах по клиническим исследованиям у таких пациентов прослеживалась более высокая частота возникновения анемии во время лечения ПегИФН и РБВ. Поэтому их можно лечить при помощи стандартной комбинированной терапии, но такие осложнения, как анемия должны находиться под строгим контролем с использованием факторов роста и переливаний крови в случае необходимости.

ХГС также часто наблюдается у лиц, имеющих серповидноклеточную анемию. В отношении данной популяции не было опубликовано каких-либо результатов клинических исследований с применением ПВТ. Отдельные случаи были успешно пролечены с помощью ПегИФН и РБВ.

Наблюдение за пациентами, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной

Пациенты, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной, должны находиться под постоянным наблюдением. Причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы. В случае неэффективности двойной или тройной терапии необходимо четко документировать вариант вирусологического ответа на терапию.

- Пациенты с ХГС, которые не прошли курс лечения, и те, у которых отсутствовал ответ на предыдущую терапию, должны находиться под постоянным врачебным наблюдением (рекомендация С2)
- Неинвазивные методы диагностики стадии фиброза лучше всего подходят для динамического наблюдения за пациентами (рекомендация С2)
- Скрининг ГЦК должен проводиться регулярно (рекомендация А2) с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- В целом, данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП)
- Беременные с ХГС
- Частота носительства anti-HCV у беременных в популяции РК не превышает 2%
- Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания
- Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1–5%
- ПВТ во время беременности абсолютно противопоказана

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне.

Таблица 13. Перечень основных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска
Пегилированный интерферон альфа-2а	Интерфероны. Код АТС L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Пегилированный интерферон альфа-2b	Интерфероны. Код АТС L03AB10	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Капсулы/таблетки 200 мг
Симепревер	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE14	Капсулы 150 мг

Таблица 14. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая Группа	Форма выпуска
Элтромабог	Стимуляторы гемопоэза, тромبوпоэза КОД АТС B02BX05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг
Пропранолол	Бета-адреноблокатор КОД АТС C07AA05	Таблетки, 0,01 г, 0,04 г
Карведилол	Альфа- и бета-адреноблокатор КОД АТС C07AG02	Таблетки, 6,25 мг; 12,5 мг
Адеметионин	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС A16AA02	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг; 500 мг
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС A05AA02	Капсулы, 250 мг; 300 мг
Цетиризин	Противоаллергическое средство – H1-блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг
Метоклопрамид	Противорвотное средство центральный блокатор дофаминовых рецепторов КОД АТС A03FA01	Таблетки, 10 мг
Домперидон	Противорвотное средство КОД АТС A03FA03	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг
Итоприд	Прокинетики КОД АТС A03FA07	Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг
Тофизопам	Анксиолитическое средство (транквилизатор) КОД АТС N05BA23	Таблетки, 50 мг
Доксепин	Трициклический антидепрессант КОД АТС N06AA12	Капсулы, 10 мг; 25 мг
Циталопрам	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина КОД АТС N06AB04	Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг
Левотироксин натрия	Тиреоидное средство, КОД АТС H03AA01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

Перечень основных лекарственных средств соответствует таковому для амбулаторного уровня (Таблица 13)

Таблица 15. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на стационарном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая Группа	Форма выпуска
Филграстим	Стимуляторы гемопоэза (лейкопоэза) КОД АТС L03AA02	Раствор для внутривенного и подкожного введения, флаконы, 30 млн. ЕД (300 мкг)
Эритропоэтин альфа	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС В03ХА01	Раствор для внутривенного и подкожного введения; шприц, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 4000 МЕ; 10 000 МЕ
Эпоэтин бета	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС В03ХА01	Раствор для в/в и п/к введения, шприц-тюбики, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 10 000 МЕ
Элтромбопаг	Стимуляторы гемопоэза, тромбопоэза КОД АТС В02ВХ05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг
Пропранолол	Бета-адреноблокатор КОД АТС С07АА05	Таблетки, 0,01 г, 0,04 г
Карведилол	Альфа- и бета-адреноблокатор КОД АТС С07АГ02	Таблетки, 6,25 мг; 12,5 мг
Адеметионин	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А16АА02	Флаконы; Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг; 500 мг
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС А05АА02	Капсулы, 250 мг; 300 мг
Цетиризин	Противоаллергическое средство – H1-блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг
Метоклопрамид	Противорвотное средство центральный блокатор дофаминовых рецепторов КОД АТС А03FA01	Таблетки, 10 мг
Домперидон	Противорвотное средство КОД АТС А03FA03	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг
Итоприд	Прокинетики КОД АТС А03FA07	Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг
Тофизопам	Анксиолитическое средство (транквилизатор) КОД АТС N05BA23	Таблетки, 50 мг
Доксепин	Трициклический антидепрессант КОД АТС N06AA12	Капсулы, 10 мг; 25 мг
Циталопрам	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина КОД АТС N06AB04	Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг
Левотироксин натрия	Тиреоидное средство, КОД АТС H03AA01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Таблетки, покрытые оболочкой 250 мг; 500 мг
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Раствор для инъекций, фл. 100 мл/200 мг
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12	Таблетки, покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12	Раствор для инфузий, 100 мл/500 мг
Цефтриаксон	Антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда КОД АТС J01DD04	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг
Меропенем	Антибактериальный препарат Карбапенемы КОД АТС J01DH02	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг

14.3. Другие виды лечения

Адьювантная терапия

У пациентов с явлениями внутриспеченочного холестаза обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг на ночь) или адеметионина (1000–1500 мг в первой половине дня). Кроме того, на основании проведенных исследований показано, что добавление перорального адеметионина к ПВТ у больных с ХГС приводило к достоверно более редкому развитию и меньшей выраженности депрессивного синдрома.

14.4. Хирургическое вмешательство

Проведение эндоскопических/хирургических вмешательств у пациентов с ЦП и его осложнениями проводится согласно соответствующим протоколам.

14.5. Профилактические мероприятия

Первичная профилактика

Вакцина против ВГС на данный момент не разработана. Риск инфицирования можно снизить, избегая воздействия таких факторов, как:

- потребление наркотиков
- проведение немедицинских инвазивных манипуляций (татуаж, пирсинг, маникюр, педикюр и т.д.)
- совместное использование (в том числе членами семьи) предметов личной гигиены и ухода, которые могут быть загрязнены инфицированной кровью (ножницы, бритвы, зубные щетки и т.д.)
- беспорядочные половые связи с незащищенным сексом с лицами, инфицированными гепатитом С
- донорство крови и органов лицами, инфицированными ВГС
- проведение медицинских инвазивных манипуляций при ненадлежащей обработке оборудования и материалов (акупунктура, стоматологические и косметологические манипуляции, гирудотерапия и т.д.)
- излишнее использование инвазивных медицинских манипуляций (инъекции, инфузии, плазмаферез, эндоскопические и хирургические вмешательства)
- переливание небезопасных продуктов крови
- несоблюдение техники безопасности медицинскими работниками

Вторичная и третичная профилактика

Для людей, инфицированных вирусом гепатита С, рекомендуются следующие меры:

- получение информации и консультирование в отношении вариантов передачи инфекции, способов профилактики, медицинской помощи и лечения
- иммунизация вакцинами против гепатита А и В
- регулярный контроль (учет по месту жительства) и получение своевременной и надлежащей медицинской помощи, включая, при необходимости, противовирусную терапию
- исключение/коррекция факторов прогрессирования хронического заболевания печени (потребление наркотиков, алкоголя, табака, избыточный вес, ИР, СД, ко-инфекция ВИЧ)

14.6. Дальнейшее ведение

Дальнейшее ведение пациентов, которые достигли УВО

- Пациентам, достигшим УВО, следует определить HCV RNA и активность АЛТ через 48 недель после окончания лечения. В случае отрицательного результата ПЦР и нормальных показателей трансаминаз, наблюдение за пациентами, не имеющими ЦП, может быть прекращено (рекомендация С2)
- Пациентам с ЦП, достигшим УВО, необходимо продолжить скрининг на наличие ГЦК не реже, чем каждые 6 месяцев (рекомендация В1)
- Частота ре-инфекции после успешного лечения ВГС среди групп повышенного риска, например ПИН, составляет 1–5% в год. ПИН, достигшие УВО, и продолжающие потребление ПАВ, нуждаются в ежегодном скрининге на наличие HCV RNA (рекомендация В2)
- Так как гипотиреоз может возникнуть после окончания лечения, необходимо проконтролировать уровень ТТГ спустя 1 и 2 года.

15. Индикаторы эффективности лечения

- Биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ)
- Устойчивый вирусологический ответ
- Улучшение гистологической картины, либо данных непрямой эластометрии печени
- Снижение риска прогрессирования заболевания, развития ЦП и ГЦК

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Нерсесов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ СР РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени;
2. Калиаскарова К.С., д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии АО «Медицинский университет Астана», Заместитель Председателя Казахской ассоциации по изучению печени;
3. Джумабаева А.Е., ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ СР РК, Секретарь Казахской ассоциации по изучению печени.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов:

Конфликт интересов отсутствует

18. Рецензенты:

Доскожаева С.Т., д.м.н., профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней КазМУНО МЗ СР РК.

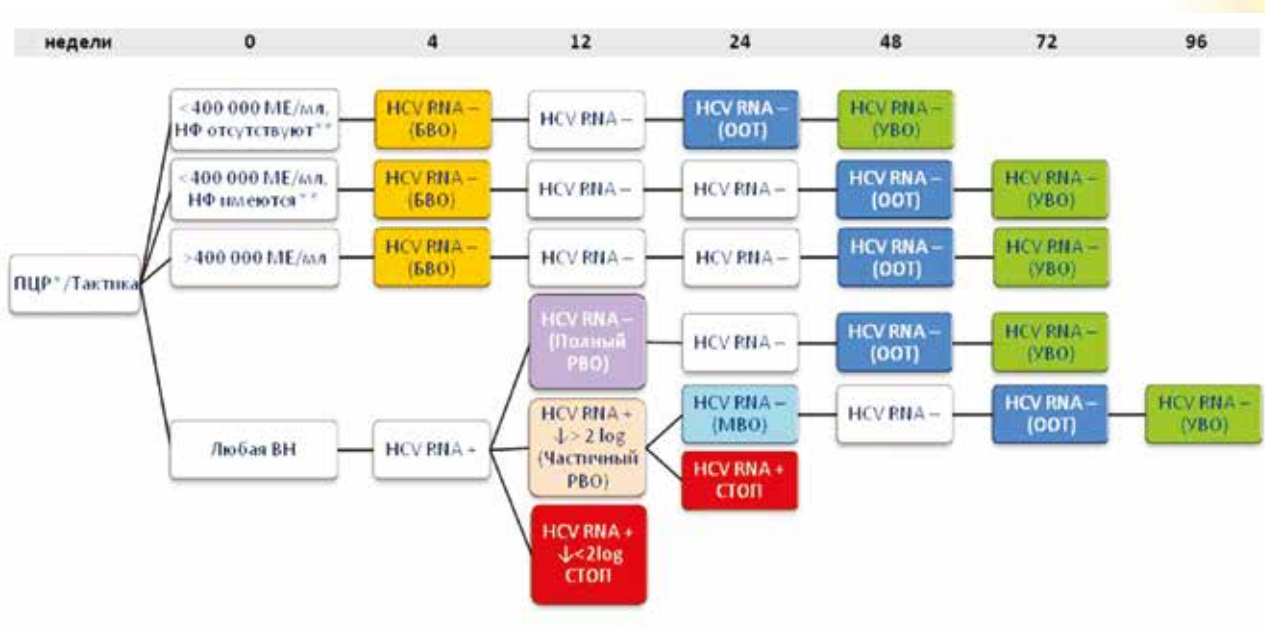
19. Указание условий пересмотра протокола: по мере одобрения новых методов и диагностики хронического гепатита С. ■

Список литературы:

1. WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection 2014. WHO publication. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
2. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2011; 55: 245–264.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014; 60j: 392–420.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology 2015; <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
5. AASLD Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009; 49 (4): 1335–1374.
6. Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology 2011; 54 (4): 1433–1444.
7. AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
8. AASLD-IDSA An update to the Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014 <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
9. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol 2012; 26 (6): 359–375.
10. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. Liver International 2012; 32 (10): 1477–1492.
11. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012; 35 (6): 647–62.
12. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. Swiss Association for the Study of the Liver. Swiss Medical Weekly 2012; 142:w13516.
13. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С.
14. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV, HIV and hepatitis C co-infection, and HIV with other co-morbidities 2013; version 7.
15. Инструкции по медицинскому применению лекарственных средств: рибавирин, ПегИФН-α 2а, ПегИФН-α 2b, телапревир, боцепревир, симепревир.

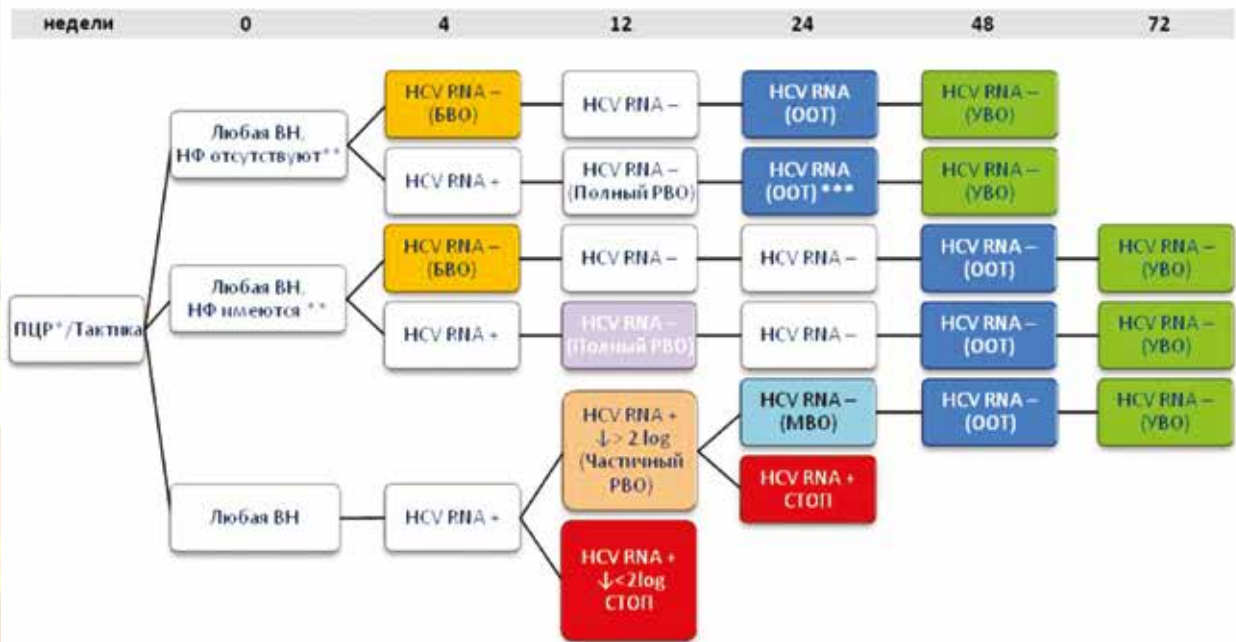
Приложение 1

Схема 1. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 1 или 4 генотипов, в режиме двойной терапии



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Схема 2. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2, 3 (5, 6) генотипов, в режиме двойной терапии

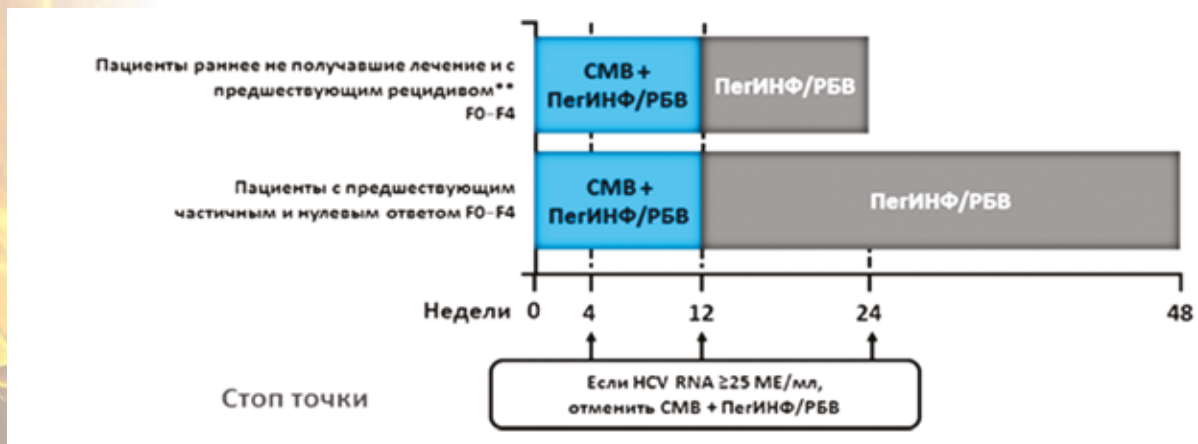


* Используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <math><15\text{ МЕ/мл}</math>

** К неблагоприятным факторам относятся ИМТ>25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз или ЦП

*** Пациенты с генотипами 2 и 3 HCV, достигшие полного РВО (без БВО) и не имеющие неблагоприятных факторов, могут также получать терапию в течение 48 недель

Схема 3. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа*, в режиме тройной терапии с симепревиrom



* Пациенты с 1a генотипом HCV должны быть обследованы на наличие NS3 Q80K полиморфизма вируса перед началом терапии

** HIV/HCV-коинфицированные пациенты с циррозом печени, ранее не получавшие лечение, и пациенты с предшествующим рецидивом, должны получить 48-недельный курс терапии (12 недель тройной терапии симепревиrom и последующие 36-недель двойной терапии)

Редакция выражает благодарность авторам за предоставленные материалы.

Возможности выбора современных эссенциальных фосфолипидов



Ильясова Б.С.

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы

Прогресс в области гепатологии в последние десятилетия (появление современных и эффективных схем лечения вирусных гепатитов, новых иммуносупрессоров, совершенствование оперативной техники, новые возможности трансплантации печени) и одновременно постоянное увеличение количества случаев заболеваний гепатобилиарной системы объясняет растущий интерес к поиску новых и дальнейшему сравнительному изучению современных гепатопротекторов.

Ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы, насчитывает более тысячи наименований. Среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу лекарственных средств, оказывающих избирательное действие на печень. Это – гепатопротекторы. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени [1].

Эти препараты, имеющие различную структуру и механизм действия, объединены одним свойством – селективным действием в отношении печени [2]. Биохимический механизм непосредственного защитного действия большинства гепатопротекторов еще полностью

не выяснен, но известно, что он включает следующие эффекты:

- мембраностабилизирующий (повышение активности и текучести мембран, уменьшение плотности в мозаичной модели мембран фосфолипидных элементов и нормализация их проницаемости, активация фосфолипидзависимых ферментов);
- антиоксидантный (ингибирование перекисного окисления липидов (в частности, малонового диальдегида и супероксиддисмутазы), уменьшение доступа кислорода в клетку и снижение скорости синтеза свободных радикалов);
- антифибротический и регенераторный (повышение синтеза рибонуклеиновой кислоты и белка клетками);
- гиполлипидемический (преобразование нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы путем

повышения активности липопротеинлипазы, усиления внутрисосудистого расщепления хиломикроннов и ЛПОНП, активации лецитин-холестеринацилтрансферазы, фермента этерификации холестерина липопротеидов высокой плотности);

- гипогликемический (нормализация функции инсулинорецепторов) [3].

Помня о том, что при всех заболеваниях печени повреждаются мембранные структуры, патогенетически обоснованным является применение средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, тормозящих деструкцию клеток. Такой направленностью действия обладают фосфолипидные препараты.

Фосфолипиды (или фосфоглицериды) относятся к классу высо-

коспециализированных липидов и представляют собой сложные эфиры глицерофосфорной кислоты. Фосфолипиды также называют эссенциальными, что отображает их значение для организма, как незаменимых факторов роста и развития, необходимых для функционирования всех без исключения клеток. Основное их назначение в том, что они, наряду с холестерином, являются структурной основой клеточных мембран и мембран органелл. Фосфолипиды – это важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеидов плазмы крови и желчи. Они принимают участие в работе нервной системы – без них невозможно осуществление функции возбудимости и передачи нервных импульсов. Фосфолипиды мембран тромбоцитов необходимы в процессе свертывания крови для остановки кровотечения [4].

Таким образом, фосфолипиды выполняют в организме много функций, но главная из них – формирование двойного липидного слоя в мембранах клеток. Биологические мембраны – основа, на которой происходят важнейшие процессы жизнедеятельности. Нарушение функционирования биомембран может быть не только причиной, но и следствием развития патологических процессов. Согласно общепринятой в настоящее время жидкостно-мозаичной модели, структура биомембран представляет собой жидкокристаллический бимолекулярный слой липидов с гидрофобными группами снаружи и гидрофильными с внутренней стороны, в котором свободно движутся периферические и интегральные белки. Наиболее распространенные мембранные липиды относятся к классу фосфолипидов, двойной слой их стабилизируется молекулами холестерина, протеинами и гликолипидами.

Известно, что роль липидно-

го компонента в системе заключается в создании определенного гидрофобного матрикса для ферментов, а жидкое состояние самой мембраны придает ей динамичность [5]. Если фермент лишится липидной фазы, он становится нестабильным, агрегирует и быстро теряет активность, зависящую в значительной мере от физико-химического состояния именно липидной фазы мембраны. Следовательно, вязкость липидного бимолекулярного слоя и состав липидов – важнейшие факторы, от которых зависит активность ферментов, встроенных в мембраны. Мембраны клеток связаны с различными энзимными системами – аденилатциклазой (клеточная мембрана), цитохромоксидазой (митохондриальная мембрана), а также триглицеридлипазой, липопротеинлипазой, холестеролацилтрансферазой [6].

Применение препаратов эссенциальных фосфолипидов как источников структурных элементов клеточных мембран патогенетически обосновано и подтверждено в многочисленных исследованиях. В настоящее время в мире накоплен более чем 50-летний положительный опыт изучения и терапевтического применения препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.

Фосфолипиды различаются в зависимости от природы заместителя, связанного с фосфорнокислой группой. Основной представитель, составляющий 80–90% фосфолипидов клеточной мембраны, – фосфатидилхолин, остальная часть приходится на фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и их производные.

С целью получения эссенциальных фосфолипидов интересны источники, содержащие их высокие концентрации. Из животных продуктов наиболее богаты фосфолипидами (лецитином) яйца, но этот источник достаточно дорогой. К растительным

источникам относятся семена масличных культур – подсолнечника, арахиса, кукурузы и других. Наиболее дешевый и популярный способ извлечения фосфолипидов – из бобов сои (соевый лецитин) [7].

Значительно влияет на состав и свойства лецитина, помимо источника получения, технология производства. Разработаны методы разделения и идентификации фосфолипидов с использованием комбинации хроматографических методов и спектроскопии. Поскольку состав коммерческих препаратов лецитина довольно сложен, то стандартизация фосфолипидов, кроме их идентификации и количественного анализа, включает и анализ показателей качества.

В медицине и фармации использование лецитина как продукта требует выделения его активного начала, группы веществ, которые вносят наиболее значительный вклад в фармакологические и физико-химические свойства. Разработка эффективных способов идентификации и разделения смесей фосфолипидов позволила утверждать, что в подавляющем большинстве случаев применение препаратов лецитина в медицине обусловлено присутствием в его составе фосфатидилхолина. Технология очистки сырья выглядит следующим образом. Из сырого лецитина путем обезжиривания удаляются в первую очередь нейтральные липиды (триглицериды), диглицериды и другие. После этого сырой лецитин называют чистым лецитином. Он обычно представляет собой твердый сыпучий порошок (или гранулы) и является доступным коммерческим продуктом с содержанием фосфатидилхолина приблизительно в 25–30% (по весу). Дальнейшая глубокая очистка лецитина удаляет природные примеси фосфатидилхолина (также фосфолипидной природы), например, фосфатидилэтаноламин – одно

из множества соединений, обозначаемых как минорные компоненты. Очистка лецитина от минорных компонентов улучшает некоторые технологические свойства коммерческих препаратов, в частности препаратов парентерального лецитина (эмульгирующие свойства за счет повышения содержания фосфатидилхолина) [8].

В противоположность фосфатидилхолину, который имеет двухполярный заряд своей гидрофильной группы, некоторые его примесные компоненты обладают отрицательным зарядом или вовсе его не имеют при нейтральных значениях pH. Структурные различия приводят к различию в гидратации гидрофильных частей молекул. Hansrani упоминает в своей работе, что различные минорные примеси лецитина, особенно лизофосфолипиды, способны влиять на стабильность эмульсий. Минорные компоненты лецитина не только влияют на технологию изготовления лекарственных препаратов, если они используются при их производстве, но и вызывают в ряде случаев нежелательные побочные явления. Так, например, соевый фосфатид частично трансформируется в изолецитин и по мере накопления увеличивает свою токсичность. Вот почему так важно соблюдение технологической очистки лецитина.

Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие эссенциальных фосфолипидов достигается путем непосредственного встраивания их молекул в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран [9]. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется их проницаемость. Экзогенные фосфолипиды активируют

расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты. Это, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, повышая ее детоксикационный и экскреторный потенциал.

Гепатозащитное действие эссенциальных фосфолипидов основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Восстанавливая «упаковку» полиненасыщенных жирных кислот в мембране гепатоцитов, эссенциальные фосфолипиды уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов.

Установлено, что фосфатидилхолин значительно ускоряет восстановление печени при токсическом воздействии, замедляет фиброз и жировую инфильтрацию ткани печени, увеличивает синтез клетками РНК и белка, ускоряет регенерацию. Фосфатидилхолин совместим с другими фармацевтическими препаратами и питательными веществами. Его биодоступность составляет приблизительно 90% от введенного количества. Кроме того, фосфатидилхолин увеличивает биодоступность питательных веществ, с которыми он вводится совместно [10].

Лекарственные препараты эссенциальных фосфолипидов широко известны специалистам и пациентам. За несколько десятилетий использования в медицинской практике эссенциальные фосфолипиды стали классическим препаратом, вошедшим во многие медицинские учебники и справочники препаратов группы гепатопротекторов.

На казахстанском рынке появился новый препарат эссенциальных фосфолипидов – Л'эсфаль, производства украинской компании «Фармак». Показаниями для назначения

Л'эсфаль являются: ЖДП, гепатиты (в том числе вирусного генеза), циррозы печени, токсические поражения гепатобилиарного тракта (алкогольные, наркотические, лекарственные, радиационные) и поражения печени при различных метаболических нарушениях организма, псориаз. Особое внимание следует также уделить наличию факторов, способствующих прогрессированию патологических процессов в печени: инсулинорезистентность – основной независимый фактор риска развития фиброза; возраст более 45 лет; индекс массы тела более 30 ЕД; соотношение АСТ/АЛТ > 1; персистенция вируса гепатита С.

Применение Л'эсфаль начинают как можно раньше, при первых клинических проявлениях заболевания, изменении лабораторных критериев и/или появлении первых ультразвуковых признаков, сочетающихся с анамнестическими и субъективными данными. Кроме того, необходимо ежемесячно оценивать эффективность проводимой гепатопротективной терапии по следующим критериям: интенсивность тяжести в правом подреберье, выраженность астении; уровень ферментов, липидов и протеина в крови; ультразвуковые признаки [11].

В Л'эсфаль в 5 мл раствора для внутривенных инфузий – 250 мг действующего вещества. Состав лекарственной формы препарата дает возможность проводить целенаправленное, а значит, и наиболее эффективное лечение пациентов с заболеваниями печени. Показания к применению препарата достаточно хорошо известны врачам и фармацевтам, и с появлением Л'эсфаль они не изменились. Кроме того, препарат успешно применяют для лечения отравлений, токсикозов беременных и нарушений функции печени, возникших в результате осложнения при других заболеваниях. Рекомендуют применять препарат при псориазе [12].

Препарат Л'эсфаль содержит фосфолипиды, которые подобны по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но при этом значительно превышают их по содержанию эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот. Высокоэнергетические молекулы этих фосфолипидов встраиваются в основном в структуры клеточных оболочек, ускоряя регенерацию поврежденных тканей печени. Также влияют на обмен жиров посредством регуляции метаболизма липопротеинов, превращая нейтральные жиры и холестерин в формы, пригодные для транспортирования, способствуют присоединению холестерина к липопротеидам высокой плотности. Нормализуют состав желчи.

ЭФЛ применяются также для нормализации нарушений

обмена веществ при целом ряде заболеваний [13]. Так, ЭФЛ входит в схемы терапии при радиационном синдроме, для коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с СД, ишемической болезнью сердца, с некорректируемой диетой. ЭФЛ получили широкое применение для лечения токсикозов беременности, профилактики нарушений работы печени при беременности, особенно у женщин с избыточной массой тела, при наличии сопутствующих заболеваний, многоплодной беременности и др. В качестве мембраностабилизаторов ЭФЛ используются в комплексном лечении пневмонии.

Не вызывает сомнения, что гепатопротекция – общетерапевтическая проблема в практике не только гепатологов и гастроэнтерологов, но

и кардиологов, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, дерматологов и других специалистов. ЭФЛ применяются в гепатологии уже более 50 лет и имеют большое число положительных клинических наблюдений. Опыт использования ЭФЛ в клинической практике у больных с хроническими метаболическими заболеваниями печени показал, что препарат замедляет трансформацию гепатита любой этиологии в цирроз, нормализует липидный и углеводный профиль, за счет комплексного влияния на различные звенья патогенеза позволяет уменьшить число одновременно принимаемых препаратов, способствует повышению комплаентности к терапии и улучшению качества жизни. ■

Список литературы

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2011. №28. С. 1766–1769.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепат., колопрокт. 2002. №4. С. 21–25.
3. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011. Т. 19. №17. С. 1038–1047.
4. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАБЖ в России. // РМЖ. 2011. №28. С. 1717–1721.
5. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий врач. 2010. №2. С. 43–45.
6. Житникова Л.М. Эссенциальные фосфолипиды в практике интерниста // РМЖ. 2011. №28. С. 1741–1745.
7. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Нилова Т.В. Некоторые особенности лечения атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Consilium medicum. 2011. №5. С. 110–116.
8. Лапшин А.В. Применение эссенциальных фосфолипидов в медикаментозной терапии алкогольной болезни печени // Болезни органов пищеварения. 2009. №2. С. 58–61.
9. Маев И.В., Вьючнова Е.С. Использование гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Медицинский вестник (архив газеты). 2007. №18.
10. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Зайцева Е.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита Consilium medicum (приложение). 2011. №1. С. 3–6.
11. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // Consilium medicum. Экстра-выпуск. 2001. С. 3–5.
12. Топорков А.С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // РМЖ. 2003. №14. С. 836–838.
13. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. Гастроэнтерология. 2003. №10 (73). С. 10–15.

Clostridium difficile-ассоциированный колит: обзор рекомендаций



Щербакова А.В., Аджигайтканова С.К., Потешкина Н.Г.

Кафедра общей терапии Факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

В последние годы отмечается значительный рост инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, при этом характерной особенностью является увеличение в структуре заболеваемости доли тяжелых и осложненных форм. В настоящее время выявлены новые факторы риска, определены популяционные группы риска возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. В обзоре освещены данные об эпидемиологии, диагностических возможностях, современных методах и схемах терапии.

Clostridium difficile – это спорообразующая анаэробная грамположительная бактерия, способная долгое время существовать в виде спор в окружающем пространстве. Считается, что она является частью нормальной флоры у новорожденных детей, обнаруживается у 5% здорового взрослого населения и у 1/3 пациентов стационаров – бессимптомных носителей. Бактерия была впервые выделена в 1935 г. Как причина диареи описана в 1978 г. и за последние десятилетия достигла уровня эпидемии как внебольничной, так и нозокомиальной инфекции [1]. Известно, что *Clostridium difficile* ответственна за 15–20% всех случаев **антибиотикоассоциированных диарей (ААД)**, большинство случаев антибиотикоассоциированных колитов и является причиной **псевдомембранозного колита (ПМК)**. В настоящее время

Clostridium difficile – одна из основных причин внутрибольничных инфекций наряду с метициллин-резистентным стафилококком и ванкомицинрезистентным энтерококком. Такое увеличение распространенности бактерии имеет ряд объяснений, одно из которых – появление гипервирулентных штаммов. В последнее время также не исключается влияние увеличения назначения **ингибиторов протонной помпы (ИПП)**. Несмотря на улучшение качества диагностики и появление новых эффективных схем терапии, имеется тенденция к увеличению числа тяжелых и осложненных форм ПМК, а также частоты рецидивов инфекции и к повышению резистентности к терапии, что приводит к возрастанию смертности от ПМК.

За последние 20 лет отмечается увеличение частоты выявления

инфекции *C. difficile* в среднем в 2–4 раза, особенно у лиц пожилого возраста [2–4]. Кроме того, появились дополнительные факторы риска ее развития. К традиционным факторам риска относят возраст >65 лет, недавнюю госпитализацию, длительное нахождение в стационаре, лечение антибиотиками, сопутствующие заболевания (онкологические заболевания, хронические заболевания почек, воспалительные заболевания кишечника, иммуносупрессия). Дополнительные факторы риска включают контакт с активным носителем, употребление зараженной пищи, гипоальбуминемию, использование ИПП, эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта и энтеральное зондовое питание.

Увеличение числа пациентов с внебольничной инфекцией

C. difficile связывают с передачей бактерии от человека к человеку и, возможно, от животных к человеку. К неблагоприятным исходам инфекции *C. difficile* относят тяжелый и тяжелый осложненный варианты течения.

Относительно влияния ИПП на развитие и течение ПМК в литературе имеются противоречивые данные. Известно, что ИПП являются факторами риска развития ПМК, однако связь с тяжелыми формами заболевания и неэффективностью терапии не доказана [5, 6]. Исходя из этого рекомендуется при возникновении антибиотикоассоциированного колита продолжать терапию ИПП только пациентам с абсолютными показаниями к антисекреторной терапии.

Диагноз *C. difficile*-ассоциированного колита ставят на основании клинической картины, характеризующейся наличием водной диареи ≥ 3 раз в сутки с болями в животе или без них, лихорадкой, и на основании данных лабораторно-инструментальных методов обследования. В анамнезе, как правило, есть указание на лечение антибактериальными или химиотерапевтическими средствами за последние 8 нед. Однако данные недавно проведенных эпидемиологических исследований указывают на возможность заболевания ПМК без использования антибиотиков путем заражения от носителей *C. difficile* [7].

«Золотым стандартом» выявления *Clostridium difficile* является посев кала, но использование данного метода ограничивается длительностью его исполнения. Определение токсинов А и В в кале методом иммуноферментного анализа позволяет быстро сделать заключение о присутствии бактерии в кале, однако эта методика обладает невысокой чувствительностью и специфичностью и рекомендуется к использованию как скрининговый тест либо в комбинации с другим, более специфическим исследова-

нием [8]. Полимеразная цепная реакция, позволяющая обнаружить гены *tcdB* и *tcdC*, в последние годы считается альтернативой «золотому стандарту» в связи с высокой чувствительностью и специфичностью метода, а также быстротой его постановки.

Лечение

Как и при диарее любой этиологии, в первую очередь необходимо нормализовать водный и электролитный баланс. После стабилизации пациента следует определить степень тяжести состояния, а также выяснить предшествующий анамнез и условия развития ПМК. От этого зависит тактика ведения пациента. Прием антидиарейных препаратов, включая лоперамид, следует прекратить, так как он ассоциирован с тяжелым течением ПМК и с увеличением осложнений [9]. Известно, что продолжение приема системных антибактериальных препаратов снижает эффективность терапии и повышает риск рецидивов колита [10]. Исходя из этого в идеале следует отменить антибиотики, а если это невозможно, то стоит использовать препараты с узким антимикробным спектром и минимизировать сроки лечения.

Выбор препарата при лечении инфекции *C. difficile* напрямую зависит от степени тяжести колита. В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (**Infectious Diseases Society of America** (IDSA)) и Американского общества здравоохранения и эпидемиологии (**Society for Healthcare Epidemiology of America** (SHEA)) от 2010 г., пациентам с первым эпизодом ПМК легкого и среднетяжелого течения в качестве первой линии терапии следует назначать метронидазол перорально в дозе 250–500 мг 3–4 раза в сутки на срок 10–14 дней при отсутствии противопоказаний [11]. Эффективность антибактериальной терапии, по данным рандомизированных контроли-

руемых исследований, составила более 90%, при этом достоверной разницы между использованием метронидазола и ванкомицина не выявлено [12, 13]. В последнее время наметилась тенденция к повышению резистентности *C. difficile* к метронидазолу. Если в 1991–2002 годах уровень резистентности составлял 9,6%, то в 2003–2004 годах он достиг 26% [14]. Если на фоне лечения не наблюдается быстрого (в течение 72–96 ч.) улучшения, необходимо искать другую причину диареи. Как только исключены другие возможные возбудители диареи, необходимо перевести пациента на терапию ванкомицином.

Тяжелое и тяжелое осложненное течение

По рекомендациям IDSA/SHEA диагноз тяжелого ПМК устанавливается при:

- лейкоцитозе $\geq 15,0 \times 10^9/\text{л}$;
- повышении уровня креатинина крови в $\geq 1,5$ раза от исходного.

Предикторами развития тяжелых форм ПМК являются: старший возраст, продолжающееся лечение антибиотиками, иммуносупрессорами, использование антидиарейных препаратов. К дополнительным факторам риска относят: гипоальбуминемию, выраженную диарею, боль в животе, лихорадку.

При тяжелом течении ПМК согласно рекомендациям IDSA/SHEA препаратом выбора является ванкомицин перорально, при тяжелом осложненном варианте – ванкомицин в сочетании с внутривенным введением метронидазола. Благодаря плохой кишечной абсорбции ванкомицина в стуле обнаруживается его высокая концентрация, при этом отсутствуют возможные системные побочные эффекты. Рекомендуемая доза ванкомицина – 125 мг 4 раза в сутки на протяжении 10–14 дней. При тяжелом осложненном течении назначают более высокие дозы препарата (250–500 мг 4 раза в сутки). Отсутствие

эффекта от терапии ванкомицином встречается довольно редко, поэтому при возникновении подобных ситуаций следует думать об использовании других методов лечения, в том числе хирургического.

Тяжелый осложненный вариант характеризуется гипотензией, шоком или сепсисом, изменением уровня сознания, повышением концентрации лактата сыворотки крови, признаками полиорганной недостаточности, а также токсической дилатацией или перфорацией толстой кишки, что может потребовать хирургического вмешательства. В случае возникновения осложненных форм ПМК терапия складывается из комбинации высоких доз перорального ванкомицина (500 мг 4 раза в день) и внутривенного метронидазола (500 мг 3 раза в сутки). Рекомендуется раннее выявление признаков токсической дилатации толстой кишки: уменьшение частоты стула, усугубление интоксикации, ослабление кишечных шумов, расширение петель кишечника на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости. При появлении первых признаков токсической дилатации толстой кишки с целью повышения концентрации ванкомицина в просвете кишки необходимо введение его с помощью клизм в дополнение к пероральному пути введения (500 мг в 500 мл физиологического раствора каждые 6 ч.), а также решение вопроса о хирургическом вмешательстве и проведении тотальной колектомии.

Хирургическое лечение согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) по лечению инфекции *C. difficile* от 2013 г. показано при наличии одного из перечисленных признаков:

- гипотензия, требующая назначения вазопрессоров;
- клиническая картина сепсиса и полиорганной недо-

статочности;

- изменение сознания;
- лейкоцитоз $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$;
- лактат ≥ 5 ммоль/л;
- осложненный ПМК без улучшения на фоне адекватной лекарственной терапии в течение 5 дней [15].

Дополнительные лекарственные средства

В последние годы в ряде стран появился новый препарат группы макроциклических антибиотиков для лечения ПМК – фидаксомин. Согласно результатам исследований, он не уступает по эффективности ванкомицину в лечении ПМК легкого и средне-тяжелого течения, уменьшает частоту рецидивов на 19% [16]. Однако недостаточное количество исследований по использованию этого препарата при тяжелом и осложненном вариантах ПМК не позволяет рекомендовать его в этих случаях. В России фидаксомин не зарегистрирован.

Рифаксимин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении *C. difficile*. Последние рандомизированные исследования показали высокую эффективность препарата в купировании симптомов ПМК, однако его превосходство над ванкомицином не доказано [17]. В качестве монотерапии рифаксимин не используется, но может служить дополнением к терапии ванкомицином, особенно при рецидивирующем течении заболевания. Препарат назначается в дозе 400 мг 2 раза в сутки сразу после курса ванкомицина.

Нитазоксанид – противопаразитический препарат, имеющий также активность в отношении *C. difficile*, по эффективности не уступает ванкомицину и метронидазолу. Может использоваться при частых рецидивах ПМК, несмотря на неоднократные курсы ванкомицина и метронидазола.

Имеется опыт внутривенного введения иммуноглобулина для лечения ПМК, однако он дал

противоречивые результаты. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих преимущества использования внутривенных иммуноглобулинов. Интересные результаты получены в крупном исследовании моноклональных антител к токсинам *C. Difficile* A и B. Назначение моноклональных антител в дополнение к терапии антибиотиками приводило к снижению частоты рецидивов (с 25 до 7%) [18].

Пробиотики в лечении ПМК

При изучении пробиотиков в терапии и профилактике ААД получено крайне мало обнадеживающих результатов. Среди всех пробиотических культур только одна – *Saccharomyces boulardii* – ассоциирована с уменьшением частоты рецидивов ПМК при назначении ее совместно с антибактериальными препаратами. Однако исследований, подтверждающих этот факт, недостаточно, чтобы рекомендовать к использованию *S. boulardii* в качестве адъювантной терапии совместно с антибиотиками. Более серьезные доказательства получены в ходе исследований *S. boulardii* для профилактики ААД. В последнем мета-анализе продемонстрирована высокая эффективность *S. boulardii* для профилактики инфекции *C. difficile* [19].

Как известно, любое применение антибактериальных препаратов нарушает состав нормальной кишечной микрофлоры, повышая тем самым риск инфекции *C. difficile*. Риск рецидива ААД после терапии первого эпизода составляет 20–25% и повышается при продолжающемся использовании системных антибиотиков до 60%. Отсутствие доказанной эффективности от применения пробиотических препаратов с целью нормализации состава кишечной флоры продиктовало необходимость

Таблица. Терапия второго рецидива ПМК

Сроки лечения	Дозы ванкомицина, в сутки
Первые 10–14 дней	125 мг 4 раза
3-я неделя	125 мг 2 раза
4-я неделя	125 мг 1 раз
5-я неделя	125 мг через день
Последующие 15 дней	125 мг 1 раз в 3 дня

поиска новых методов лечения дисбаланса кишечной микрофлоры. Обнадёживающие результаты получены в ряде исследований по использованию фекального трансплантата в качестве альтернативы стандартной терапии ПМК. В систематическом обзоре 27 исследований, включающем 317 пациентов с рецидивирующим ПМК, которые получали лечение фекальным трансплантатом, была продемонстрирована эффективность данного метода в 97% случаев, при этом эффективность однократного введения трансплантата в просвет кишечника составила 89% [20]. Подобные высокие результаты использования фекального трансплантата были получены в исследованиях, посвящённых рецидивирующему течению ПМК, а также сочетанию ААД и воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, данные исследований, охватывающих более 500 случаев ПМК, позволяют рекомендовать к использованию метод фекального трансплантата как безопасный и высокоэффективный, особенно в случае часто рецидивирующего и рефрактерного к стандартной терапии ПМК.

Лечение рецидивов ПМК

Рецидивом инфекции считается возврат симптомов *C. difficile*-ассоциированного колита в течение 8 нед. после

их исчезновения в сочетании с положительным тестом кала на *C. difficile*.

По статистике, у 6–25% пациентов, получавших лечение по поводу ПМК, развивается как минимум ещё 1 эпизод колита. Это можно объяснить как рецидивом существующей инфекции, так и повторным заражением. На практике невозможно достоверно разграничить эти два механизма. Известно, что частота рецидивов выше при лечении ПМК метронидазолом, особенно у пациентов старше 65 лет. Другим фактором, способствующим развитию рецидива, является назначение других антибактериальных препаратов во время или сразу после лечения ПМК.

Частота второго рецидива не зависит от того, какой препарат был назначен по поводу первого рецидива – метронидазол или ванкомицин, руководствоваться при выборе лекарственного препарата, так же как и при лечении первого эпизода, необходимо степенью тяжести ПМК. Для лечения пациентов со вторым рецидивом ПМК были разработаны схемы длительного приема ванкомицина с постепенным снижением дозы (таблица). Применение интермиттирующих режимов базируется на теории о том, что в кишечнике помимо вегетативных форм находятся и споры бактерий, резистентные к терапии антибиотиками, что, возможно, обуславливает реци-

дивы инфекции. Интермиттирующие схемы позволяют спорам в свободные от приема ванкомицина дни герминировать. Как только споры превращаются в полноценные бактерии, способны вырабатывать токсины, они становятся чувствительными к антибиотикам. Метронидазол не используется ни в лечении второго рецидива, ни в длительных схемах из-за высокой вероятности нейротоксических эффектов.

При последующих рецидивах рекомендовано использовать метод фекального трансплантата или комбинацию ванкомицина и рифаксимины: ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 14 дней с последующим курсом рифаксимины 400 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

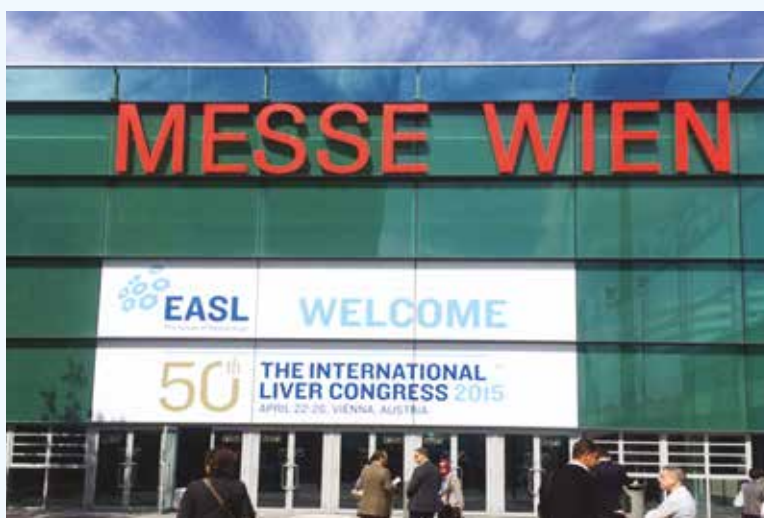
Принимая во внимание значительное возрастание заболеваемости ПМК в последнее десятилетие, а также увеличение частоты тяжелых и рецидивирующих форм, необходимо раннее выявление случаев *C. difficile*-ассоциированного колита, назначение адекватных схем лечения с учетом степени тяжести, а возникновение рецидивов инфекции диктует необходимость профилактики, а также поиска новых методов и схем лечения заболевания. ■

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте www.atmosphere-ph.ru

50-й юбилейный конгресс EASL – Европейского общества по изучению печени

Ежегодный Международный конгресс Европейской Ассоциации по изучению болезней печени является наиболее значимым профессиональным событием в сфере интересов заболеваний печени. 50-й Конгресс EASL 2015 прошел в одном из самых современных выставочных комплексов в Европе – конгресс-центре Messe Wien (г. Вена, Австрия). На юбилейном конгрессе EASL были представлены следующие медицинские направления: гастроэнтерология, гепатология, цитология, хирургия, терапия, вирусология, микробиология, фармакология, радиология. 50 конгресс EASL предоставил возможность более 11 000 врачам и ученым со всего мира ознакомиться с последними клиническими исследованиями, новыми международными рекомендациями, перспективами в области диагностики и лечения заболеваний печени, обменяться информацией, опытом, приобрести новые практические навыки. 2015 год для EASL и сообщества гепатологов особенный, т.к. 50-летний юбилей EASL совпал с 30-й годовщиной, редактируемого Ассоциацией журнала *Journal of Hepatology* издательства Elsevier.

Организаторов 50 Конгресса EASL поддержали: EASL, ASLD, ALEN, APASL, CHB, ELPA, ISVHLD 2015 / Deutsche Leberstiftung Liver Foundation, West Bengal, PNC, UEG, University of Liverpool, WHA World Hepatitis Alliance.



По традиции Конгресс открыл Генеральный секретарь EASL. Prof. Markus Peck-Radosavljevic напомнил, что EASL была основана 50 лет назад как общество содействия проведения европейских научных исследований, повышения уровня образования врачей и ученых, и обмена научной информацией в области заболеваний печени. Эти задачи и сегодня остаются приоритетными для ассоциации. За пятидесятилетнюю историю своего существования EASL выросла из небольшой организации в крупную ассоциацию, в которую вошли ведущие медики и ученые со всего мира. Руководитель Ассоциации подчеркнул, что EASL поддерживает молодых исследователей, что подтверждается заинтересованностью и участием молодых ученых в ежегодных конгрессах EASL и образовательных мероприятиях. Международный конгресс – это великолепная возможность для

врачей получить знания у авторитетнейших специалистов медицинской сферы по вопросам заболеваний печени.

Далее Генеральный секретарь обозначил задачи на ближайшую перспективу и поделился планами Совета управляющих EASL, разрабатывающих новаторские инициативы в сфере образовательных программ.

С особым теплом участников международного Конгресса приветствовал Serge Erlinger, Почетный президент EASL 2015. Авторитетный эксперт, участвовавший во всех форумах EASL с момента основания Ассоциации, отметил, что за полвека значительно вырос уровень проводимых научных исследований, установлены и развиваются международные связи в области гепатологии, расширился обмен опытом между врачами разных стран, разрабатываются практические рекомендации по ведению

пациентов с различными заболеваниями печени, продолжается работа по созданию образовательных программ для врачей-гепатологов с использованием высоких технологий, внедряются в клиническую практику инновационные лекарственные средства, постоянно увеличивается количество участников научных форумов EASL. Первоначально Конгресс был ограничен 36 презентациями! Все это свидетельствует о прогрессе Европейский гепатологии.

– Вена – одна из самых престижных культурных столиц мира. Я уверен, что этот праздник – 50-я годовщина EASL станет событием, напоминающим об успехах, как в научном, так и социальном плане, – резюмировал Почетный Президент.

Программа конгресса была основана на новейших гепатологических и междисциплинарных научных данных, охватывающих наиболее важные темы:

- Трансплантация печени/острая печеночная недостаточность
- Цирроз и его осложнения
- Онкология печени
- Молекулярная и клеточная биология
- Иммунология печени
- Неинвазивные маркеры фиброза печени
- Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E)
- Жировая дегенерация печени
- Алкогольная болезнь печени и лекарственное поражение печени
- Аутоиммунное и хроническое холестатическое заболевание печени
- Заболевания печени: генетика и педиатрия.

Основной формат конгресса – лекции, доклады, постерные сообщения ведущих специалистов по гепатологии.

Среди самых активно обсуждаемых тем были вирусные гепатиты.

EASL представила на пятидесятом международном конгрессе обновленные рекомендации по лечению гепатита С. Руководство включает режимы терапии вирусного гепатита С (ВГС) от первого до шестого генотипов, в него включены новейшие безинтерфероновые режимы



терапии на базе недавно одобренных в странах ЕС препаратов. Схемы лечения гепатита С представлены и для моноинфекции и для ко-инфекции ВИЧ и ВГС, для пациентов с циррозом печени и без такового.

Вице-секретарь EASL Laurent Castera подчеркнул: «Терапия гепатита С – сегодня очень быстро развивающаяся область, на настоящий момент достигнута частота устойчивого вирусологического ответа свыше 90%, и теперь фокус исследований направлен к таким группам, как пациенты с декомпенсированным циррозом печени, с хроническими заболеваниями почек и перенесшим трансплантацию печени».

Обновленное руководство рассматривает людей с ко-инфекцией гепатита С и ВИЧ как одну из приоритетных групп для терапии. EASL в новой редакции декларирует широкие показания к терапии гепатита С – терапию должны получать все пациенты, готовые лечиться и не имеющие противопоказаний к ней. Терапия показана в том числе и пациентам с умеренными стадиями фиброза (F2 по METAVIR). Пациентам с фиброзом F0–F1 достаточно регулярно оценивать течение заболевания, при необходимости своевременно начинать терапию.

В Рекомендациях EASL 2015 по терапии моноинфекции ВГС или ко-инфекции ВИЧ/ВГС у пациентов без цирроза, включая ранее не получавших терапию, и пациентов, потерпевших вирусологическую неудачу при терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, представлены

схемы противовирусной терапии.

С интересом был прослушан доклад, содержащий обобщенные результаты клинических исследований «BOSON», проводимых в 10 крупных медицинских центрах.

При проведении исследований по этой программе рассматривались вопросы оценки эффективности различных схем противовирусной терапии гепатита С с использованием нового противовирусного средства – софосбувир (Gilead Sciences, Inc): Sofosbuvir плюс Peg-IFN/RBV (12 недель) в сравнении Sofosbuvir/RBV (16 или 24 недели) для пациентов с вирусом 3-го генотипа и с вирусом генотипа 2, имеющих цирроз или проходивших ранее противовирусное лечение.

Пребывая в организме на протяжении десятилетий, хроническая ВГС-инфекция может привести к серьезным заболеваниям печени, включая фиброз, цирроз, ГЦК, а также необходимость в трансплантации печени.

В настоящее время в мире гепатитом С инфицированы около 160 млн. человек, ежегодно около 3–4 млн. заражаются вирусом. Из шести генотипов гепатита С в мире наиболее распространен генотип 1, с преобладанием подтипа 1b в Европе и 1a в США.

Вариабильность вируса гепатита С создает сложности в создании вакцины. В такой ситуации наиболее актуальными становятся вопросы терапии.

До недавнего времени для лечения гепатита С применяли схемы с использованием интерферона и про-

тивовирусных препаратов, эффективность терапии составляла около 40%. С 2011 года в клиническую практику вошли препараты нового класса – ингибиторы вирусной протеазы, и эффективность лечения повысилась до 70%. Однако из-за тяжелых побочных эффектов ухудшилась переносимость препарата, имели место летальные исходы.

В связи с этим перед фармпроизводителями встала задача – создать эффективные, безопасные, хорошо переносимые препараты.

На сегодня разработаны принципиально новые (безинтерфероновые) лекарственные средства против гепатита С. Первые препараты уже прошли клинические испытания. «Мы впервые за 25 лет вплотную приблизились к тому, что заболевание может быть вылечено», – сказал профессор Высшей медицинской школы г. Ганновера Michael Manns.

На прошедшем Конгрессе были озвучены результаты нового исследова-

ния, которые показали, что назначение статинов ассоциировано со снижением на 40% риска декомпенсации заболевания и смерти у больных с компенсированным циррозом вирусной этиологии (гепатит С).

Особенно интересны эти результаты если учесть, что многие клиницисты стараются избегать назначения статинов у лиц с заболеваниями печени, опасаясь их гепатоксического эффекта. Dr. Mohanty и его коллеги провели ретроспективный анализ пациентов с гепатитом С и компенсированным циррозом, из которых 685 получали статины, а 2062 – нет. Средний период наблюдения составил 2 года. За этот период смертность и риск развития декомпенсации цирроза печени (варикозное расширение вен пищевода, асцит, спонтанный бактериальный перитонит) были значительно ниже у лиц, получавших статины.

После учета таких показателей, как возраст, класс цирроза печени по

Child-Pugh, суммы баллов по шкале MELD, HR был равен 0,55 для смертности и декомпенсации в группе пациентов, получавших статины по сравнению с контрольной группой.

Вирусный гепатит С остается ведущей причиной для трансплантации печени.

Интересные данные представил д-р Yong Eun Chung (Ю. Корея) о применении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для повышения эффективности терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ). Также докладчик подчеркнул, что применение УДХК позволяет отсрочить проведение трансплантации печени и увеличивает продолжительность жизни больных ПБЦ. В случае же после трансплантации печени УДХК предупреждает рецидив и повышает качество жизни больных.

На сегодняшний день УДХК является единственным билиарным реокорректором. Более того, препараты желчных кислот по заключению FDA – единственные, зарегистрированные как лекарственное средство. Антифибротический эффект УДХК доказан при холестазах, когда она уменьшает высвобождение цитохрома С, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, подавляет активность ЗКП и перисинуоидальное коллагенообразование, в итоге предупреждая развитие фиброза печени. Существует также ряд дополнительных эффектов УДХК, опосредованно связанных с антифибротическим действием.

Предварительные результаты, озвученные на форуме, показали, что Sivacir® (иммуноглобулин HCIG) предотвращает рецидив гепатита С у больных после трансплантации печени.

На конгрессе было уделено внимание развитию клеточной терапии заболеваний, которую тесно связывают с мезенхиальными стволовыми клетками (МСК). Одним из перспективных направлений регенеративной медицины является лечение заболеваний печени. Так, корейскими учеными были представлены результаты применения ММСК и кондиционной среды на животной модели поражения печени. Было отмечено,



что эффективность ММСК и кондиционной среды при данной патологии сравнима.

Применению стволовых клеток разных типов был посвящен доклад Hosny Salana из Каирского Университета. Пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (фиброзное поражение печени) назначали аутологичные ММСК из костного мозга. В результате в 60% случаев наблюдалось улучшение синтетической функции печени, регрессии фиброза. Таким образом, спикер сделал вывод, что клеточные технологии могут занять важное место в лечении фиброзных состояний печени, особенно тяжелых.

Jeffrey McCombs, медицинский экономист в Центре управления и экономики здравоохранения имени Шефера в Лос-Анджелесе, с коллегами сравнили результаты терапии у пациентов с ВГС до или после развития серьезных повреждений печени.

Целью исследований было предоставление информации для страховых компаний и прочих плательщиков о рисках задержки терапии. Сегодня страховые компании и плательщики заняли выжидательную позицию, которая заключается в наблюдении за пациентами и начале терапии только после проявления признаков прогрессирования заболевания.

В итоге исследователи пришли к выводу, что откладывание лечения до момента достижения пациентом FIB-4 >3,25 связано с очевидным негативным воздействием на эффективность лечения.

Другое исследование пациентов в Швейцарии с ВИЧ/ВГС также выявило, что пациенты, откладывающие лечение гепатита С, находятся в группе риска развития печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти, связанной с проблемами печени, даже после излечения от инфекции. И чем дольше откладывать лечение, тем хуже будет результат.

Доктор Liz Highleyman продолжила тему отсрочки лечения гепатита С, приводящей к риску жизни пациента. Исследование было проведено с использованием ретро-

спективных данных о пациентах из Администрации ветеранов США. Результаты исследования показали, что отсрочка начала терапии гепатита С до момента, когда у пациента разовьются значительные повреждения печени, имеет очевидные негативные последствия, включая снижение эффективности терапии, увеличение риска клинических последствий и даже смерти.

Несомненно, особое внимание Венского форума было приковано к проблемам профилактики и лечения гепатита В.

Инфекция ВГВ распространена во всем мире. Согласно оценкам, 240 миллионов человек хронически инфицированы вирусом гепатита В (что определяется как положительная реакция на наличие поверхностного антигена гепатита В в течение по крайней мере 6 месяцев).

Приблизительно 780 000 человек

Strasbourg, HDR).

Ученые Имперского колледжа (Лондон) прогнозируют: мероприятия по вакцинации и лечению гепатита у детей приведут к снижению количества новых хронических инфекций HBV на 90%, а уровень смертности уменьшится на 65% к 2030 году. То есть 13 миллионов смертей можно будет предотвратить, в том числе 6 миллионов случаев рака.

На международном конгрессе ученые предоставили новые данные иммунотерапии с TG1050 для лечения хронического гепатита.

На основе целевых иммунотерапий TG1050 ученые пришли к выводу, что TG1050 демонстрирует противовирусную активность, эффективность обусловлена длительным и перекрестно-реактивным (т.е. способны распознавать HBV из различных генотипов) способом лечения данного заболевания. Фар-



умирают ежегодно от инфекции гепатита В – 650 000 от цирроза и рака печени в результате хронической инфекции гепатита В и еще 130 000 от острого гепатита В. Гепатит В является серьезным фактором профессионального риска для работников здравоохранения.

Однако это заболевание можно предотвратить с помощью вакцинации. Опыт по сдерживанию распространенности ВГВ поделился эксперт из Бельгии – д-р Alex Vorsters.

О перспективах эффективной вакцины гепатита рассказал известный гепатолог из Франции Thomas Baumert, MD (PU-PH, University of

мацевитическая разработка и доклинические исследования токсичности завершены. В середине 2015 года ученые планируют начать регистрацию пациентов для клинических испытаний.

Оживленная дискуссия на конгрессе была посвящена лечению жировой болезни печени и ее связи с атеросклерозом, болезнями сердца, нарушением обмена инсулина.

Сердечно-сосудистые заболевания, и летальность выше у больных с жировой дистрофией печени.

Новое исследование показывает, что у больных с неалкогольной жировой болезнью печени прогрессия

сопровождается ростом бремени кардиологических болезней и ростом летальности.

Jake Mann, MD, Кембридж (Великобритания), показал в своем исследовании, что хронические болезни почек, инсульт, сердечная недостаточность исключительно широко распространены у больных с НАЖБП, и с прогрессией этого заболевания их распространенность нарастает.

Исследование показывает очевидную тенденцию, хотя не дает окончательного результата.

Эксперты предупреждают – после гепатита С жировая дистрофия печени станет самой серьезной проблемой в области гепатологии.

Проблема патологии печени, вызванной алкоголем, является актуальной для многих стран мира. Этой проблеме было уделено значительное внимание на 50 ежегодном конгрессе

ражения печени является жировая дистрофия печени (ЖДП) – патология, вызванная нарушением метаболизма липидов в гепатоците, приводящим к накоплению жира в печени. При этом количество жира, главным образом триглицеридов, составляет более 5% сухого вещества органа. ЖДП определяют также как стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз.

В рамках конгресса эксперты ВОЗ проявили беспокойство относительно недостаточного внимания к проблеме контроля за распространением вирусных гепатитов.

Только в одной трети государств-членов Европейского региона ВОЗ в национальных стратегиях отражены вопросы эпиднадзора. Кроме того, только 64% имеют национальные системы надзора за хроническим гепатитом В и 61% для хронического гепатита С.



Европейской ассоциации по изучению печени.

Было отмечено, что алкоголь является главной причиной печеночной патологии в Европе, при этом был констатирован преобладающий рост заболеваний печени алкогольного генеза в Восточной Европе, хотя подобная динамика наблюдается и в таких странах, как Великобритания, Ирландия и Финляндия. Прослежена четкая и прямая корреляция количества потребляемого этанола и смертности от болезней печени в каждой стране Европейского Союза.

При алкогольной болезни печени самым частым проявлением по-

Представители ВОЗ считают – необходимо оптимизировать эпиднадзор за болезнями и пересмотреть национальные стратегии с целью предотвращения распространения вирусного гепатита в Европейском регионе ВОЗ.

Особенно оживленную дискуссию вызвал вопрос дискриминации людей с вирусными гепатитами.

Результаты опросников людей, инфицированных вирусными гепатитами шокировали участников форума. Исследования, проведенные Министерством здравоохранения Бразилии показали, что почти половина (49,6%) инфицированных пациентов страда-

ли от дискриминации: в семье родственники ограничивали контакты, знакомые переставали приглашать на социальные мероприятия, 10,1% потеряли работу. У 55,8% пациентов наблюдалась заниженная самооценка. Все эти факторы негативно повлияли на качество их жизни.

Кроме того, опрос показал, что только 70% специалистов в области здравоохранения оказывали надлежащую помощь пациентам; 24,6% медицинских работников придерживались принципа оказания помощи пациенту дистанционно; 6,9% медработников отказали в помощи инфицированным гепатитом вообще.

Подводя итоги 50-го Ежегодного конгресса EASL, организаторы отметили неоспоримый авторитет и уникальность мероприятия, как международной площадки для обмена опытом, создания совместных проектов, и как результат – улучшения качества образования врачей и оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени.

В заключение хотелось бы отметить, что в таком значимом международном форуме приняли участие и наши казахстанские специалисты. В состав казахстанской делегации, возглавляемой главным внештатным гастроэнтерологом МЗиСР РК д.м.н. К.С. Калиаскаровой входили д.м.н., проф. А.В. Нересов (Заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Председатель Казахской Ассоциации по изучению печени, член Европейской, Американской, Азиато-Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени, Японского общества гепатологов), доц. Ж.А. Алдашева (Главный гастроэнтеролог ГУЗ г. Алматы), проф. Г.М. Курманова (КазНМУ им. С. Асфендиярова), доц. Ш.С. Садыхова (КазНМУ им. С. Асфендиярова) и другие доктора.

Учитывая масштабность мероприятия, организаторы Конгресса опубликовали рефераты докладчиков в Journal of Hepatology, 2015, vol. 62. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

Веноактивные препараты в лечении геморроя. Систематизированный обзор базы данных Кохрейна



Абдулаев М.Ш.

Кафедра колопроктологии и амбулаторной хирургии КазМУНО, г. Алматы

Благодаря современным представлениям об анатомо-физиологических особенностях анального канала, мы стали лучше понимать патогенез геморроя. Разработка различных методов лечения этого заболевания дает возможность персонализировать схемы лечения каждого пациента. В комплексном лечении геморроя важное значение приобретает использование веноактивных препаратов, которые способствуют укреплению стенок сосудов, повышению тонуса вен, улучшению оттока лимфы, уменьшению проницаемости сосудов, в т.ч. капилляров. Авторы недавно опубликованного Кохрейновского обзора «Веноактивные препараты в лечении геморроя» рассмотрели эффективность использования венотоников для уменьшения степени выраженности симптомов острого геморроя, а также в раннем послеоперационном периоде после выполнения операции геморроидэктомии.

В данной статье использованы данные Кохрейновского обзора. Также приведены данные по распространенности геморроя, пониманию патогенеза и подходах к лечению, основанные на данных доказательной медицины.

Большинство людей длительное время избегают заявлений о наличии у них геморроя. Между тем, это заболевание занимает одно из ведущих мест в практике врачей. Около половины взрослого населения хотя бы один раз в жизни страдало от острого эпизода геморроя. Геморроидальные узлы представляют собой не что иное, как расширение геморроидальных вен в анальном канале и/или прямой кишке. Они могут являться причиной легкого зуда или дискомфорта, часто кровоточат. Реже геморроидальные узлы могут тромбироваться, обуславливая возникновение сильных болей в области прямой кишки.

Каков Ваш взгляд на распространенность, причины развития геморроя, вопросы диагностики?

Существует два типа геморроидальных узлов – наружные и внутренние. Наружные узлы локализируются в области наружной кромки ануса и обычно вызывают чувство дискомфорта, нередко из-за появления ссадин (в результате длительного пребывания в положении сидя, трения об одежду и др.). Эти узлы часто тромбируются. Внутренние геморроидальные узлы обычно безболезненные; они располагаются в глубоких отделах анального канала и прямой кишки, где мало нервных окончаний. Часто единственным признаком наличия внутренних геморроидальных узлов является появление крови на туалетной бумаге или на поверхности унитаза. Внутренние геморроидальные узлы могут периодически пролабировать

наружу, а то и вовсе выпадать, что требует их вправления. Оба типа узлов возникают вследствие избыточного анального или ректального давления, которое возникает в результате натуживания при дефекации, при запоре и/или поносе, а также при длительном пребывании в положении сидя. Геморроидальные узлы могут возникать при беременности вследствие повышения давления в венах прямой кишки. Именно появление крови во время дефекации чаще всего заставляет больного обращаться за консультацией к врачу. Хотя геморрой достаточно распространенное заболевание, врачи все еще часто неверно трактуют и лечат его. **Уровень распространенности достигает 40% во взрослой популяции и повышается с возрастом.** Пик приходится на возраст 45–65 лет; при этом не наблюдается половых различий. Остается неясным наличие генетической предрасположенности к

этому заболеванию, а случаи семейной заболеваемости, вероятно, могут быть обусловлены особенностями питания и образа жизни. Механизмы регуляции функционального состояния анального отдела прямой кишки достаточно сложные и включают в себя различные факторы. Подслизистые венозные сплетения прямой кишки представляют собой сосудистые «подушки» (vascular cushions)*, в норме играющие важную роль в обеспечении удерживающей функции анальных сфинктеров. Контакт поверхностей трех наполненных кровью указанных образований создает преграду для выхода образующихся в кишечнике газов. Следует обратить внимание на то, что отток крови происходит горизонтально через внутренний анальный сфинктер. В состоянии покоя практически все мышцы расслаблены, за исключением внутреннего анального сфинктера. При этом сокращенный сфинктер сдавливает сосуды, снабжающие кровью геморроидальные узлы, вследствие чего кровь в них застаивается, они набухают и создают тем самым последний заслон, обеспечивающий анальное удерживание кишечного содержимого и газа. Во время дефекации внутренний анальный сфинктер расслабляется, кровь из геморроидальных «подушек» уходит, а каловые массы свободно проходят по полностью открытому анальному каналу. При нарушении физиологических отпавлений венозные сплетения не полностью освобождаются от крови к тому времени, когда каловые массы достигают анального канала. При этом может произойти повреждение их поверхности. Клинически это проявляется безболезненным актом дефекации, при котором на поверхности кала отмечается наличие ярко-красной крови. Частое возникновение таких повреждений приводит к потере эластичности и образованию рубцов, с последующим повреждением мышцы анального канала, удерживающей венозные сплетения на своем месте. При этом возникает пролапс геморроидального узла.

Венозные сплетения прямой кишки, расположены по периметру кишки на уровне 3–4, 7 и 11 часов по условному циферблату.

Диагноз ставится на основании клинических проявлений и данных

ректо- и колоноскопии.

Классификация степени тяжести геморроя.

1 степень: выпячивающиеся в просвет прямой кишки, кровоточащие геморроидальные узлы;

2 степень: выпадающие при дефекации геморроидальные узлы, которые спонтанно вправляются;

3 степень: выпадающие при дефекации геморроидальные узлы, которые приходится мануально вправлять;

4 степень: перманентно выпавшие геморроидальные узлы.

Больные обычно жалуются на наличие ярко-красной крови в виде следов на туалетной бумаге, либо на наличие капель крови после дефекации. Также больные часто жалуются не на боль, а на ощущение постороннего тела в прямой кишке в сочетании с зудом и недержанием кала, что заставляет их обратиться к врачу для постановки диагноза.

Почему важно лечить геморрой?

На ранних стадиях заболевания внутренние геморроидальные узлы относительно безопасны, но острые кровотечения становятся тревожным признаком, при наличии которого больные нередко нуждаются в выполнении срочного хирургического вмешательства. С течением времени повторные воспаления и фиброз геморроидальных узлов становятся причиной их пролапса, что повышает степень риска тромбоза и ущемления. Оба эти осложнения сопровождаются выраженным болевым синдромом. Наличие геморроя, особенно осложненных его форм, значительно ухудшает качество жизни пациента. Если геморрой не лечить на ранних стадиях, то заболевание прогрессирует в более тяжелые стадии, ввиду чего возникает необходимость в хирургическом лечении. Такие операции в послеоперационном периоде сопровождаются выраженной болезненностью и нередко развитием осложнений. Послеоперационные осложнения включают: кровотечение (на 2–3 и 10-й дни после операции), задержку мочи, инфекции, недержание кала вследствие повреждения сфинктера, в дальнейшем – и стеноз анального отверстия.

Доплер-контролируемая перевязка артерий является менее травма-

тичной альтернативой оперативной геморроидэктомии и становится все более популярной во многих специализированных клиниках. Она заключается в перевязке артерий, кровоснабжающих внутренние геморроидальные узлы. Прекращение притока крови к сосудистому венозному сплетению способствует уменьшению размеров геморроидального узла. Методика перевязки относительно безболезненна, с минимальным количеством осложнений, поэтому до 60% больных удовлетворены результатами лечения [1].

Почему следует лечить геморрой? Ведь в данном случае мы имеем дело не со злокачественными новообразованиями. Лечение геморроя является проблемой качества жизни, отношение к которому очень субъективно. В то же время имеется ряд объективных показателей, которые помогают нам принять верное решение. В 1989 г. были опубликованы данные исследования, проведенного с участием 91 больного с геморроем [2]. Этих больных наблюдали 4 года, не прибегая к лечению. Через 4 недели после первого обследования симптомы заболевания самопроизвольно исчезли у 65% больных. Однако рецидив заболевания возник почти у половины больных. К окончанию исследования (т.е. через 4 года) 75% больных страдали геморроем. Автор исследования сделал вывод о том, что при наличии малейших симптомов геморроя значительное количество больных нуждаются в медицинской помощи. При этом если ранние стадии заболевания поддаются консервативному лечению, то на поздних стадиях требуется оперативное вмешательство. Конечные цели лечения геморроя все еще остаются предметом дискуссий среди экспертов. Одни отдают предпочтение изменениям в диете, способствующей ослаблению напряжения и растяжения кишечной стенки в ходе продвижения каловых масс; другие считают, что целью лечения является уменьшение размеров набухших геморроидальных узлов; третьи – полагают крайне важным улучшение венозного оттока за счет уменьшения силы сокращения сфинктера и снижения внутрибрюшного давления; четвертые считают, что наиболее важным фактором является прочность «сцепления»

слизистой оболочки с подслизистым слоем, т.к. это играет решающую роль в восстановлении нормальной структуры и функции заднепроходного канала и др. Все вышеприведенное обосновывает необходимость начала лечения геморроя на самых ранних его стадиях.

Как Вы можете прокомментировать обзор Кохрейна?

Методы лечения геморроя были описаны еще в Древнем Египте за 1500 лет до нашей эры. Такие выдающиеся исторические личности как Цезарь, Наполеон и король Франции Людовик XIV страдали геморроем.

Несмотря на то что геморрой является очень распространенным заболеванием, в обзоре Кохрейна приведены данные всего о 2344 больных, включенных в 24 исследования. Я думаю, что этому может быть несколько объяснений:

- Больные с ранними стадиями геморроя не обращаются к врачу;
- Точное определение геморроя достаточно трудно и в определенной мере субъективно, особенно на ранних стадиях.

На главной странице сайта «Библиотека Кохрейна» размещено следующее заявление: «Обзоры Кохрейна представляют собой систематизированные обзоры оригинальных исследований в области охраны здоровья человека и политики здравоохранения, которые получили международное признание как высшие стандарты доказательной медицины. В них анализируются эффекты использования различных воздействий на профилактику, лечение и реабилитацию. Кроме того, в них также оценивается точность диагностических тестов, проведенных в данных условиях на специально отобранных группах больных в специализированных учреждениях. Обзоры публикуются он-лайн на сайте «Библиотеки Кохрейна». Таким образом, с научной точки зрения этот обзор является значительным шагом вперед на пути обоснования необходимости использования веноактивных препаратов при геморрое. Авторы обзора оценили данные литературы настолько объективно, насколько это возможно. Например, авторы про-

верили данные по верификации диагноза, надежности соблюдения принципа слепого исследования, сведения о количестве больных, которые не завершили исследование, а также проанализировали причины появления систематических ошибок оценки данных. Кроме того, они оценивали изменения значений первичных и вторичных показателей.

Основная задача данного обзора – определить эффективность и безопасность использования веноактивных препаратов для уменьшения симптомов геморроя независимо от выбранной тактики лечения (медикаментозная терапия и/или хирургическое лечение). В этот обзор были включены все опубликованные исследования (двойные слепые, рандомизированные, контролируемые). Рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные в виде тезисов или писем в редакцию, также были включены в первичный анализ. Кроме того, для исследования возможности влияния этих работ на вариабельность результатов был проведен дополнительный анализ. Все вышеизложенное дает основание считать, что обзор Кохрейна заслуживает доверия, поскольку основан на достоверных данных. Ранее мы уже говорили о том, что внутренний геморрой часто образуется в результате повышенного венозного давления в анальных венозных сплетениях, это обуславливает их растяжение, пролапс и кровотечение. Полученные данные свидетельствуют о том, что препараты, содержащие флавоноиды, влияют на микроциркуляцию, повышают тонус вен, уменьшают проницаемость капилляров и повышают отток лимфы [3]. В обзоре Кохрейна приведены результаты мета-анализа эффективности использования веноактивных препаратов для уменьшения степени выраженности клинических проявлений и степени тяжести внутреннего геморроя, а также эффективность их использования после геморроидэктомии [4]. Авторы использовали для анализа данные контролируемых исследований, включенных в Центральный регистр контролируемых исследований библиотеки Кохрейна, Медлайн и EMBASE (Excerpta Medica Database). Для мета-анализа были ото-

браны только рандомизированные контролируемые исследования эффективности использования веноактивных препаратов как для лечения больных с внутренним геморроем, так и после выполнения операции геморроидэктомии (24 исследования). В 20 исследованиях, проведенных на 2344 больных, оценивали эффективность веноактивных препаратов по сравнению с контрольной группой. В одном из них оценивали влияние веноактивных препаратов в комбинации с профилактическими мероприятиями, а в другом – комбинации веноактивных препаратов с использованием в качестве лигатуры латексных колец. В еще 4 исследованиях сравнивали эффективность различных комбинаций веноактивных препаратов (2 исследования), эффективность по сравнению с другими лечебными мероприятиями (1 исследование) и эффективность по сравнению с фотокоагуляцией инфракрасным облучением (1 исследование). Одно исследование было проведено с участием беременных женщин. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что по сравнению с группами контроля веноактивные препараты оказывают статистически достоверное благоприятное влияние на следующие симптомы заболевания:

- зуд
- кровотечение
- кровотечение после геморроидэктомии
- самопроизвольное выделение каловых масс
- ослабление выраженности симптомов.

Авторы приходят к выводу о том, что использование веноактивных препаратов является эффективным как для консервативного лечения геморроя, так и для уменьшения степени выраженности симптомов после выполнения операции геморроидэктомии. При этом существенно уменьшается частота кровотечений, снижается выраженность симптомов заболевания и редко возникают побочные реакции. Каждое серьезное и добросовестное исследование должно включать в себя раздел «Побочные эффекты». По данным обзора Кохрейна веноактивные препараты редко бывают причиной побочных эффектов (в основном это расстройства желудочно-кишечного тракта).

Какие уроки можно извлечь из этой публикации?

Наиболее впечатляющим результатом этого обзора является достоверная клиническая эффективность влияния веноактивных препаратов на ряд жалоб и признаков геморроя [4].

Боль. Рассматривая клинические проявления геморроя, хочу отметить, что боль не относится к числу наиболее значимых симптомов. Тем не менее, данный обзор включает 2 исследования (190 пациентов), посвященных изучению эффективности веноактивных препаратов при боли. Результаты лечения были многообещающими. В ряде исследований веноактивные препараты были использованы после выполнения операции геморроидэктомии. Полученные результаты показывают уменьшение послеоперационной боли, хотя и не подтверждены статистически. Важно, что в резюме данного обзора приведены данные о снижении относительного риска развития боли у пациентов, которые принимали веноактивные препараты (OR 0.11 (0.01 to 1.11)). Если выраженность болей после геморроидэктомии можно уменьшить с помощью веноактивных препаратов, то это существенный шаг вперед в лечении больных с тяжелыми формами геморроя.

Кровотечение. Приведенные в обзоре данные подтверждают высокую эффективность применения веноактивных препаратов для уменьшения выраженности и остановки кровотечений ($P=0,0002$). Более того, факт уменьшения послеоперационных кровотечений имеет высокое качество доказательности.

Зуд. Зуд является третьим, наиболее часто встречаемым симптомом у пациентов с геморроем. Анализ совокупности данных показал высокую эффективность веноактивных препаратов в уменьшении зуда ($P=0,02$).

Неконтролируемое опорожнение кишечника и подтекание жидкой составляющей кала часто сочетаются с зудом. Вот почему применение веноактивных препаратов высокоэффективно в уменьшении этих признаков ($P=0,0008$).

Потребление анальгетиков в послеоперационном периоде. Проблеме послеоперативных болей и приему

обезболивающих препаратов было посвящено 3 исследования. Было доказано, что прием веноактивных препаратов уменьшает потребность в анальгетиках в послеоперационном периоде ($P=0,05$).

В настоящем обзоре сделаны выводы об эффективности использования веноактивных препаратов при симптоматическом геморрое, а также с целью ослабления выраженности симптомов, обусловленных выполнением операции геморроидэктомии. Кроме того, доказана высокая безопасность этих препаратов. Побочные эффекты, отмеченные в использованных в обзоре работах, в основном касаются легких расстройств желудочно-кишечного тракта.

Проведенный мета-анализ свидетельствует о клиническом благоприятном эффекте использования веноактивных препаратов при обострении внутреннего геморроя и после выполнения операции геморроидэктомии. Почти во всех проанализированных исследованиях в качестве веноактивного препарата использовали оригинальную Микролизированную Очищенную Флавоноидную Фракцию (МОФФ, Детралекс®)*, которая достоверно уменьшала интенсивность кровотечения, частоту послеоперационных кровотечений, интенсивность зуда, а также неконтролируемое выделение каловых масс, подтекание жидкой составляющей кала (15 исследований) [4].

Как Вы думаете, обзор Кохрейна поможет врачу в выборе эффективного метода лечения для пациента с геморроем?

После диагностирования геморроя врач должен объяснить больному возможные варианты течения геморроя и предложить наиболее эффективные методы лечения. Основываясь на данных этого обзора, рекомендуется следующая последовательность принятия клинических решений:

Геморрой I степени обычно лечат включением в рацион продуктов с высоким содержанием пищевых волокон (клетчатки) с целью борьбы с запорами. Согласно выводам этого обзора, целесообразно назначать веноактивные препараты. При этом

очень важно, чтобы дозы были значительно выше, чем при хронической венозной недостаточности.

Геморрой II степени является показанием к использованию полуперативных методов, таких как склеротерапия, и латексных колец. Если вы внимательно читали этот обзор, то могли отметить, что веноактивные препараты оказывают комплексное действие, снижая интенсивность кровотока и повышая лимфатический дренаж. Кроме того, их преимуществом является минимальная частота возникновения побочных эффектов.

Геморрой III степени. Лечение пациентов предусматривает возможность проведения консервативного или хирургического лечения. Некоторые врачи выполняют наложение латексных колец, другие – предлагают использовать такие менее инвазивные процедуры, как перевязку геморроидальной артерии, третьи – выполняют геморроидопексию скобами (метод Лонго), некоторые – традиционную геморроидэктомию по Миллигану-Моргану или закрытую геморроидэктомию по Фергюсону.

Основываясь на данных этого обзора, я предлагаю в качестве консервативной терапии (в случае отказа больного от операции) назначение веноактивных препаратов, либо их использование в комбинации с оперативными вмешательствами. Сочетание веноактивных препаратов с оперативными методами уменьшает частоту возникновения кровотечений в послеоперационном периоде.

Геморрой IV степени всегда лечат хирургически. Использование только консервативных методов лечения в этих случаях оказывается неэффективным. Однако сочетание операции с приемом веноактивных препаратов может способствовать достижению результатов, которые ожидает больной.

Вот почему я рекомендую во всех случаях использовать веноактивные препараты при лечении геморроя.

Как Вы думаете, почему в подавляющем большинстве исследований использовали оригинальную МОФФ – Детралекс®?

Веноактивные препараты являются гетерогенной группой лекарственных

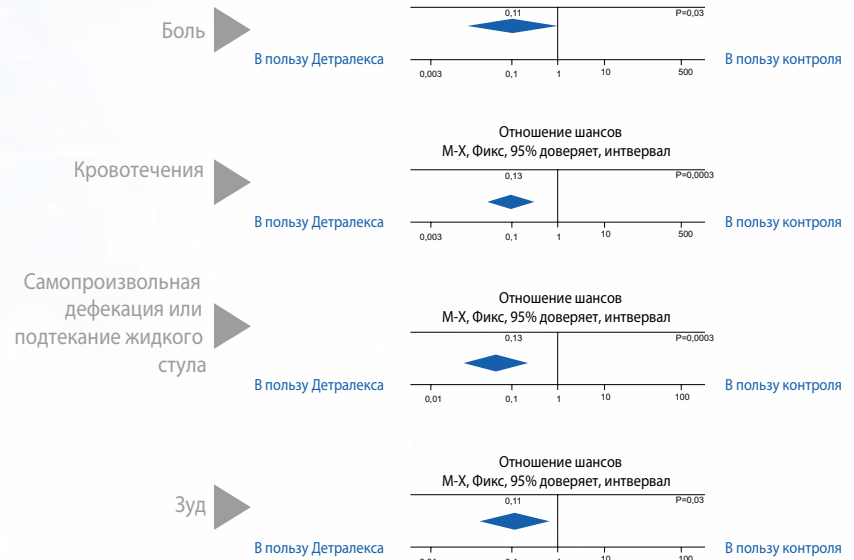
ных препаратов. В основном их экстрагируют из растений, а некоторые синтезируют. Существуют разные классы веноактивных препаратов.

На сегодняшний день наиболее изученным является Детралекс® (оригинальная МОФФ).

Детралекс® (оригинальную МОФФ) использовали в большинстве (15) исследований благодаря его влиянию на основные звенья патогенеза геморроя. Детралекс® обладает комплексным механизмом действия:

- Блокирует воспаление в сосудистой стенке;
- Улучшает микроциркуляцию;
- Усиливает лимфоотток;
- Повышает венозный тонус.

Такой комплексный механизм действия Детралекса обеспечивается благодаря уникальному составу – 5 активных флавоноидов [7] – диосмину, гесперидину, изорхоифолину, линарину и диосметину, которые проходят высокотехнологичный процесс микронизации [8]. За счет технологии сверхзвуковой воздушной струи размер частиц Детралекса уменьшен в 20 раз(!), в связи с чем всасывание Детралекса из ЖКТ в 2 раза выше, в сравнении с немикронизированными диосминами. Благодаря уникальному микронизированному составу, мощному противовоспалительному действию, влиянию на венозную, лимфатическую систему и микроциркуляцию, для Детралекса доказано быстрое и эффективное



уменьшение симптомов и признаков геморроя независимо от выбранной нами тактики лечения. Детралекс® обладает комплексным механизмом действия и уже в течение 1-го часа после приема повышает тонус стенки венозных сосудов, уменьшает их растяжимость и улучшает отток лимфы. При чтении этого Обзора по использованию веноактивных препаратов для лечения геморроя (15 исследований) отмечена высокая эффективность Детралекса (оригинальной МОФФ) в уменьшении симптомов и признаков геморроя. При этом следует обратить внимание на следующие положения:

Прием внутрь. Многие больные геморроем не хотят использовать свечи, клизмы, анальные кремы и др. Несомненно, принимать препарат внутрь значительно удобнее.

Доза. При остром геморрое Детралекс® следует принимать по 2 таблетки 3 раза в день первые 4 дня, затем по 2 таблетки 2 раза в день еще 3 дня, затем по 2 таблетки 1 раз в день курсом 2–3 месяца.

Итак, Детралекс® является наиболее изученным препаратом для эффективного уменьшения симптомов и признаков геморроя независимо от выбранной тактики лечения (рис.). ■

Список литературы

1. Scheyer M., Antonietti E, Rolloinger G, et al. Doppler guided haemorrhoidal artery ligation. Am J Surg. 2006; 191:89–93.
2. Jensen S.L. The natural history of symptomatic haemorrhoids. Int J Col Dis. 1989; 4:41–44.
3. Beck D.E., Roberts P.L., Saclarides T.J., Senagore A.J., Stamos M.J., Wexner S.D. Chapter 11. Haemorrhoids. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery 2011; 2nd edition:182.
4. Perera N., Liolitsa D., Iype S., et al. Phlebotonics for haemorrhoids (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; 8:CD004322.
5. Alonso-Coello P., et al. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of hemorrhoids. Brit J Surg. 2006; 93:909–920.
6. Shoab S.S., Porter J.B., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. J Vase Surg. 2000; 31:456–461.
7. Paysant J., Sansilvestri-Morel P., Bouskela E. et al. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation // Int Angiol. 2008. 27. P. 81–85.
8. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S., et al. Comparison of the absorption of micronized (Dalfon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting. J Pharm Sci. 2002; 91:32–40.
9. Cospite M. Double blind placebo controlled evaluation of clinical activity and safety of Dalfon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. Angiology. 1994; 45:556–573.
10. Ho Y.H., Tan M., Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with Rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids. Dis Col Rectum. 2000; 43:66–69.

ДЕТРАЛЕКС® 500 мг

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция: диосмин+гесперидин

Лечение хронического заболевания вен и геморроя



- Венотонизирующее действие
- Ангиопротекторное действие
- Улучшает микроциркуляцию
- Улучшает лимфодренаж



1 таблетка 2 раза в день

Острый приступ геморроя

4 дня
3 дня

1 таблетка содержит активные вещества: очищенная микронизированная флавоноидная фракция, состоящая из диосмина 90% - 450 мг и флавоноидов в виде гесперидина 10% - 50 мг

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению

– хроническая венозная недостаточность нижних конечностей функциональной и органической природы, сопровождающаяся ощущением тяжести в ногах, болями, ночными судорогами;
– функциональные симптомы, связанные с острыми приступами геморроя.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 2 таблетки в день, 1 таблетка в середине дня и 1 таблетка вечером во время приема пищи.

При остром приступе геморроя: 6 таблеток в день в первые 4 дня (по 2 таблетки 3 раза в день), затем – по 4 таблетки в последующие 3 дня (по 2 таблетки 2 раза в день).

Длительность курса лечения определяется лечащим врачом.

Побочные действия

Диарея, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, общее недомогание, кожная сыпь, зуд, крапивница

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату, период лактации

Лекарственные взаимодействия

Отсутствуют

Особые указания

При острых приступах геморроя применение Детралекса® не заменяет специфического лечения других заболеваний аноректальной области. Препарат назначают коротким курсом. При неэффективности проведенного лечения следует провести дополнительное обследование и скорректировать терапию. При назначении препарата пациентам с нарушениями венозного кровообращения следует проинформировать их о необходимости предохранения от длительного пребывания на солнце, длительного стояния на ногах, снижения массы тела и ношения специальных чулок, улучшающих циркуляцию крови.

Беременность

В экспериментальных исследованиях тератогенного эффекта не выявлено.

До настоящего времени о каких-либо побочных эффектах при применении препарата у беременных не сообщалось.

Особенности влияния на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами

Детралекс® не влияет на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри), Франция

Дополнительная информация может быть получена по адресу:

Представительство Les Laboratoires Servier в Республике Казахстан.

Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Достык, 310 г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/65

Факс: (727) 386 76 67, www.servier.com

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№ 009979, РК-ЛС-5-№ 003444, 10.01.2011

Разрешение № 4433 от 20.11.2013 до 10.01.2016



С 24.12.2014 г. изменился статус Детралекса с рецептурного на безрецептурный. Приказ МЗ РК №883 от 24.12.2014

Современные аспекты лечения кислотозависимых заболеваний

На сегодняшний день проблема кислотозависимых заболеваний органов пищеварения (КЗЗОП) остается одной из наиболее приоритетных проблем не только в гастроэнтерологии, но и клинической медицины в целом. Для этого существуют объективные предпосылки. Во-первых, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, гастродуоденит относятся к патологии человека, имеющей традиционно широкое распространение в популяции, и отмечается тенденция к их росту. Во-вторых, на современном этапе происходит расширение спектра КЗЗОП.

Совершенствование методических подходов к дальнейшему изучению КЗЗОП и разработке адекватной тактики их лечения является одной из наиболее насущных и злободневных задач современной медицинской науки и практики. Данному вопросу был посвящен мастер-класс «Терапия кислотозависимых заболеваний: кого, когда и как лечить?», проведенный профессором Ю.П. Успенским в рамках VII Конгресса «Человек и Лекарство-Казахстан», прошедшего в октябре в Алматы.

Руководитель курса гастроэнтерологии Санкт-Петербургского ГМУ им. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Ю.П. Успенский напомнил, что еще в начале 16 в. Парацельс предположил наличие в желудке соляной кислоты. А в 1910 г. К. Шварц произнес известный тезис, что «без кислоты нет язвы».

В настоящее время сформировалось и закрепилось такое стойкое понятие, как кислотозависимые заболевания органов пищеварения (КЗЗОП). К кислотозависимым относятся заболевания, в патогенезе которых существенную роль играет фактор агрессии соляной кислоты желудочного сока по отношению к слизистым оболочкам верхних отделов пищеварительного тракта. Это такие распространенные заболевания, как язвенная болезнь, хронический гастрит (гастродуоденит), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Баррета, синдром Золлингера-Эллисона, НПВП-гастропатия, хронический панкреатит.

КЗЗОП объединяет сходная клиническая семиотика. Для данного контингента больных в целом независимо от того, какое заболевание развилось первым, характерными являются клинические проявления болевого абдоминального и диспеп-



тического синдромов (боль, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула). Закономерно и то, что клинические проявления при всех КЗЗОП зависят от традиционного спектра таких факторов, как режим питания, характер пищи и появление жалоб с учетом времени ее приема, характера, концентрации и дозы употребляемого алкоголя, курения, элементов эмоционального стресса в повседневной жизни, в том числе в связи с пребыванием в условиях эколого-профессионального напряжения.

Для диагностики КЗЗОП в клинической практике общепри-

нятыми являются эзофагогастродуоденоскопия, биопсия, методы выявления *Helicobacter pylori*, УЗИ органов брюшной полости, ректороманоскопия, рентгенография, интрагастральная рН-метрия, импедансометрия, реогастрография и некоторые другие.

И, наконец, объединяющим фактором для КЗЗОП, чрезвычайно актуальным, прежде всего в клиническом плане, является универсальность методов их фармако-терапевтической коррекции. В чем заключается квинтэссенция данного положения? Практический врач для лечения КЗЗОП использует ши-

рокий ассортимент лекарственных средств, который включает антациды, прокинетики, спазмолитики, ферментные и антихеликобактерные препараты (антибиотики, препараты висмута и др.). При этом назначение больным с КЗЗОП тех или иных лекарственных средств регламентируется как конкретным заболеванием, так и особенностями его клинического течения.

Вместе с тем, существует группа лекарственных препаратов, показанных к назначению всем больным с КЗЗОП – ингибиторы желудочной секреции (ингибиторы протонной помпы и H_2 -гистаминовые блокаторы). При этом максимальный сдвиг интрагастрального рН в сторону основных значений является непременным условием успешного лечения КЗЗОП. Конкретно необходимые значения уровня достижения и поддержания должного рН традиционно определяются специфичностью каждого заболевания (от рН=3, требующегося для формирования клиничко-эндоскопической ремиссии язвенной болезни, до рН=7, который должен обеспечиваться в целях успешного лечения хронического панкреатита).

Еще в 1997 г. в Бирменгеме на объединенной Европейской гастро-неделе было провозглашено «20 век – век язвенной болезни, 21 век – век ГЭРБ».

Под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) понимают спонтанную, регулярно повторяющуюся регургитацию в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода и появлению характерных симптомов (изжога, ретростеральная боль, дисфагия). ГЭРБ является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и по праву считается болезнью XXI века.

Эпизодически изжогу испытывают все. По результатам российских эпидемиологических исследований, проведенных в Санкт-Петербурге, 1898 опрошенных отметили, что изжога имеет место у 53% петербуржцев.

Существует много факторов, способствующих появлению ГЭРБ,

включая слабость нижнего пищеводного сфинктера, снижение внутрипищеводного давления, нарушение регенерации эпителия пищевода, висцеральную гиперчувствительность, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и задержку опорожнения желудка. Ожирение является независимым фактором риска для развития ГЭРБ и тесно коррелирует с его осложнениями, в том числе эрозивным эзофагитом, пищеводом Баррета и аденомокарциномой пищевода.

В результате масштабного исследования в Канаде установлено, что из 690 обследованных детей в возрасте от 2 до 19 лет у 321 ребенка при тяжелом или морбидном ожирении ГЭРБ выявляется достоверно чаще. Механизм развития ГЭРБ при висцеральном ожирении выявляет прямую корреляцию между ГЭРБ и ожирением.

Согласно Монреальскому консенсусу (2005 г.), проявления ГЭРБ разделяют на пищеводные и внепищеводные. Предварительный диагноз ГЭРБ может быть установлен на основании типичных пищеводных симптомов – изжога, регургитация, ощущение повышенного количества жидкости во рту, ощущение кома за грудиной, дисфагия, одинофагия, боль за грудиной. Если имеются тревожные симптомы или высокий риск осложнений, то рекомендуется провести эндоскопию верхних отделов ЖКТ. Суточный мониторинг гастроэзофагеальных рефлюксов с использованием рН-метрии – единственный тест, который может оценить корреляцию симптомов с рефлюксами.

Внимание пульмонологов привлекает роль ГЭРБ на заболеваемость бронхолегочными патологиями. В 1982 г. канадский врач Уильям Ослер впервые установил связь бронхиальной астмы с желудочно-пищеводными факторами. В США у пациентов с рефлюкс-эзофагитами и стриктурами пищевода частота бронхиальной астмы и ХОБЛ в 2 раза превышает таковую в популяции, а диагноз ГЭРБ устанавливается более чем у 50% пациентов с бронхиальной астмой.

То есть ГЭРБ могут сопровождать и атипичные симптомы –

внепищеводные: бронхолегочные (кашель, одышка, пароксизмальные ночные апноэ, бронхиальная астма); оториноларингологические (ларингит, ринит, оталгии, утренняя осиплость голоса, фарингит, «ком в горле» и др.); кардиальные (рефлекторная стенокардия, рефлекторные аритмии вследствие эзофагокардиального рефлекса); стоматологические (кариес).

Юрий Павлович подчеркнул, что шоколад (так любимый нашими детьми) является не только причиной кариеса (продукты жизнедеятельности бактерий, которые питаются углеводами, разрушают эмаль), но и способствует развитию рефлюкс-эзофагита. Кроме того, в полости рта поражаются мягкие ткани (слизистая оболочка языка, красная кайма губ и др.), изменяется состав ротовой жидкости.

Таким образом, ГЭРБ – это то заболевание, которое лежит в зоне ответственности кардиолога, гастроэнтеролога, терапевта, пульмонолога, стоматолога, оториноларинголога.

В лечении ГЭРБ центральное место занимает антисекреторная терапия.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) уже более 30 лет применяются для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, и с каждым годом с появлением более современных представителей этого класса и новых данных об эффективности и безопасности их позиции все более укрепляются. Многочисленные исследования, систематические обзоры и мета-анализы показали, что ИПП, как класс, обладают наиболее выраженным эффектом среди антисекреторных средств.

В настоящее время от клинициста требуется формирование совершенно четкой позиции в вопросах тактики секретолитической терапии КЗЗОП. Лектор представил варианты использования ИПП в схемах лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

ИПП показаны при ГЭРБ:

- в режиме постоянного приема (варианты – половинная доза, прием 3 раза в неделю) при тяжелой (ст. C–D по Лос-

Анджелесской классификации) постоянно рецидивирующей форме ГЭРБ;

- в режиме курсового приема длительностью 8–12 недель при среднетяжелой и легкой (ст. А–В по Лос-Анджелесской классификации) с отсутствием рецидивирования формы ГЭРБ до достижения ремиссии (по достижении ремиссии в режиме «on demand»);
- при ГЭРБ на 2–4 неделе, особенно при недостаточной эффективности антирефлюксной терапии;
- ИПП не являются средством выбора терапии эпизодической изжоги, функциональной изжоги и изжоги беременных.

Пищевод Баррета:

- длительная основная (не менее 4–8 недель) и поддерживающая (6–12–24 мес.) терапия – снижение риска развития диспластических изменений пищевода в 5,6 раза.
- ИПП показаны при язвенной болезни (ЯБ):
- в период проведения эрадикационной терапии у больных ЯБ на 10 дней, независимо от фазы клинического течения заболевания (рецидив, обострение или ремиссия);
- для лечения рецидива ЯБ (период открытой язвы), включая осложненные формы, до достижения клинико-эндоскопической ремиссии;
- для лечения обострений ЯБ при отсутствии вновь выявленного язвенного дефекта, но при наличии выраженных клинических проявлений заболевания и/или эрозий ГДСО до индукции ремиссии;
- ИПП не показаны для сезонной профилактики язвообразования, в целях консолидации ремиссии после полного рубцевания язвы, после стойкого купирования клинических проявлений заболевания.

ИПП и хронический гастродуоденит:

- ИПП показаны в период проведения эрадикационной терапии у больных хроническим гастродуоденитом на 10 дней;

- ИПП показаны при эрозивном (геморрагическом) гастрите или при активном гастрите с язвенноподобной симптоматикой до достижения клинико-эндоскопической ремиссии;

- ИПП не показаны для лечения атрофического гастрита вне периода эрадикации;

- ИПП не показаны для длительной терапии ГЭРБ, ассоциированной с антральным гастритом, без предварительно проведенной эрадикации.

ИПП при функциональной диспепсии в результате 7 мета-анализов, включавших 3241 больного функциональной диспепсией, подтвердили высокую эффективность ингибиторов протонной помпы в сравнении с плацебо.

ИПП и хронический панкреатит:

- ИПП показаны для лечения выраженного обострения хронического панкреатита при наличии абдоминального болевого синдрома и признаков активного воспаления в поджелудочной железе по лабораторным данным и данным УЗИ до достижения клинической и лабораторно-инструментальной ремиссии заболевания;

- ИПП не показаны для систематической терапии хронического панкреатита при превалирующей симптоматике экзокринной панкреатической недостаточности.

- ИПП и НПВП-индуцированные эзофагогастропатии:

- для профилактики и лечения в стандартных дозах или удвоенных дозах до стойкой консолидации клинико-эндоскопической ремиссии.

Эффекты антисекреторной терапии:

Антисекреторная терапия способствует увеличению рН содержимого желудка до 5,0–7,0 в течение периода активного влияния факторов риска. рН, сдвигаясь в щелочную среду, блокирует лизис свежих тромбов и обеспечивает полноценный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: переход кровяного сгустка в полноценный, плотнофиксированный к

стенке сосуда тромб (интрагастральное рН>4,0). При меньших значениях рН нарушается процесс ретракции кровяного сгустка и окклюзия сосуда является нестабильной.

Тактика ведения больных с высоким риском развития рецидива ЖКК.

Больные с высоким риском рецидива должны быть экстренно госпитализированы в отделение интенсивной терапии стационара с возможностью аппаратного мониторинга жизненно важных функций и эндоскопического гемостаза.

Важнейшим методом улучшения прогноза текущего ЖКК также служит ранняя антисекреторная терапия, нацеленная на поддержание в желудке уровня рН>6,0, что позволяет блокировать кислотный протеолиз тромба и тем самым предотвращать рецидив, уменьшает летальность до 2–3% и резко снижает потребность в гемотрансфузии и общую стоимость лечения.

Медикаментозная профилактика рецидива кровотечения в группах повышенного риска.

В течение первых 72 ч. нахождения пациента в стационаре наиболее эффективна парентеральная форма ИПП: болюсное введение 80 мг препарата, затем постоянная инфузия со скоростью 80 мг/сут. В последующие 7 суток пациент получает пероральную форму ИПП в дозе 80 мг/сут., далее 40 мг/сут.

Особое внимание лектор уделил вопросу лекарственного взаимодействия между ИПП и клопидогрелем.

В мае 2009 г. на конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогреля и ИПП значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, необходимости повторных коронарных вмешательств и коронарной смерти.

Прием клопидогреля наряду с терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) является стандартным подходом к предотвращению тромбозов у больных ОКС и после стентирования коронарной артерии. Устойчивость к клопидогрелю

ассоциируется с более высокой частотой развития повторных сердечно-сосудистых событий, так как снижение антитромбоцитарной активности этого препарата повышает риск тромботических осложнений. Антитромбоцитарная двойная терапия АСК+клопидогрель часто используется в комбинации с ИПП с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений. В то же время известно, что ИПП снижают эффективность клопидогреля, возможно, за счет конкурентного взаимодействия с изоферментом 2C19 системы цитохрома P450.

Лектор проинформировал, что эксперты американского общества кардиологов, Американского общества гастроэнтерологов и Американской ассоциации сердца предостерегают от использования стратегии замены АСК на клопидогрель из соображений безопасности. В исследовании CAPRIE антитромбоцитарная терапия клопидогрелем в дозе 75 мг/сут. обуславливала несколько меньшую частоту развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений, чем АСК, как и более низкую вероятность госпитализаций по поводу этих осложнений.

Более целесообразным, чем замена АСК на клопидогрель, для профилактики и лечения АСК-обусловленных поражений ЖКТ является присоединение к терапии АСК гастропротективных средств – ИПП.

Докладчик сделал заключение, что одновременное использование ИПП и клопидогреля должно быть ограничено пациентами с четкими клиническими показаниями.

Сегодня все больше внимания уделяется не столько вопросу целесообразности назначения при КЗСОП, сколько критериям выбора конкретного препарата при отдельных нозологиях и в разных клинических ситуациях.

В настоящее время имеется большое количество лекарственных средств, уменьшающих кислотообразование в желудке, отличающихся по механизму действия, клинической эффективности, безопасности и стоимости. Практикующему врачу для лечения кислотозависимых

заболеваний зачастую трудно выбрать наиболее эффективный антисекреторный препарат из перечня лекарств, широко представленных на фармацевтическом рынке. Особое значение при выборе антисекреторного препарата имеет перспективная возможность и безопасность длительного его применения, поскольку при эрозивной ГЭРБ, НПВП-ассоциированной гастропатии, синдроме Золлингера-Эллисона и других заболеваниях больные в течение многих лет вынуждены принимать блокаторы желудочной секреции. Поэтому наряду с клинической эффективностью лекарственного средства очень часто врачу приходится учитывать и его безопасность.

В России доступны основные ИПП: лансопризол, омепразол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол.

В настоящее время мировой рынок генериков растет год от года.

Лектор пояснил, что «Биоэквивалентные лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные препараты, обладающие сопоставимой биодоступностью, изученной в сходных экспериментальных условиях. Однако биоэквивалентность – это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата. Исследование биоэквивалентности ни в коей мере не доказывает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии. Терапевтически эквивалентными ЛС могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны, и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями инструкции. Генерик терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, если он содержит ту же активную субстанцию, и по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены».

Также профессор Успенский обратил внимание аудитории, что око-

ло 80% стоимости оригинального ЛС составляет стоимость исследования эффективности и безопасности, а 20% – это стоимость синтеза лекарственного вещества. 50% себестоимости генерика составляет стоимость активной субстанции, произведенной, как правило, в Китае, Индии, Вьетнаме. Для генериков отсутствуют дорегистрационные исследования, перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности.

В условиях перенасыщенности фармацевтического рынка генериками врачу при выборе препарата следует ориентироваться на следующие критерии:

- высокая и стабильная биодоступность, которая способствует достижению максимального кислотосупрессивного эффекта, начиная с первой принятой дозы;
 - предсказуемая линейная фармакокинетика, что позволяет контролировать кислотопродукцию в течение всего времени приема препарата;
 - минимальные взаимодействия с другими препаратами, в том числе для лечения сопутствующей патологии;
 - для некоторых категорий пациентов важно наличие парентеральной формы ИПП.
- Несмотря на то что мировой рынок генериков с каждым годом увеличивается, оригинальные препараты имеют неоспоримые преимущества:
- доказанная эффективность;
 - доказанная безопасность;
 - инновационность;
 - воспроизводимость эффекта (терапевтическая активность);
 - жесткий контроль качества.

Всем перечисленным требованиям максимально отвечает пантопризол (оригинальный препарат Контролок).

Биодоступность пантопризола составляет 77%. Из всех ИПП только пантопризол обладает постоянной линейной фармакокинетикой. Максимальный антисекреторный эффект развивается уже после приема первой дозы препарата и сохраняется на протяжении всего курса тера-

пии. Пантопразол (Контролок) подавляет продукцию соляной кислоты в желудке в течение 12 ч. после однократного приема, что позволяет при двукратном приеме контролировать секрецию круглосуточно. Пантопразол не конкурирует за пути метаболизма с другими лекарственными средствами: антацидами, антибиотиками (в том числе с компонентами антихеликобактерной терапии), НПВП, гипотензивными, противоэпилептическими препаратами, оральными контрацептивами, антиагрегантами и антикоагулянтами.

Наличие парентеральной формы препарата Контролок делает возможным его применение у пациентов без сознания и с нарушениями глотания, например, для профилактики и лечения стрессовых язв в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

Авторитетнейший гастроэнтеролог Губерт Блюм (г. Фрайбург, Германия) отметил, что «пантопразол метаболизируется печеночными ферментами CYP2C19 и CYP3A4, но имеет более низкую аффинность к этим энзимам по сравнению с другими ИПП, что объясняет более ограниченные потенциальные возможности пантопразола к лекарственным взаимодействиям».

Несмотря на то, что в стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний (2010 г.) вошли омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, наименьший профиль лекарственных взаимодействий отмечен у пантопразола 40 мг, что делает его наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для лечения сопутствующей патологии (клопидогрель, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин, варфарин и др.).

Молекула пантопразола изобретена в 1980 г. В клинических исследованиях участвовали 1 084 000 пациентов, в длительных исследованиях безопасности – 250 000 пациентов. Со времени регистрации (1994 г.) препаратом Контролок пролечено 640 млн. пациентов. В настоящее время лекарственное средство зарегистрировано в 90 странах.

Таким образом, при выборе оптимального препарата для терапии КЗЗ

необходимо, прежде всего, учитывать его клиническую эффективность, основанную на доказательной базе, безопасность и качество препарата.

Как и любые другие фармакологические агенты, ИПП имеют потенциал для возникновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но повышается по мере продления сроков лечения. Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. Так, на фоне применения ИПП в течение 8 недель наблюдается нарушение микробиоты и риск развития кишечных инфекций, *Clostridium difficile*-ассоциированного заболевания. Больные, длительно получающие ИПП, после операций на органах брюшной полости, имеют повышенный риск развития кандидозной инфекции.

Восстановление микробной экологии кишечника возможно применением пробиотиков.

С практических позиций при выборе пробиотика необходимо учитывать, как показания для его назначения, так и состав входящих в него бактерий, а также уровень, на котором он должен действовать.

Мультивидовые пробиотики обладают явным преимуществом над одноштаммовыми и даже над мультиштаммовыми пробиотиками, так как способны оказывать свое действие на трех уровнях, в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника.

Препарат Риофлора Баланс является комплексным и содержит 8 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus alivarius*.

Каждая капсула содержит не менее двух с половиной миллиардов (5×10^8) КОЕ/капс. пробиотических микроорганизмов.

Многоцентровые плацебо-контролируемые клинические исследования по оценке эффективности и безопасности применения пробиотика Риофлора Баланс подтвердили эффективность препарата на снижение риска возникновения диареи и в устранении токсина *Clostridium difficile*. Причем патоген был устранен у 100% пациентов, принимавших его.

В 2011–2012 гг. в Санкт-Петербурге были проведены открытые исследования по изучению эффективности и безопасности Риофлора Баланс, назначаемого с целью профилактики развития ААД. Препарат назначали по 2 капсулы 2 раза в день в течение 14 дней параллельно с проводимой антибактериальной терапией (АБТ) – 1-я группа пациентов, после АБТ (2-я группа) и 3-я группа сравнения (АБТ без пробиотика). В 1-й и 2-й группах наблюдалось восстановление микрофлоры кишечника. Полученные результаты позволили рекомендовать пробиотик Риофлора Баланс для нормализации состава и функций кишечной микрофлоры.

В завершение выступления профессор Ю.П. Успенский процитировал Kenneth E.L. McColl: «Мы должны ограничить возрастающий тренд рефлекторного назначения ИПП необследованным пациентам с симптомами поражения верхних отделов ЖКТ. Нам следует вернуться к более рациональным и вдумчивым стратегиям. Является важным определить наилучший способ индивидуального ведения для каждого пациента с учетом ближайших и отдаленных последствий».

Безусловно, назначение ИПП необходимо проводить только по показаниям, изложенным в соответствующих клинических рекомендациях и указанным в инструкциях по применению. Во всех случаях, где это допускает клиническая ситуация, с целью снижения риска возникновения побочных эффектов применение ИПП желательно минимизировать, корректируя их дозировку и продолжительность приема. ■

Подготовила Айгуль Рахметова

ПРОБИОТИК И АНТИБИОТИК

ВРАЖДА ИЛИ СОТРУДНИЧЕСТВО?

И врачи, и их пациенты знают, что антибиотики необходимы и очень часто без них, в прямом смысле слова, не выжить. Но у антибиотиков есть серьезные побочные эффекты. Недавно на фармацевтическом рынке появилась целая плеяда средств - пробиотиков, которые могут «исправлять ошибки» антибиотиков. Заболев опасным воспалительным заболеванием, мы вынуждены пить антибиотики. Даже самые неистовые фанаты народных средств, столкнувшись с пневмонией (воспалением легких) или пиелонефритом (воспалением почек), не спорят с врачами - или антибиотики, или неоправданный риск для жизни.

Чем же опасны антибиотики? Уничтожая болезнетворные бактерии, антибиотики «до кучи» могут убить и очень полезные микроорганизмы, которые не только помогают пищеварительной системе полноценно работать, но и являются частью иммунной системы - всасывают и синтезируют витамины.

КАК ЕГО ОСТАНОВИТЬ?

Как же пробиотик может остановить «неполезное» действие антибиотика? Эти два препарата не борются с другом, а взаимовыгодно сотрудничают. Пробиотик - это препарат, в состав которого входят живые засушенные бактерии, необходимые нашему кишечнику. Соответственно, антибиотик (особенно широкого спектра) частично уничтожает микрофлору. Природа не терпит пустоты, поэтому на место уничтоженных бактерий активно стремятся выжившие - возможно, болезнетворные. Пробиотик же, опережая разрастание вредных микроорганизмов, заселяет «пустынные территории» полезными бактериями. В данном случае скорость имеет значение: врачи назначают пробиотики вместе с антибиотиками, чтобы не упустить момент и не запустить распространение патогенных микроорганизмов.

А МОЖЕТ БЫТЬ, КЕФИР?

Раньше пациентам, принимающим антибиотики, назначали кисломолочные продукты - с той же целью, чтобы «заселить» пустующие стенки кишечника. Однако лактобактерии, которыми богат кефир, не такие жизнестойкие, как тщательно отобранные штаммы микроорганизмов, входящие в состав современных препаратов. Ведь полезным бактериям надо не только попасть в кишечник, но и «зацепиться», занять место, за которое идет активная борьба. Для этого разработчики препаратов отбирают самые жизнеспособные штаммы. Это значит, что даже в очень страдающем кишечнике штаммы смогут выжить, адаптироваться, размножиться и обеспечат победу в войне с болезнетворными бактериями.

Автор: Евгения Соколовская

РиоФлора

Инновационный подход
к здоровью кишечника

Мультиштаммовые пробиотики РиоФлора специально разработаны для направленного действия на 3 уровнях:

1. В просвете кишечника РиоФлора защищает кишечник от опасных бактерий, вызывающих диарею
2. В слизистой кишечника РиоФлора восстанавливает естественный баланс микрофлоры кишечника, предупреждая развитие дисбактериоза
3. В подслизистом слое РиоФлора укрепляет иммунную систему организма



8 штаммов пробиотиков

Предупреждает кишечные
расстройства при приеме
антибиотиков



Представительство в РК:
Takeda Osteuropa Holding GmbH,
г. Алматы, ул. Шашкина, 44
Номер телефона +7 (727) 2444004,
номер факса +7 (727) 2444005



Не является лекарством.
Биологически активная добавка

II Международный региональный Конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

Завершил работу II Международный региональный Конгресс «Человек и лекарство – Казахстан», который проходил в г. Актобе и г. Караганде 20–22 мая 2015 г. Тема Конгресса – «Высокие медицинские терапевтические технологии в клинической практике». Основная миссия форума – образование и своевременное доведение передовой информации до максимального количества заинтересованных специалистов. Высокий научный и образовательный уровень Конгрессу обеспечили ведущие ученые из России, Украины, Грузии, Казахстана. В мероприятии приняли участие руководители областных управлений здравоохранения, ЛПУ, практикующие врачи различных специальностей, ученые, преподаватели медицинских университетов. Организаторами Конгресса выступили: Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Карагандинский государственный медицинский университет, Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК, Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК.

Открыла Конгресс академик Р.С. Кузденбаева – начальник Департамента фармакологической экспертизы РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медтехники» МЗСР РК, президент республиканской Ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов.

В своем приветствии Раиса Салмагамбетовна подчеркнула, что на Конгрессе планируется всесторонне и глубоко рассмотреть важнейшие достижения медицинской науки, новые направления в исследованиях, применение передовых медицинских технологий в диагностике, лечении и профилактике основных заболеваний человека, эффективность и безопасность применения лекарственных средств с позиции доказательной медицины и повышения качества жизни населения.

С началом работы Форума участников и гостей поздравили: А.А. Калиев, руководитель Управления здравоохранения Актюбинской



области; Е.Ш. Нурлыбаев, руководитель Управления здравоохранения Карагандинской области; д.м.н., проф. Е.Ж. Бекмухамбетов, ректор Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова; д.м.н., проф. Р.С. Досмагамбетова, ректор Карагандинского государственного медицинского университета; д.ф.н., проф. А.О. Тулегенова, директор Фармакопейного центра РГП «На-

циональный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК.

Конгресс проходил в формате пленарных и секционных заседаний. Во время их проведения освещались различные аспекты этиопатогенеза, диагностики, современного лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и респираторной



систем, вопросы фармаконадзора. Рассмотрение большинства этих вопросов основывалось на междисциплинарном подходе – в их обсуждении участвовали авторитетные специалисты из различных отраслей медицины. Практически во всех выступлениях участников конгресса подчеркивался приоритет соблюдения принципов доказательной медицины, являющихся залогом успешной терапии, необходимость разработки на их основе стандартов диагностики и лечения, клинических рекомендаций и внедрение их в практическое здравоохранение.

Пленарное заседание открыла д.м.н., доц. С.Р. Абсеитова (Главный внештатный кардиолог МЗСР РК, гл. науч. сотр. АО ННМЦ, член Европейского общества кардиологов г. Астана, Казахстан) сообщением «ОКС: двойная антитромбоцитарная терапия».

Главный кардиолог страны отметила, что значительный вклад в сердечно-сосудистую смертность вносят ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, поэтому повышение эффективности лечения больных данными заболеваниями имеет большое значение. В лечении больных с острыми и хроническими формами ИБС целесообразным является рациональное соотношение применения как медикаментозных, так и инвазивных методов. Восстановление коронарного кровотока, особенно с помощью первичной коронарной ангиопластики со стентированием, является жизненно спасающей процедурой у больных с острым



коронарным синдромом (ОКС). Напротив, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) у больных стабильной стенокардией в первую очередь направлены на устранение рефрактерной к медикаментозной терапии ишемии миокарда и улучшение качества жизни. Однако и в том, и другом случае большое значение имеет схема лекарственной терапии после ЧКВ, решающую роль в которой играет двойная антитромбоцитарная терапия.

К.м.н., доц. А.Г. Арутюнов (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Генеральный секретарь Евразийской Ассоциации терапевтов, г. Москва), доц. Л.К. Бадина (Казахстанский ГМУ) предложили вниманию казахстанских докторов рекомендации по оказанию помощи в выборе оптимального лечения для конкретного пациента со стабильной коронарной болезнью сердца в повседневной практике. Спикеры акцентировали внимание на показаниях к применению, взаимодействиях и побочных эффектах основных лекарственных препаратов,

оценили возможные осложнения при лечении больных стабильной ИБС.

Актуальной проблемой в медицине остается поиск высокоэффективных антиатеросклеротических лекарственных средств. На современном фармацевтическом рынке среди препаратов, которые реально могут оказывать влияние на атеросклеротический процесс и развитие ИБС, ведущие позиции принадлежат препаратам из группы статинов. Статины являются наиболее перспективным классом гиполипидемических средств – препаратами первой линии, которые радикально изменили подход к профилактике ИБС, атеросклероза и его осложнений. Новым технологиям снижения уровня холестерина были посвящены доклады В.А. Константиновой (клиника «Аланда», г. Темиртау) и проф. Б.К. Жолдина (ЗКГМУ им. М. Оспанова, г. Актобе).

На кардиологической секции большое внимание было уделено особенностям антигипертензивной терапии. В связи с тем, что по-

вышение артериального давления является одной из главных причин смертности, контроль за АД позволяет существенно уменьшить сердечно-сосудистые заболевания и смертность (доц. А.Г. Арутюнов, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, проф. К.М. Кошумбаева, НИИКиВВ).

Однако, несмотря на широкую распространенность и доступность эффективных гипотензивных препаратов, у большинства пациентов с артериальной гипертензией уровень АД остается неконтролируемым. Низкая приверженность к лечению – одна из причин трудности достижения целевого артериального давления. Введение в практику комбинированных гипотензивных препаратов с высокой фиксированной дозой позволяет упростить терапию у лиц, уже получающих комбинированные препараты, и повысить приверженность у пациентов с высоким риском, принимающих препараты по отдельности. Именно этой проблеме было посвящено выступление проф. А.М. Мукатовой «Полнодозовые фиксированные комбинации в практике врача: за и против» (КазМУНО, г. Алматы).

Огромная роль магния (Mg^{++}) в обеспечении самого широкого спектра физиологических процессов в организме человека несомненна. Магний является незаменимым макроэлементом организма и выступает в роли кофактора более чем в 300 химических реакциях, регулирующих различные звенья метаболизма и адаптации к стрессовым факторам, принимает участие в регуляции вегетативных функций (тонуса гладкомышечной мускулатуры, сердечного ритма и т.д.).

Д.м.н., профессор С.В. Орлова (Зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФПКМР РУДН, г. Москва) рассказала о магниевой поддержке организма при стрессе.

В настоящее время нерешенными остаются многие вопросы диагностики и лечения различных заболеваний органов пищеварения и билиарной системы. Именно поэтому большое значение сегодня

придается их своевременной диагностике и рациональной терапии.

Совсем недавно о проблеме жировой болезни печени если и говорили, то немного. Однако на сегодняшний день врачи констатируют связь данного патоморфологического состояния с такими социально значимыми заболеваниями, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет второго типа и ожирение.

Эта проблема приобретает все большее значение для практики врача-гастроэнтеролога и терапевта. Д.м.н., доц. З.М. Жанкалова (КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова) напомнила, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самостоятельная нозологическая единица, которая включает в себя спектр клинко-морфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), естественное течение которых может привести к развитию терминальных стадий заболевания: циррозу и раку печени. Лектор обратила внимание аудитории на распространенность НАЖБП в общей популяции, которая составляет от 10 до 40%. Встречаемость жировой дистрофии печени колеблется от 3 до 58%. Такой диапазон обусловлен социально-экономическими различиями между изучаемыми группами. При этом алкогольный гепатит встречается в 10–15 раз чаще, чем НАСГ. В Казахстане НАЖБП составляет 41%, причем за последние 20 лет данная патология выросла

в 2 раза. Кроме того, в последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости НАЖБП среди детей.

Значительную часть доклада Зульфия Мейрхановна уделила факторам риска НАЖБП. Резкий подъем частоты НАЖБП отмечается с 30–39 лет, и причина этого в подавляющем большинстве случаев – избыточный вес. Причем среди людей с ожирением у двух третей диагностируется стеатоз печени. Из факторов риска наиболее часто у скринингованных больных имели место избыточный вес, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, инсулинорезистентность, резкое снижение веса более 1,5 кг в неделю.

Далее доктор Жанкалова рассказала о проблемах и успехах диагностики НАЖБП в Казахстане, о новых подходах лечения.

Микрофлора кишечника определяет здоровье человека, а ее нарушения являются причиной формирования заболеваний органов и систем. Лечение нарушений микробиотоза должно быть дифференцированным с учетом этиологического фактора и степени тяжести дисбиоза. О том, как проводить коррекцию дисбиоза рассказали к.м.н., доцент Н.В. Барышникова (каф. Внутренних болезней 1 СПбГМУ им. И.П. Павлова, Россия), д.м.н., проф. Д.Ж. Тайжанова (заф. кафедрой внутренних болезней №1 КГМУ, г. Караганда).



Диарея – один из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике клинициста. Но, к сожалению, не всегда диарее уделяется должное внимание. В то время как незнание возможных причин и механизмов развития диареи нередко приводит к диагностическим ошибкам и, соответственно, тяжелым осложнениям своевременно не установленного заболевания.

Острая, хроническая диарея, диарея резидентов, нерезидентов, диарейные заболевания, связанные с употреблением недоброкачественных продуктов, острые кишечные инфекции могут стать не только причиной серьезных заболеваний, но и летального исхода. По данным ВОЗ, в 2005 г. в мире от острых кишечных инфекций погибло около 1 500 000 человек. Презентация проф. И.Г. Палий (Кафедра внутренней и семейной медицины, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина) была посвящена диарейному синдрому, его дифференциальной диагностике и лечению.

Современная медицина немыслима без применения различных антибактериальных средств. Однако к назначению антибиотиков необходимо подходить обдуманно, помня о возможности развития многочисленных побочных реакций, одной из которых является антибиотикоассоциированная диарея (ААД).

Д.м.н., проф. Ж.Б. Досимов (Зав. каф. педиатрии ФДМФО ЗКГМУ им. М. Оспанова, г. Актобе) проинформировал, что у детей частота встречаемости ААД составляет от 11 до 40%. Причины ААД могут зависеть от вида антибактериального препарата, его механизма действия, дозы, продолжительности курса лечения. По результатам исследований, ААД встречается у 5–10% пациентов, получавших ампициллин, у 10–25% – амоксициллин/клавуланат, у 15–20% – цефксим и у 25% – другие антибиотики.

При этом профессор подчеркнул, что до 20% всех антибиотикоассоциированных диарей и 90–100% наиболее тяжелой формы ААД – псевдомембранозных коли-



тов обусловлено *Clostridium difficile* инфекцией. Тактика ведения детей с выявленной ААД включает этиопатогенетические и симптоматические аспекты терапии.

Тему профилактики ААД продолжила доц. Е.М. Ларюшина (Зав. кафедрой внутренних болезней КГМУ, г. Караганда). Так же как и предыдущие ораторы, Елена Михайловна подчеркнула целесообразность назначения пробиотиков, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры кишечника.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительного тракта, что нашло отражение в постулате «XX век – век язвенной болезни, а XXI век – это век ГЭРБ», выдвинутом на Объединенной гастроэнтерологической неделе в Бирмингеме. Согласно современным представлениям ГЭРБ, с патофизиологической

точки зрения, является преимущественно кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Большое число исследований, посвященных вопросам ведения ГЭРБ, свидетельствуют о том, что лечение данной патологии все еще остается не до конца разрешенной и сложной проблемой.

Главный внештатный гастроэнтеролог ГУЗ Актюбинской области к.м.н. Д.Е. Кушимова подчеркнула, что ингибиторы протонной помпы являются оптимальным вариантом лечения ГЭРБ даже на ранней стадии, поскольку обладают наибольшей эффективностью, которая выражается в быстром достижении желаемых результатов при наименьшей общей стоимости лечения.

О некоторых аспектах повышения эффективности эрадикации *H.p.* рассказала главный

гастроэнтеролог ГУЗ г. Алматы к.м.н. Ж.А. Алдашева.

Программа секции «Патогенетическая терапия в неврологии» была насыщена сообщениями о новейших данных относительно этиологии, эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики сосудистых катастроф мозга (д.м.н., проф. В.Г. Амчеславский, руководитель отделения анестезиологии – реанимации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии г. Москвы; д.м.н., проф. Г.Б. Кабдрахманова, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ЗКГМУ им. М. Оспанова г. Актобе; д.м.н., проф. Г.Р. Табеева, зав. лабораторией неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

На секции обсуждались вопросы реабилитации постинсультных больных (к.м.н., доц. Р.М. Баймуханов, врач-невропатолог высшей категории Центра восстановительного лечения и медицинской реабилитации «Гиппократ» г. Караганда).

Болезнь Паркинсона – одна из ведущих проблем клинической неврологии и гериатрии. Неуклонно прогрессирующий рост заболеваемости, все еще недостаточная эффективность лечения, тяжелая инвалидизация превращают паркинсонизм в серьезную социальную проблему, требующую всестороннего и интенсивного изучения. О новых возможностях лечения паркинсонизма рассказали проф. М.Г. Абдрахманова и главный внештатный невропатолог управле-

На секции «Клиническая пульмонология» большое внимание было уделено анализу практических аспектов диагностики и лечения респираторных инфекций (д.м.н. Л.М. Тулегенова, главный внештатный пульмонолог управления здравоохранения Актюбинской области; д.м.н., проф. И.Ю. Козлова, главный пульмонолог МЗСР РК; д.м.н., проф. И. Чхаидзе, Председатель правления Грузинской респираторной ассоциации г. Тбилиси; проф. Б.К. Жолдин, главный внештатный клинический фармаколог управления здравоохранения Актюбинской области, зав. кафедрой терапии с кардиологией ФУВ ЗКГМУ им. М. Оспанова г. Актобе).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний. ХОБЛ занимает четвертое место среди основных причин болезненности, инвалидности и смертности по всему миру.

Главный пульмонолог МЗСР РК И.Ю. Козлова ознакомила присутствующих с выбором оптимальной бронхолитической терапии ХОБЛ в свете новых международных рекомендаций.

Требования доказательной медицины все чаще ставят под сомнение адекватность привычных схем лечения, применяемых для лечения заболеваний дыхательных путей. Президент Украинской ассоциации за рациональное использование антибиотиков д.м.н., проф. И.Г. Березняков (г. Харьков, Украина) поделился опытом применения муколитиков при заболеваниях дыхательных путей с позиции доказательной медицины.

Таким образом, реализация научной программы конгресса была направлена на помощь практикующим врачам в их повседневной работе: в результате применения новых инновационных препаратов происходит качественное изменение течения заболеваний, сокращается продолжительность лечения и возрастает его эффективность, повышается гарантия безопасности терапии, улучшается качество жизни пациента, снижаются затраты на лечение. ■

Подготовила Айгуль Рахметова



Президент «Российского общества по изучению головной боли» г. Москва, Россия).

Активно обсуждались вопросы осложнений и отдаленных последствий инсульта (болевой и судорожный синдромы, когнитивные нарушения, депрессия и тревога), а также тактика ведения пациентов с инсультами в вертебробазилярном бассейне (д.м.н., доц. С.Т. Турусбекова, кафедра интернатуры и резидентуры по неврологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, член Всемирной организации по борьбе с инсультом, член Европейской организации инсульта).

ния здравоохранения Актюбинской области к.м.н. С.Ю. Сулейманова.

Не осталось без внимания клиническое многообразие болевых синдромов – особенности диагностики, лечения, профилактики (д.м.н., проф. Н.И. Шевелева, зав. кафедрой мед. реабилитации КГМУ; д.м.н., проф. М.Г. Абдрахманова, зав. кафедрой неврологии КГМУ г. Караганда).

Об эффективности нейровитаминов в лечении невралгий и невритов рассказала Г.Т. Абилова, главный внештатный невропатолог управления здравоохранения г. Алматы.

Дисбиоз кишечника – серьезная медицинская проблема

Влияние микрофлоры желудочно-кишечного тракта на поддержание здоровья человека, его биохимического, метаболического и иммунного равновесия, несомненно. Ее роль в генезе многих заболеваний продолжают активно изучать. Поэтому проблема коррекции нарушений микрофлоры, по сути, является проблемой сохранения здоровья человека. Именно этой важной проблеме была посвящена лекция к.м.н., доцента Н.В. Барышниковой (каф. внутренних болезней стоматологического факультета 1 СПбГМУ им. И.П. Павлова, Россия) «Проблемы дисбиоза кишечника и средства его коррекции», посетившей г. Актобе в рамках II Международного регионального Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан».



Наталья Владимировна подчеркнула, что интерес к рассматриваемой проблеме коррекции дисбиоза огромен в связи с тем, что, во-первых, нормальная микрофлора играет ведущую роль в обеспечении и поддержании здоровья человеческого организма; а во-вторых, дисбиоз кишечника широко распространен как в общей популяции (по данным НИИ питания РАМН, у 92% населения РФ), так и у больных с заболеваниями внутренних органов, в особенности органов пищеварения (до 100%).

Микробиота представляет собой уникальную надорганизменную структуру, находящуюся в организме здорового человека в равновесном состоянии. Многочисленные свойства нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обеспечивают широкий спектр ее системных регулирующих функций. Это участие в процессах пищеварения, в регуляции обмена веществ, формировании гормонального гомеостаза, участие в метаболизме холестерина, глюкозы и инсулина, детоксикации, иммунорегуляции, повышении устойчивости к неблагоприятным факторам и стрессам. Микробиота выполняет и витаминно-,

ферментосинтезирующую функции, проявляет нейросихостимулирующее действие.

Вышеперечисленные факторы во многом обеспечивают индивидуальность и стабильность микробиоценоза ЖКТ, который представляет собой чрезвычайно сложную экосистему.

Основными биотопами являются: желудочно-кишечный тракт, кожа, дыхательные пути, урогенитальная система. Однако более 60% всей микробиоты составляет биотоп ЖКТ. Микрофлора ЖКТ является наиболее представительной: у взрослого человека содержится около 1800 родов и 15000–36000 видов бактерий, из которых доминирующими классами являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes*: они составляют более 90% всех бактерий. Ранее считалось, что в состав микробиоценоза ЖКТ входят 17 семейств, 45 родов, более 500 видов микроорганизмов. С учетом новых данных, полученных при исследовании микрофлоры различных биотопов ЖКТ с помощью молекулярно-генетических методов и метода газожидкостной хромато-масс-спектрометрии, общий геном бактерий ЖКТ насчитывает 400 тыс.

генов, что в 12 раз превышает размер генома человека.

Микрофлора кишечника на 90% представлена облигатной (бифидобактерии, лактобактерии, пропионибактерии, эшерихии, пептострептококки, энтерококки, бактероиды), на 10% – факультативной (эубактерии, пептококки, стафилококки, стрептококки, бациллы, клостридии, дрожжи и дрожжеподобные грибы, условно-патогенные энтеробактерии, фузобактерии, вейлонеллы, кампилобактер), и 0,01% составляет транзитная (патогенные микроорганизмы).

Отклонения от состояния равновесия, выражающиеся в качественных и количественных изменениях состава микрофлоры того или иного биотопа, обусловлены как эндогенными, так и экзогенными причинами, что означает нарушение гомеостаза и нередко манифестируется клинически метаболическими и иммунными нарушениями.

К числу наиболее значимых негативных факторов для микробиоты принято относить следующие: нарушение питания, антибактериальная терапия, лечение гормонами, цитостатиками, стрессы различного

генеза, заболевания внутренних органов (прежде всего органов пищеварения); острые инфекционные заболевания ЖКТ; снижение иммунного статуса; функциональные нарушения моторики кишечника; неблагоприятные условия окружающей среды; гиподинамия и др.

Вышеперечисленные факторы негативно воздействуют на организм человека и способствуют нарушению микробиоты, приводя к формированию дисбиоза кишечника – нарушению экологической ситуации в биотопе, то есть к изменению эволюционно сложившихся количественных соотношений бактерий, появлению так называемых факультативных штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры и неспособных интегрироваться в сообщество и выполнять свойственные нормальной микрофлоре функции.

«Несмотря на то что дисбиоз кишечника отсутствует в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), проблема дисбиоза существует, – подчеркнула лектор – Нельзя игнорировать проблему, которая привлекает внимание специалистов всего мира. И об этом свидетельствует большое количество публикаций на сайте www.pubmed.com, посвященных микробиоте и дисбиозу. Роль микроорганизмов в существовании макроорганизма не просто необходима, она – исключительна! Только благодаря им мы и живем!».

К чему приводит проблема дисбиоза ЖКТ?

Изменения состава кишечного микробиоценоза сопряжены не только с развитием заболеваний ЖКТ, но и рядом других патологических синдромов и состояний. Нарушения кишечной микрофлоры могут потенцировать формирование следующих заболеваний:

- Ожирение и инсулинорезистентность
- Неопластические процессы в кишечнике
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Кардиоваскулярные заболевания
- Сахарный диабет
- Метаболический синдром

В чем коварство дисбиоза?

В отсутствии специфической симптоматики и отсроченности возникновения выраженных проявлений.

Для верификации дисбиоза кишечника наряду с бактериологическими исследованиями фекалий внедряются в практику молекулярно-генетические методы анализа, позволяющие идентифицировать микроорганизмы посредством определения уникальной последовательности оснований ДНК или РНК исследуемых микробов; изучение низкомолекулярных метаболитов микрофлоры; определение короткоцепочечных жирных кислот методом газожидкостной хроматографии в различных биологических субстратах; определение летучих жирных кислот.

Также широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Этот метод основан на автоматическом измерении уровня флуоресцентного сигнала, увеличивающегося с каждым циклом при положительной реакции ПЦР, что позволяет проводить количественную оценку ДНК исследуемого микроорганизма в биологическом образце.

Доцент Барышникова подчеркнула, что очень важно проводить комплекс диагностических мероприятий по выявлению причин развития этого синдрома для выбора в дальнейшем оптимального алгоритма тактики ведения и лечения данной категории пациентов.

Принцип лечения заключается в устранении избыточного бактериального обсеменения кишечника, восстановлении нормального микробиоценоза, а также в проведении мероприятий, направленных на купирование или уменьшение выраженности причин и основных симптомов заболевания.

Больным с симптомными проявлениями (боли в животе, метеоризм, пальпаторная болезненность и др.) следует назначать симптоматическое лечение. Оно по показаниям включает заместительную ферментную терапию:

- Препараты, содержащие панкреатин (панкреатин, пензитал, мезим форте, панзинорм форте Н, креон, панцитрат).
- Препараты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлозу и другие компоненты (фестал, дигестал, энзистал, панзинорм форте).
- Препараты растительного происхождения, содержащие папаин, экстракт рисового грибка и другие компоненты (пепфиз, ораза).
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим, флогензим).

В ряде случаев назначают спазмолитики.

Далее российский эксперт напомнила, что дисбиотические нарушения всегда вторичны. Поэтому устранение причин, лечение основного заболевания, на фоне которого развиваются нарушения микробиоценоза кишечника, является одним из ведущих принципов его коррекции. Наряду с воздействием на основное заболевание и повышением резистентности организма при коррекции дисбиотических нарушений показано: восстановление процессов гидролиза и всасывания основных ингредиентов пищи; нормализация моторной функции кишечника; применение специфических средств, регулирующих состав и активность микробиоты (пищевые продукты и биологически активные добавки к пище с про-, пре-, сим- и синбиотическим действием), применение энтеросорбентов, назначение антибактериальных препаратов.

На сегодня самой эффективной группой препаратов, регулирующих состав и активность микробиоты, являются метабиотики – препараты на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов.

Представителем данной группы является Бактистатин® – уникальная модель в области конструирования комбинации продуктов биологических технологий и природных минералов.

Препарат состоит из трех компонентов, взаимно усиливающих дей-

ствии друг друга: стерилизованной высушенной бесклеточной культуральной жидкости *Bacillus subtilis* штамм 3; природного алюмосиликата цеолита; гидролизата соевой муки.

Бактистатин® эффективен для нормализации микрофлоры кишечника при острых и хронических заболеваниях ЖКТ с явлениями дисбактериоза, при дисбактериозах, возникающих при синдроме раздраженной кишки, в результате антибиотикотерапии, после перенесенных кишечных инфекций.

Далее лектор акцентировала внимание присутствующих докторов на преимуществе Бактистатина® как пробиотика, подчеркнув, что:

Активные метаболиты Bacillus subtilis ВКПМ №В-2335 (3):

Представляют собой уникальный набор естественных биологически активных компонентов: лизоцим, бактериоцины, каталазы, ферменты, аминокислоты, полипептиды, пребиотические компоненты;

Эффективно корригируют дисбиоз за счет подавления условно-патогенной микрофлоры и стимуляции роста собственных симбиотных микроорганизмов кишечника;

Обладают собственными иммуномодулирующими свойствами.

Гидролизат соевой муки:

- является источником полноценного набора незаменимых аминокислот, олигосахаридов, витаминов, микроэлементов для микрофлоры и кишечного эпителия;

- способствует восстановлению собственной микрофлоры человека;

- не содержит трансгенных компонентов.

Цеолит – природный минерал из группы алюмосиликатов, обеспечивает:

- селективную сорбцию низкомолекулярных токсинов;
- селективный ионообмен с организмом;
- дополнительное обеспечение широким спектром необходимых микроэлементов;
- улучшение процессов пищеварения;
- адресную доставку компонентов по всему протяжению ки-

шечника;

- длительное поддержание высокого уровня активности препарата.

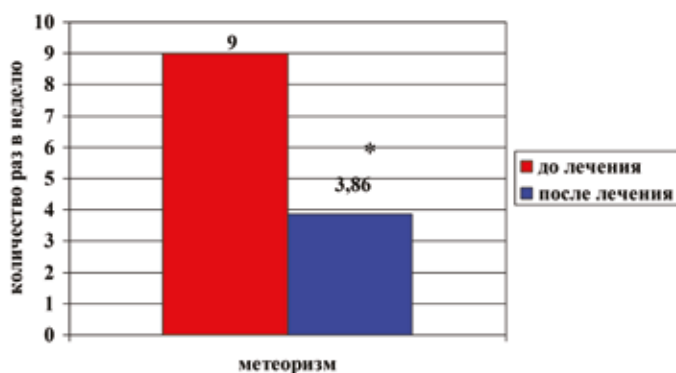
На сегодняшний день существует множество препаратов, способствующих коррекции нарушений кишечного микробиоценоза, однако далеко не все из них имеют достаточную доказательную базу клинического использования. Сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова под руководством Е.И. Ткаченко на протяжении более 10 лет изучали эффективность и безопасность Бактистатина®, изменение состава кишечной микрофлоры у больных с эрозивным антральным гастритом.

Практически у всех лиц, получавших данный метабиотик, наблюдалось улучшение состояния микробиоценоза кишечника по всем показателям и увеличивалось представительство облигатной кишечной флоры. Убедительные результаты получены и при изучении выраженности метеоризма у больных с хроническим гастродуоденитом на фоне приема Бактистатина® (рис. 1).

Как правило, при развитии дисбактериоза теряется способность микрофлоры к поддержанию гомеостаза, что ведет к нарушению липидного обмена. В результате у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы диагностируется дисбактериоз.

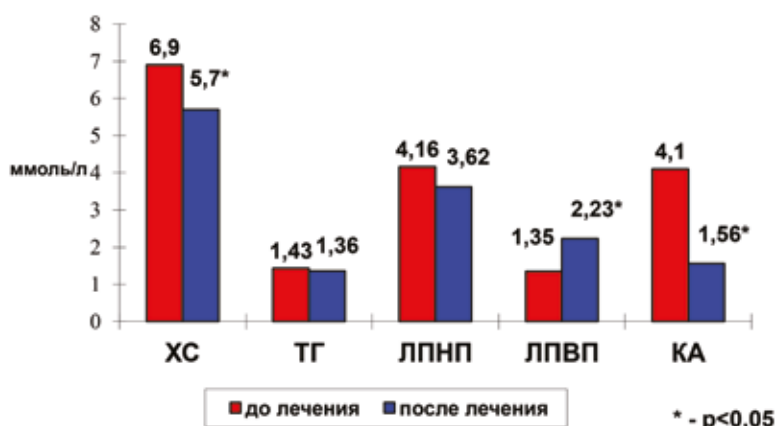
Спикер продемонстрировала данные по изучению динамики по-

Динамика частоты метеоризма (количество раз в неделю) у больных хроническим гастродуоденитом на фоне использования БАД «Бактистатин»



* p<0,05
Рисунок 1.

Динамика показателей липидограммы у больных ИБС на фоне использования Бактистатина



* - p<0,05
Рисунок 2.

Показатели неспецифической резистентности у больных ИБС, ассоциированной с гиперлипидемией и дисбиозом кишечника

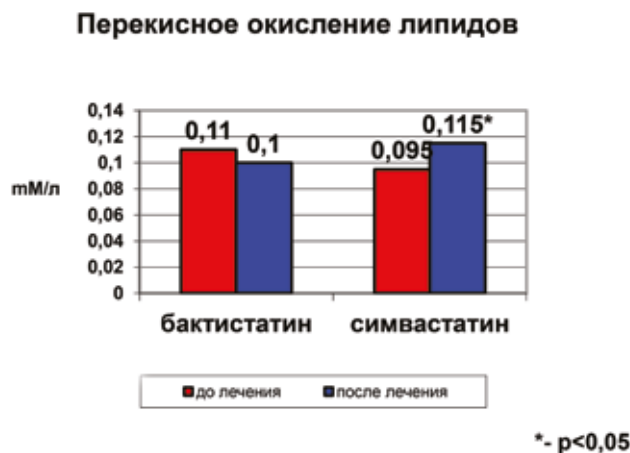


Рисунок 3.

казателей липидограммы у больных ИБС на фоне использования Бактистатина® и Симвастатина (рис. 2). Показатели неспецифической резистентности у больных ИБС, ассоциированной с гиперлипидемией и дисбиозом кишечника оценивали по содержанию продуктов перекисного окисления липидов. Эффективность в группе Бактистатина® превосходила результаты в группе Симвастатина (рис. 3).

Разработка новых мощных антибактериальных препаратов широкого спектра действия способствует актуализации проблемы дисбактериозов.

Высокая частота использования разнообразных антибиотиков, а также нерациональное и порой необоснованное назначение данных препаратов оказывает свой негативный вклад на организм человека в целом. Наиболее частым неблагоприятным явлением на фоне проводимой антибактериальной терапии является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Согласно современному определению ААД представляет собой наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 месяцев после применения антибактериальных препаратов.

По данным литературы, ААД встречается приблизительно у 5–10% пациентов, получавших ампициллин, у 10–25% – комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой,

у 15–20% – цефиксим и 25% – другие антибиотики. Наиболее тяжелым является *C. difficile*-ассоциированный колит и крайнее его проявление – псевдомембранозный колит, связанные, как следует из названия, с избыточным размножением в кишечнике *C. difficile*. Чаще всего *C. difficile*-ассоциированный колит развивается при применении клиндамицина или линкомицина, полусинтетических пенициллинов, реже – цефалоспоринов с широким спектром антибактериального действия.

К факторам риска ААД относят возраст пациента младше 5 лет и старше 65 лет; тяжелые соматические заболевания в анамнезе (тяжелые и сочетанные травмы, уремия, тяжелая сердечная недостаточность и др.); хронические заболевания органов пищеварения; несоблюдение режима приема антибиотиков (слишком короткий или длительный курс, частая смена антибиотиков, высокие дозы препаратов); длительное пребывание в стационаре; лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, а также врожденные иммунодефициты.

Терапия антибиотик-ассоциированных состояний является важной задачей практикующих врачей.

Терапия ААД, обусловленной микроорганизмом *Clostridium difficile*, является более трудной задачей ввиду выраженности клинических проявлений заболевания, возможного развития осложнений, высокой ле-

тальности. Лечение включает следующие основные этапы:

- Ванкомицин 125 мг 4 раза в день перорально 10–14 дней или Метронидазол 500 мг 3 раза в день 10–14 дней
- Пробиотики (бактистатин)
- При необходимости – инфузионная терапия с целью дезинтоксикации и регидратации.

Для лечения ААД, не связанной с инфекцией *Clostridium difficile*, целесообразна следующая схема лечения:

- Метронидазол 500 мг 3 раза в день 10–14 дней – при тяжелом течении диареи
- Пробиотики (бактистатин)
- Антидиарейные средства (лоперамид)
- Сорбенты (смектин)
- При необходимости – инфузионная терапия с целью дезинтоксикации и регидратации была выраженной.

С каждым годом опыт применения пробиотиков в профилактике ААД расширяется. Многочисленные исследования показали, что дополнительное использование пробиотиков у больных, получающих антибиотики, положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость антибиотикотерапии. В прошлом существовала точка зрения об отсутствии эффективности назначения пробиотиков во время антибиотикотерапии. Однако в настоящее время существуют метабиотики, такие как Бактистатин®, обладающие устойчивостью к их воздействию, что позволяет использовать их не только при проявлении дисбиоза, но и с первого дня антибиотикотерапии и даже профилактически до нее.

Завершая лекцию, Наталья Владимировна резюмировала:

- Дисбиоз кишечника – серьезная медицинская проблема.
- Подход к лечению пациентов с дисбиозом кишечника должен быть комплексным.
- Основной путь в лечении дисбиоза кишечника – использование препаратов для восстановления собственной микрофлоры. ■

Подготовила Айгуль Рахметова



Возьмите с собой в поездку!

БАКТИСТАТИН®

единственный на рынке препарат
с ТРОЙНЫМ действием при дисбактериозе!



НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Восстановление процессов пищеварения

Устранение процессов брожения и гниения в кишечнике

ДОКАЗАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Устранение симптомов нарушения пищеварения

Нормализация обмена веществ

Повышение эффективности антибактериальной терапии

Повышение качества жизни

Является БАД.
Не является лекарственным средством.

STADA
Стандарт
немецких препаратов

bactistatin.com

Представительство ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод» в Республике Казахстан
г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б; тел. 269-16-23, 269-16-33.

Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Прохорова Е.Г.
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва
ФКУЗ ГКГ МВД России, г. Москва

Актуальность проблемы и дефиниция. По современным представлениям ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1, 2].

Полиморфная клиническая картина ГЭРБ в сочетании с хроническим течением заболевания обуславливает значительное снижение качества жизни больных в большей степени, чем хроническая сердечная недостаточность и стенокардия (рис. 1) [3]. Наличие нетипичных внепищеводных проявлений ГЭРБ нередко затрудняет диагностику и приводит к диагностическим ошибкам и неадекватным лечебным мероприятиям, которые могут отразиться в развитии осложненного течения заболевания (пищевод Барретта, стриктуры) [2, 4]. Помимо этого, ГЭРБ рассматривается как ведущий фактор риска развития аденокарциномы пищевода, которая ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [5].

Эпидемиология

Повышенный интерес к проблеме ГЭРБ в мировом медицинском сообществе во многом определен высокой распространенностью данного заболевания с перманентной тенденцией к росту [6, 7]. Не случайно в 1997 году европейское сообщество гастроэнтерологов на VI Объеди-

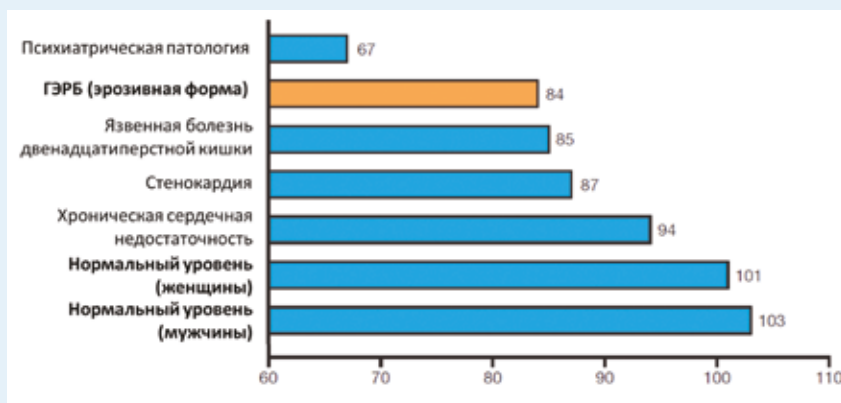


Рисунок 1. Влияние различных заболеваний человека на качество жизни согласно индексу общего психологического благополучия (Psychological General Well-Being Index) [3].

ненной европейской гастроэнтерологической неделе (UEGW, 1997) в Бирмингеме (Великобритания) провозгласило ГЭРБ «болезнью XXI века» [7].

Распространенность ГЭРБ в западных популяциях за последние 30 лет имеет четкую тенденцию к увеличению [6]. Так, по данным различных авторов, показатели распространенности ГЭРБ варьируют от 10 до 30% [6, 8, 9]. Напротив, в странах Азии этот показатель не превышает 5–10%, что рядом специалистов объясняется национальными особен-

ностями (низкий индекс массы тела, низкое потребление жиров) [10, 11].

Патогенез

Патогенез ГЭРБ представляет комплексным процессом, возникающим в результате дисбаланса между защитными факторами пищевода и агрессивными факторами желудочного и/или дуоденального рефлюктата [2, 6, 10]. Практикующему клиницисту важно помнить о физиологических механизмах, предотвращающих патологические гастроэзофагеальные и дуоденога-



строэзофагеальные рефлюксы.

В норме для предупреждения повреждения слизистой оболочки пищевода существуют следующие защитные механизмы:

- антирефлюксные барьеры гастрозофагеального соединения;
- эзофагеальное очищение (клиренс);
- резистентность слизистой оболочки пищевода [2, 8, 9].

Антирефлюксные барьеры гастрозофагеального соединения достаточно хорошо изучены и представляют собой сложный анатомический комплекс (рис. 2), состоящий из следующих структур:

- нижний пищеводный сфинктер (НПС);
- диафрагмально-пищеводная связка;
- ножки диафрагмы;
- протяженность абдоминальной части пищевода;
- угол Гиса (острый угол впадения пищевода в желудок, в норме его размеры колеблются от 20 до 90 градусов в зависимости от конституции человека);
- складка Губарева, образованная слизистой розетки кардии [2, 8].

Основная роль в механизме закрытия кардии отводится НПС, представляющего собой гладкомышечное утолщение, расположенное в месте перехода пищевода в кардиальный отдел желудка, длиной 3–4 см [2]. НПС имеет специфическую автономную моторную деятельность, собственную иннервацию и кровоснабжение. Вышеперечисленные особенности позволяют выделить НПС в качестве самостоятельного морфофункционального образования. Расслабление НПС стимулируется блуждающим нервом через преганглионарные холинергические и постганглионарные нехолинергические и неадренергические нервные волокна. В свою очередь симпатическая импульсация усиливает тонус НПС [2, 9].

Развитию гипотонии НПС способствуют следующие факторы:

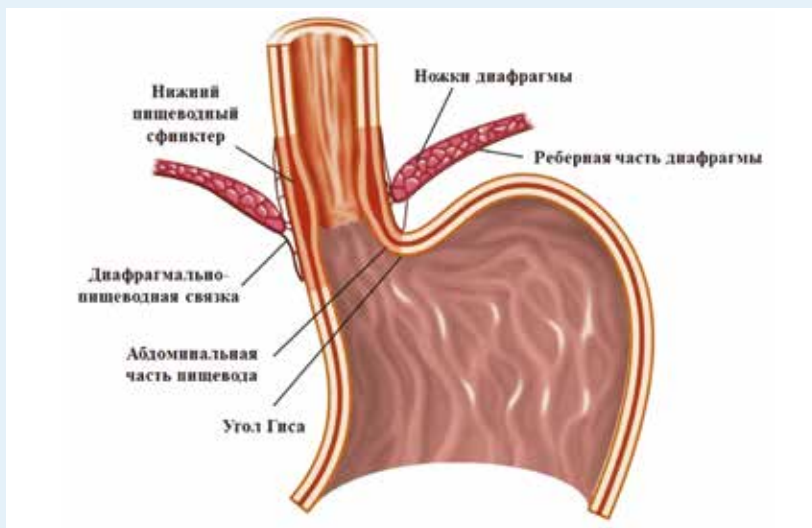


Рисунок 2. Антирефлюксные барьеры гастрозофагеального соединения (адаптировано из [9]).

- потребление продуктов, содержащих кофеин (чай, кофе, кока-кола), перечную мяту, кофеин;
- прием медикаментов, снижающих тонус НПС (антагонисты кальция, папаверин, дротаверин);
- поражение блуждающего нерва (вагусная нейропатия при сахарном диабете, ваготомия);
- курение (никотин достоверно снижает тонус НПС);
- употребление алкоголя (при этом не только снижается тонус НПС, но и оказывается повреждающее влияние алкоголя на слизистую оболочку пищевода и сам сфинктер);
- беременность (гипотензия НПС в этом случае обусловлена влиянием гормональных факторов – высокой эстрогемией и прогестеронемией; имеет также значение в развитии ГЭРБ и увеличение внутрибрюшного давления при беременности).

Хотя данные, подтверждающие патогенетическое значение снижения тонуса НПС, неспособного осуществить барьерную функцию по отношению к ретроградному току желудочного и дуоденального содержимого, не вызывают сомнения, в ряде случаев рефлюкс возникает в процессе спонтанных (или проходя-

щих) расслаблений НПС (сРНПС) [2, 12, 13]. Считается, что около 50–80% эпизодов патологических рефлюксов у пациентов с ГЭРБ обусловлены именно сРНПС [14]. При этом их длительность и частота пропорциональны тяжести возникающего эзофагита [2, 14]. Во время сРНПС барьер между желудком и пищеводом ослабевает на короткий интервал от 3 до 30 сек. (в среднем 10–15 сек.) [15]. Патофизиологические механизмы возникновения сРНПС не до конца расшифрованы, определенную роль в этом процессе отводят постпрандиальному растяжению желудка [16, 17].

Внешний компонент антирефлюксного барьера представлен ножками диафрагмы. Их сжимающее действие реализуется при повышении внутрибрюшного давления и препятствует возникновению рефлюкса. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы данный механизм защиты теряет свою функцию [2].

Важным фактором патогенеза ГЭРБ является снижение клиренса пищевода, который непрерывно очищается за счет глотания слюны, приема пищи, жидкости, секрета слюнных желез пищевода и силы тяжести. При ГЭРБ наблюдаются длительное контактирование агрессивных факторов желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, снижение активности и

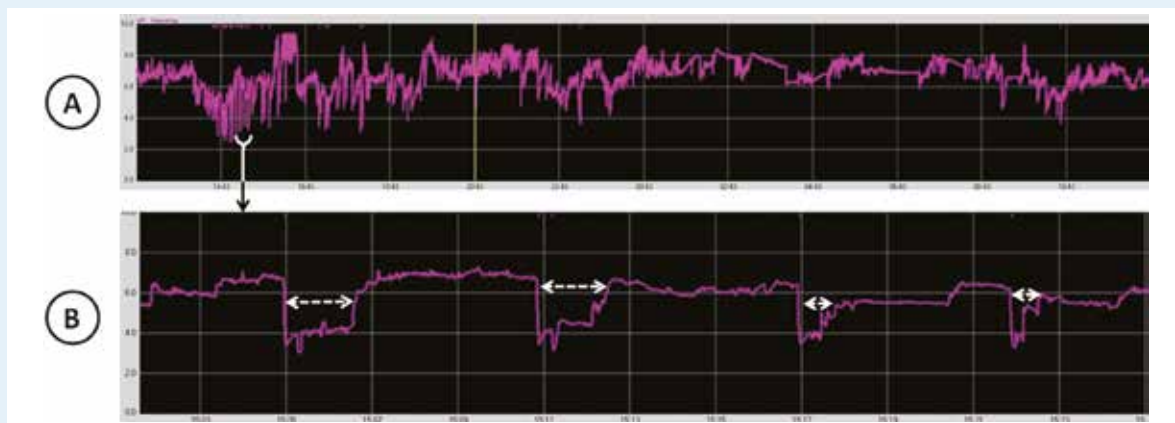


Рисунок 3. А. Общий вид рН-граммы пищевода на протяжении 24 часов исследования. В. Увеличенный сегмент исследования (30 минут), пунктирными стрелками показана вариабельность «времени наступления клиренса пищевода», которая варьируется у данного пациента от 30 сек. до 1,5 мин. [2]

удлинение времени пищевода клиренса [9].

О скорости клиренса пищевода можно сделать заключение, оценивая результаты рН-метрии. О наличии кислого рефлюкса свидетельствует снижение рН менее 4 ед., когда осуществляется клиренс пищевода, кривая рН возвращается к нормальным для пищевода показателям (щелочная среда, рН – 6–7 ед.). Таким образом, временем наступления клиренса является отрезок от начала снижения рН до возвращения этого показателя к исходным значениям (рис. 3) [2]. У большинства пациентов, страдающих ГЭРБ, время пищевода клиренса варьирует, но за период исследования этот показатель не превышает 2–3 минут. При удлинении этого параметра в круг дифференциальной диагностики необходимо вносить патологические состояния с рефлюксами, возникающими в результате эзофагеальной дисмоторики и дисфункции слюнных желез. Дисмоторика пищевода может наблюдаться у пациентов, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани [18]. В свою очередь недостаточное слюноотделение возможно при органических и функциональных заболеваниях центральной нервной системы, эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, токсический зоб, гипотиреоз), склеродермии, синдроме Шегрена, заболеваниях слюнных желез, при лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, при лечении холинолитиками [9].

Показатель времени наступления клиренса пищевода представляется значимым при расшифровке рН-граммы также ввиду того, что при его увеличении, как правило, имеют место не только более длительные, но и более высокие рефлюксы [19]. Эта закономерность подтверждается постановкой рН-метрического зонда с расположением 4 датчиков, практически позволяющих регистрировать рН на всем протяжении пищевода. При рефлюксах, охватывающих среднюю и верхнюю треть пищевода, как правило, развиваются внепищеводные проявления ГЭРБ (отоларингологическая, стоматологическая, пульмонологическая, кардиологическая «маски» ГЭРБ) [20].

Последним звеном антирефлюксной защиты пищевода являются резистентные свойства самой слизистой оболочки органа. Концептуально данная защитная система состоит из трех частей:

- преэпителиальная защита – представлена продуктами секрета слюнных желез, желез подслизистой оболочки пищевода, включающая муцин, немугиновые протеины, бикарбонаты, простагландин E2 и эпидермальный фактор роста;
- эпителиальная защита;
- структурные компоненты (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы);
- функциональные компоненты (трансмембранные

белок-транспортер Na^+/H^+ , Na^+ -зависимый $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ транспортер, Na^+ -независимый транспорт $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ транспортер, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка);

- постэпителиальная защита обеспечивается адекватным пищеводным кровотоком и нормальным тканевым кислотно-щелочным балансом [2, 21, 22].

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что ГЭРБ возникает при нарушении равновесия между агрессивными факторами желудочного содержимого и факторами защиты. Знание патогенетических механизмов формирования ГЭРБ позволяет назначить адекватную комплексную терапию, влияющую как на желудочную кислотопroduкцию, так и на моторную активность пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Лечение

Чрезвычайно важными являются рекомендации по модификации образа жизни пациента, страдающего ГЭРБ. Комплекс мероприятий направлен на обеспечение «антирефлюксного режима» и включает коррекцию образа жизни, привычек и диеты пациента [2, 23]. При беседе, посвященной коррекции образа жизни и привычек пациента, врач рекомендует:



- отказ от курения;
- воздержание от употребления алкоголя;
- контроль массы тела в пределах нормы;
- сон с приподнятым головным концом кровати (на 15 см);
- исключение ситуаций, приводящих к повышению внутрибрюшного давления за счет ограничения физических нагрузок, ношения корсетов, тугих поясов, бандажей;
- исключение медикаментозных препаратов, индуцирующих возникновение рефлюкса (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca^{2+} каналов, антагонисты α - или β -адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон) [1, 2, 9, 23].

Диетотерапия традиционно занимает важнейшее место в лечении и реабилитации больных, страдающих ГЭРБ. При этом лечебный эффект достигается за счет щадящих принципов местного механического, термического и химического воздействия пищи, что оказывает непосредственное влияние на слизистую пищевода, а также за счет положительного влияния в целом на весь организм путем изменения различных видов обмена, нервной и гуморальной регуляции [23]. Коррекция режима питания и диетических пристрастий у пациентов с ГЭРБ включает следующие аспекты:

- избегание обильного приема пищи;
- последний прием пищи – не позже чем за 3 часа до сна;
- исключение горизонтального положения тела (лежания) сразу после приема пищи;
- 3–4-разовое питание, с высокобелковым рационом;
- исключение из рациона пищи, оказывающей повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода;
- горячая и очень холодная пища;

- острая, маринованная, приправленная, жареная пища;
- плохо прожеванная пища, еда всухомятку;
- исключение продуктов, повышающих внутрижелудочное давление:
- газированные напитки;
- исключение продуктов, угнетающих моторную (эвакуаторную) активность желудка:
- продукты, богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
- ограничение или исключение продуктов, способствующих снижению тонуса НПС;
- кофе, шоколад, цитрусовые, томаты, лук, чеснок; продукты, содержащие перечную мяту и перец [2, 23].

Подробный расспрос пациента о его образе жизни, характере и режиме питания позволяет индивидуализировать предлагаемые ему рекомендации в зависимости от конкретных, выявленных у данного больного факторов, способствующих развитию патологического рефлюкса. Это повышает доверие пациента к врачу, а значит его комплаентность.

На сегодняшний день базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Применение ИПП у пациентов с ГЭРБ делает рефлюкрат менее агрессивным за счет снижения кислотопродукции в желудке. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), ИПП являются препаратами выбора для лечения как эрозивной, так и неэрозивной форм ГЭРБ [1]. При неэрозивной рефлюксной болезни ИПП назначаются в стандартной дозировке в течение 4–6 недель. При рефлюкс-эзофагитах продолжительность лечения зависит от степени повреждения слизистой оболочки пищевода и определяется эндоскопической динамикой процесса. Так, при единичных эрозиях средняя длительность терапии составляет 4 недели, а при множественных – до 8 недель. В случае недостаточного контроля симптоматики заболева-

ния, медленном заживлении эрозий, а также при внепищеводных проявлениях ГЭРБ рекомендуется назначение ИПП в двойной дозе с увеличением продолжительности лечения до 12 недель и более. В дальнейшем может проводиться поддерживающая терапия «по требованию» [1, 2].

Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу цитохрома P450 2C19 (CYP2C19). Так, пациенты с фенотипом «быстрых» метаболизаторов осуществляют быстрый метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [17, 24]. Данное явление менее характерно для одних из последних генераций ИПП – рабепразола, эзомепразола и деклансопразола, отличающихся минимальной зависимостью от полиморфизма гена CYP2C19 [24–26].

Вторым важным компонентом комплексной фармакотерапии ГЭРБ являются прокинетики. Назначение этих препаратов объясняется их способностью усиливать антропилорическую моторику, которая приводит к повышению тонуса НПС и более ускоренной эвакуации желудочного и дуоденального содержимого.

Прокинетики представляют собой химически и фармакологически достаточно гетерогенную группу препаратов. При этом основным механизмом их действия считается стимуляция высвобождения ацетилхолина из моторных нейронов межмышечного сплетения [2, 27, 28]. Для реализации этой функции прокинетики могут воздействовать на различные рецепторные компоненты нейрональной связи, регулирующие функцию моторных нейронов межмышечного сплетения. Так, прокинетики могут стимулировать холинергические интернейроны, обладая агонистическим действием по отношению к серотониновым 5-HT₄ рецепторам или блокировать ингибирующее воздействие дофаминергических нейронов, обладая антагонистическим действием по

отношению к дофаминовым D₂-рецепторам (рис. 4) [2, 29, 30]. В свою очередь, ацетилхолин, являясь основным медиатором тонуса мышечных компонентов ЖКТ, увеличивает тонус НПС [28].

На сегодняшний день в качестве прокинетики используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид [31–33]. Практикующие гастроэнтерологи все чаще отдают предпочтение последнему препарату в силу его эффективности и отсутствию побочных эффектов [2, 33]. Итоприда гидрохлорид (Итомед®) является прокинетику с комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов и ингибитором ацетилхолинестеразы. В отличие от домперидона (однонаправленного антагониста дофаминовых D₂-рецепторов) Итомед активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время, препятствуя его деградации [33]. Последний эффект реализуется за счет ингибирования ацетилхолинестеразы. Такой двойной профиль прокинетики делает его с фармакологической точки зрения более перспективным препаратом для лечения ГЭРБ [33].

Важно отметить, что Итомед® метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментной системой цитохрома P450, в том числе ИПП, часто применяемыми в схемах лечения ГЭРБ [23]. Итомед® оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат снижает частоту возникновения сРНПС [34].

Итомед® отличается хорошей переносимостью и редким возникновением побочных эффектов, в том числе и при длительном клиническом применении. Итомед® обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [33]. Значимым преимуществом в сравнении с домперидоном является отсутствие повышения уровня про-

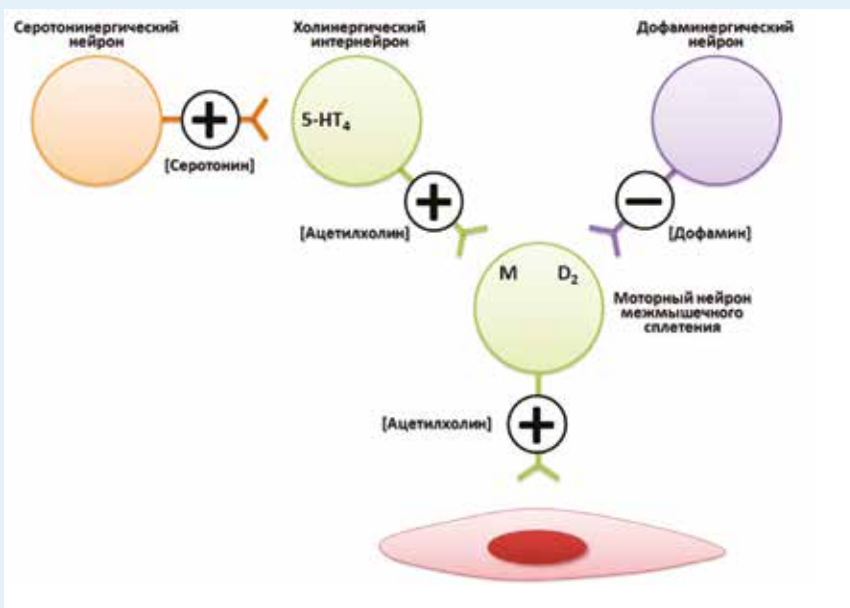


Рисунок 4. Схематическая модель межнейрональных связей, задействованных в регуляции функции моторных нейронов межмышечного сплетения [2].

лактина в крови и развития гинекомастии при использовании препарата в обычных терапевтических дозах. Для препарата не отмечено влияния на продолжительность интервала QT [33].

Положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата. Так, в исследовании ENGIP-I у пациентов, страдающих ГЭРБ, наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к третьим суткам от начала приема препарата [35]. По данным G. Holtmann и соавт. (2006) применение итоприда оказывало достоверно более высокий уровень купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [36]. Результаты, полученные зарубежными исследователями, согласуются и с нашим клиническим опытом. Итомед® при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки, за 30 минут до приема пищи. Совместное применение ИПП и прокинетики имеет значимые терапевтические преимущества у пациентов с сопутствующей функциональной диспепсией, особенно постпрандиальным дистресс-синдромом [37, 38].

Для профилактики и лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса необходима нормализация функции желчевыводящей системы (кроме случаев гастрэктомии или ахилии). С этой целью в мировой практике используются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [39].

Средства для симптоматического купирования эпизодов изжоги (антациды, альгинаты) рекомендуется назначать в составе комбинированной терапии в сочетании с ИПП и прокинетики [40].

Заключение

Рост распространенности ГЭРБ в популяции делает чрезвычайно важным своевременную диагностику и оптимизацию лечения данного заболевания. Комплексный подход с применением ИПП и прокинетики позволяет повысить эффективность терапии, снизить риск развития осложнений, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных.

Итомед® за счет двойного прокинетики механизма действия и отсутствия побочных эффектов, присущих другим прокинетики, является предпочтительным для комплексной терапии ГЭРБ. ■



Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / под. Ред В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // *Consilium Medicum*. 2013; 8: 30–4.
3. Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1993; 199: 18–21.
4. Ribó P, Pacheco A, Arrieta P, Teruel C., Cobeta I. Gastroesophageal reflux as a cause of chronic cough, severe asthma, and migratory pulmonary infiltrates. *Respirol Case Rep*. 2014 Mar; 2 (1): 1–3.
5. Cook M.B., Corley D.A., Murray L.J., et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014; 9 (7): e103508.
6. Dent J, El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005, 54: 710–717.
7. 6th United European Gastroenterology Week. Birmingham, United Kingdom, 18–23 October 1997. Abstracts. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 3): A1–258, E1–61.
8. Kahrilas P.J. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1700–1707.
9. Richter J.E., Friedenberg F.K. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 43.
10. Kim N., Lee S.W., Cho S.I., et al: The prevalence of and risk factors for erosive esophagitis prospective study in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 173–85.
11. Goh K.L., Chang C.S., Fock K.M., et al: Gastroesophageal reflux disease in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 230–8.
12. Fock K.M., Poh C.P. Gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2010; 45 (8): 808–15.
13. Holloway R.H. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Baillieres Clin Gastroenterol* 2000; 14:681.
14. Dent J, Holloway R.H., Toouli J., Dodds W.J. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29: 1020–8.
15. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РЖГТК*. 2010. Т. 20. №2. С. 13–19.
16. Herbella F.A., Patti M.G. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (30): 3745–9.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Болезни желудка*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
18. Patti M.G., Gasper W.J., Fisichella P.M., Nipomnick I., Palazzo F. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1900–1906.
19. Patti M.G., Perretta S. Gastro-oesophageal reflux disease: a decade of changes. *Asian J Surg* 2003; 26: 4–6.
20. Meneghetti A.T., Tedesco P., Damani T., Patti M.G. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1313–1317.
21. Orlando R.C. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:349.
22. Majewski M., Jaworski T., Sarosiek I., et al. Significant enhancement of esophageal pre-epithelial defense by tegaserod: Implications for an esophagoprotective effect. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 430–8.
23. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012. №4. С. 18–22.
24. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения кислотозависимых заболеваний. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 2: 15–24.
25. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения – деклассопрзола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2015. №2. С. 6–11.
26. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013; 2: 9–14.
27. Galligan J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2002, 2: 623–629.
28. Goodman L.S., Gilman A., Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
29. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Basic and clinical pharmacology, 11ed. New-York: McGraw-Hill Medical; 2009.
30. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E., et al. Review article: clinical implications of enteric and central D₂ receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19: 379–390.
31. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8 (6): 690–6.
32. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Мед. совет* 2012. №2. С. 56–60.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., и др. Терапевтическая роль прокинетических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед совет*. 2014; 4: 66–70.
34. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (1): 99–105.
35. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013; 4: 38–45.
36. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 17–22.
37. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014. Т. 16. №8. С. 5–8.
38. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum, Гастроэнтерология*, 2012, 2: 12–17.

Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере



Парфенов А.И.¹, Чернин В.В.², Бондаренко В.М.³, Рыбальченко О.В.⁴

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ», г. Москва

² ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Тверь

³ ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», г. Москва

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

В 1958 г. А.М. Уголев сделал эпохальное научное открытие. Он обнаружил неизвестное ранее явление – увеличение скорости гидролиза олигомеров до более мелких фрагментов, пригодных к всасыванию, ферментами, располагающимися на внешней стороне апикальной мембраны энтероцитов. Пристеночное пищеварение, названное позднее автором мембранным, принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным, или векторным, характером расположения последовательности активных центров энзимов или ферментов – оно сопряжено с транспортными системами мембраны, обеспечивающими всасывание. Трехэтапная последовательная триада: полостное пищеварение (ПП) – мембранное пищеварение (МП) – всасывание является основой современной теории пищеварения, сформулированной академиком А.М. Уголевым в трудах, удостоенных премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990).

Процесс гидролиза (переваривания) пищевых веществ до составляющих их мономеров происходит за счет ПП, внутриклеточного и МП. Транспортные системы, предназначенные для обеспечения всасывания, расположены на той же клеточной поверхности, что и пищеварительные ферменты, благодаря чему ассимиляция пищи осуществляется максимально эффективно. В дальнейшем А.М. Уголевым и его учениками было показано, что скоростные характеристики полостного гидролиза, мембранного гидролиза и всасывания расщепляемых нутриентов находятся в одной полосе значений.

Таким образом появился термин «пищеварительно-транспортный конвейер».

А.М. Уголев в созданной им новой парадигме питания значительное место в обеспечении нормальной трофики организма отводил физиологическим функциям микрофлоры. Он сформировал представление об эндэкологии как об эволюционно закрепленной форме существования большинства многоклеточных организмов. Для А.М. Уголева не вызывал сомнения тот факт, что присутствие чрезвычайно сложной экосистемы, приспособленной для жизни в организме хозяина, оказывает

существенное воздействие на его здоровье. Одним из доказательств являлись первые попытки применения бактерий, находящихся в симбионтной связи с человеком, для профилактики и лечения болезней человека. Симбионтная микрофлора (СМ) в процессе эволюции приобрела в кишечнике оптимальные условия для существования с необходимым набором питательных веществ. А человек обеспечил себя дополнительным (микробным) типом пищеварения, дающим возможность использовать продукты метаболизма микробов для своего жизнеобеспечения и защиты от патогенной микрофлоры.

В свете новейших данных, полученных с помощью молекулярно-генетических методов, установлено, что организм человека служит средой обитания более чем 5000 известных видов бактериальной микрофлоры, и лишь около 100 из них относятся к патогенным [1]. Количество кишечной микрофлоры составляет приблизительно 10^{14} КОЕ с биомассой свыше 2,5 кг [2, 3]. Качественный и количественный состав микробиоты стабилен, но зависит от локализации. Он колеблется от 10^{11} КОЕ в слепой и восходящей ободочной кишке до 10^7 – 10^8 в дистальном отделе подвздошной кишки и до 10^2 – 10^3 в проксимальном отделе подвздошной и тощей кишки. Бактериальное симбионтное сообщество представлено в значительной мере анаэробами, их на несколько порядков больше, чем аэробов. До 60–90% микробиоты представлено бифидобактериями, бактероидами, эубактериями, фузобактериями и лактобациллами [3]. СМ располагается в просвете кишечника, на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов и в примембранном слое слизи. Если растянуть внутреннюю поверхность кишечника взрослого человека до эпителиоцита, то площадь этой поверхности достигнет 300–400 м² [4]. Вся эта огромная поверхность заселена не менее впечатляющим количеством микроорганизмов – их число на порядок превышает число клеток, из которых состоит человек. Большая часть СМ прикреплена к эпителию с помощью адгезивных связей. Эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника наряду с пищеварительно-транспортной функцией обеспечивает герметичную защиту внутренней среды организма человека от внешней (просвет кишки). Этот барьер обеспечивается структурными, ферментными и химическими средствами защиты [5]. Нарушения кишечного барьера – реальная угроза развития сепсиса и хронизации воспалительного процесса [6].

Апикальная мембрана представляет собой пористую по-

верхность, образованную микроворсинками, гликокаликсом и покрывающим их слоем слизи, а также межклеточными соединениями. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что СМ укрепляет трофику эпителиоцитов и барьерную функцию слизистой оболочки кишечника [7]. У стерильных мышей наблюдается дистрофия эпителиоцитов и других слоев слизистой оболочки кишечника [8].

Анализ литературы и собственные исследования позволили нам сформулировать положение, согласно которому СМ, населяющая ЖКТ, осуществляет еще один этап пищеварения – **симбионтное пищеварение** (СП) [9].

В зависимости от среды обитания СМ может быть разделена на просветную и мукозную (пристеночную). Просветная микрофлора обитает и функционирует в полостной среде пищеварительного тракта, а мукозная адгезируется на поверхности надэпителиального слоя слизи, образуя биопленку. Бактериальная биопленка – сложное структурное образование, в которой изолированно функционирует мукозная СМ, обеспечивающая пристеночное СП.

Просветная микрофлора обеспечивает полостное СП, которое, как и собственное, зависит от функциональных отделов пищеварительного тракта, а также характера биотопа. В связи с этим при изучении этого типа пищеварения следует выделять такие отделы пищеварительного тракта, как ротовая полость, пищевод, желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная, толстая кишки.

Так, ротовая полость здоровых людей обильно заселена микроорганизмами с преобладанием просветной микрофлоры над мукозной. В пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов вследствие бактерицидных свойств секретов этих отделов уменьшается с преобладанием мукозной микрофлоры, защищенной от их воздействия биопленкой. В тощей и подвздош-

ной кишке, где активно протекает и завершается собственное пищеварение (по сравнению с предыдущими отделами пищеварительного тракта), численность микроорганизмов отчетливо возрастает с существенным преобладанием мукозной микрофлоры. В толстой кишке, где практически отсутствует собственное пищеварение, выявляется наибольшее количество микроорганизмов без преобладания просветной или мукозной микрофлоры.

Микробиота пищеварительного тракта участвует в переваривании всех групп углеводов, белков и липидов, гидролизе холестерина, деконъюгации желчных кислот трансформации билирубина, синтезе и всасывании витаминов и аминокислот, продукции уреазы и гидролизе мочевины, регуляции водно-солевого баланса, образовании короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), аминов, гормонов и других биологически активных веществ, пополняющих организм необходимыми энергетическими и пластическими веществами. СП у человека протекает параллельно с собственным, совершенствуется и существенно расширяет пищеварительные процессы путем увеличения потоков поступающих в организм нутриентов. Это нутриенты собственного пищеварения, модифицированные микрофлорой нутриенты, модифицированные микрофлорой балластные вещества, продукты жизнедеятельности бактерий и сами бактерии как источник пищевых ингредиентов. Полученные данные о характере и процессах СП дают нам основание дополнить теорию А.М. Уголева об этапах пищеварения в тонкой кишке человека.

Учитывая, что собственное пищеварение и СП – единый, взаимосвязанный и взаимопротекающий процесс, можно считать, что усвоение пищи организмом человека осуществляется в 4 этапа: ПП – пристеночное СП – МП – всасывание. Полостное тонкокишечное пищеварение происходит под действием панкреатических



1. Просвет кишки – ПП
 2. Бактериальная биопленка – пристеночное пищеварение
 3. Надэпителиальный слой слизи – слизистая пленка
 4. Гликокаликс – МП
 5. Энтероциты – всасывание
 6. Кровеносные и лимфатические микрососуды в собственной пластинке слизистой оболочки
- – пищевой комок

Ингредиенты пищи:

- □ □ – полимеры; □ □ □ – олигомеры, □ □ – мономеры;
- – панкреатические ферменты и желчные кислоты;
- ⊙ – ферменты просветной микрофлоры;
- ⊕ – ферменты мукозной микрофлоры;
- ⊗ – кишечные ферменты;
- + – интенсивность пищеварения

Рисунок 1. Схема пищеварительного конвейера человека

ферментов, желчи и ферментов просветной микрофлоры, пристеночное СП – преимущественно под влиянием ферментов мукозной микрофлоры биопленок, а МП – с участием кишечных ферментов.

Если сопоставить полученные нами данные о процессах СП с механизмами собственного пищеварения, то пищеварительный конвейер человека можно представить в виде схемы на рисунке 1.

Из изложенного становится понятным, какие существенные изменения в организме человека могут возникнуть при нарушении СП.

Нарушения СП

Нарушения СП связаны с дисбактериозом различных отделов пищеварительного тракта, возникающим вследствие его воспалительно-эрозивно-язвенных поражений, патологии панкреатобилиарной системы, длительного лечения антибактериальными препаратами, иммунодефицита.

Расстройства ферментации углеводов, белков и жиров дисбиотической микрофлорой, приводящие к усилению процессов брожения и гниения в различных отделах пищеварительного тракта, способствуют увеличению образования токсических веществ и ухудшению основных положительных функций нормофлоры, появлению эндотоксина грамотрицательных бактерий, нарастанию численности условно-патогенных микроорганизмов, усиливающих морфофунк-

циональные изменения в органах пищеварения, связанные с фоновой патологией и дисбактериозом.

Факторами, предрасполагающими к расстройству СП, служат нарушения моторики кишечника, избыточное поступление микрофлоры в тонкую кишку, нарушения кишечного пищеварения и всасывания, воспалительные заболевания кишечника и патология иммунной системы.

Нарушение моторики тонкой кишки вызывают:

- сужения кишки вследствие воспалительных процессов, опухолей и спаек;
- нарушения пропульсивной функции, возникающие при склеродермии и псевдообструкции;
- стазы в кишечных петлях после оперативных вмешательств с наложением межкишечных анастомозов (синдром слепой петли).

Избыточному поступлению условно-патогенной микрофлоры в тонкую кишку способствуют:

- желудочная ахилия или длительный прием омепразола;
- резекция или недостаточность илеоцекального клапана.

Нарушения кишечного пищеварения и всасывания развиваются при:

- заболеваниях тонкой и толстой кишок;
- пострезекционном синдроме короткой тонкой кишки;
- заболеваниях поджелудочной

железы и печени, сопровождающихся недостаточностью панкреатических ферментов и желчи.

Причинами иммунодефицита могут быть:

- врожденная гипогаммаглобулинемия;
- вторичная иммунная недостаточность (СПИД, лимфома западного типа, болезнь тяжелых α-цепей и др.).

Все перечисленные причины вызывают избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки. В просвете кишечника происходят пролиферация условно-патогенных микроорганизмов и подавление симбионтной флоры. В результате физиологическая система ассимиляции пищевых веществ в тонкой кишке нарушается вследствие конкурентного метаболизма химуса микробиотой. В просвете кишечника начинают преобладать гнилостные и бродильные процессы.

Клинические симптомы нарушения СП в кишечнике

Вследствие преждевременной деконъюгации первичных желчных кислот и образования вторичных желчных кислот, вызывающих гиперсекрецию воды и электролитов в просвет кишечника, появляется диарея. В результате избыточной потери желчных кислот с калом возможно развитие желчнокаменной болезни. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, например фено-

Таблица 1. Клиническая характеристика нарушений ПП, МП, СП и всасывания в кишечнике

Симптомы	Нарушение			
	ПП	МП	СП	всасывания
Диарея	+/-	++	++	+++
Полифекалия (>300 г/сут.)	+++	+/-	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+	+++
Непереносимость дисахаридов	-	+++	-	-
Нарушение трофики (снижение веса тела, гиповитаминозы и др.)	+/-	+/-	-	+++
Остеопороз	-	-	-	+++
Снижение уровня железа в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение содержания витамина В ₁₂ в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение уровня холестерина в сыворотке крови	-	-	+	+++
Тест с d-ксилозой	Норма	Норма	Норма	Снижено всасывание d-ксилозы
Тест с лактозой	Норма	Гиполактазия	Норма	Норма
Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки	Норма	Могут быть признаки атрофии	Могут быть признаки атрофии	Признаки атрофии
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке	+/-	+	+++	++

Условные обозначения: +++ – симптом является характерным; ++ – симптом встречается часто; + – симптом наблюдается редко; +/- – симптом не является характерным; – – симптом не встречается

лы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин В₁₂, что ведет к анемии. Избыточная микробная флора может приводить к повреждению эпителия тонкой кишки, т.к. метаболиты некоторых микроорганизмов обладают цитотоксическим свойством. Наблюдаются уменьшение высоты ворсинок, углубление крипт, а при электронной микроскопии можно видеть дегенерацию микроворсинок, митохондрий и эндоплазматической сети. Дефицит желчных кислот способствует появлению стеатореи. Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, Д и К.

В таблице 1 приведены основные особенности клинических проявлений нарушений ПП, МП, СП и всасывания. Видно, что для нарушения СП особенно характерен избыточный рост бактериальной флоры в тонкой кишке, с которым связаны диарея и другие клиниче-

ские симптомы, свойственные недостаточной ассимиляции пищевых веществ в кишечнике.

Лечение

Лечение нарушений СП должно осуществляться с учетом особенностей основного заболевания. Принципы терапии показаны на рисунке 2.

Антибиотики. Применение антибиотиков – основных виновников подавления симбионтной микробиоты должно быть ограничено абсолютными и относительными показаниями. Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков служат бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса, причина которых – нарушение барьерной функции кишечника. Препаратами выбора являются антибиотики широкого спектра действия, к которым чувствительны обнаруженные в крови микробы.

Относительные показания к применению антибиотиков могут появиться при избыточном бактериальном росте патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки (пострезекционный синдром короткой тонкой кишки, спаечная болезнь, общая переменная гипогаммаглобулинемия, целиакия, не отвечающая на строгое следование аглютенной диете и др.). Однако лечение следует начинать с применения кишечных антисептиков, которые оказывают менее губительное влияние на симбионтную микробную флору, чем антибиотики. К ним относятся нифуроксазид, нитроксалин, фуразолидон и др. Антибактериальные препараты назначают в течение 10–14 дней. Применение антибиотика оправдано в качестве резервного средства.

Бактериальные препараты. Препараты, в состав которых вхо-

дят живые микроорганизмы, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина путем оптимизации его микробиологического статуса, именуются **пробиотиками**. Концептуальная основа терапии пробиотиками хорошо обоснована [10]. Терапия бактериями может повысить эффективность полезных функций нормальной микрофлоры. Этого можно достигнуть путем использования питательных сред, полезных для симбионтов. Последние в свою очередь могут подавлять или стимулировать врожденную иммунную систему, в частности защитные Т-клеточные ответы, а также способны конкурентно подавлять химическую сигнализацию патогенных микробов.

Пробиотические препараты не могут полностью соответствовать разнообразию человеческой микрофлоры и продуктов питания. Тем не менее они обладают неоценимыми преимуществами перед традиционными фармакологическими средствами, применяемыми в лечении воспалительных заболеваний кишечника, системных аутоиммунных, аллергических и метаболических нарушений (отсутствие системных побочных эффектов и др.).

В основном применяются хорошо изученные и полезные для организма представители симбионтной кишечной микрофлоры – бифидобактерии и лактобациллы. Не умаляя значения указанных микроорганизмов, мы склонны считать, что перспективы создания новых видов пробиотиков будут также связаны с бактероидами, эубактериями и фузобактериями. Учитывая физиолого-биохимическую активность указанных бактерий, можно ожидать не меньшего, чем от регуляции численности бифидобактерий и лактобацилл, влияния на их численность. Поэтому представляется перспективной разработка пробиотиков и пребиотиков на основе этой группы бактерий.

В кишечнике человека выживает 1–10% вводимых клеток ин-

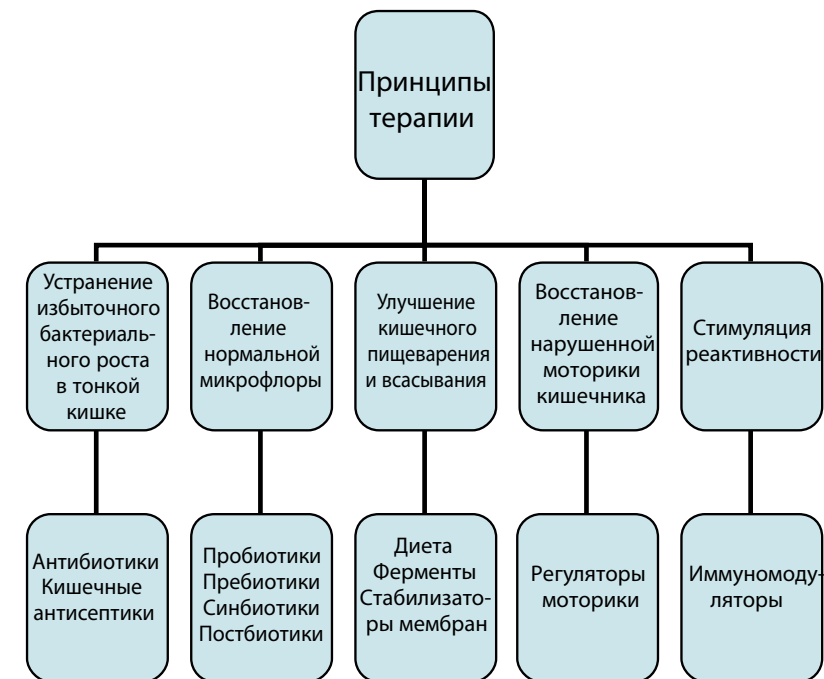


Рисунок 2. Принципы фармакологической коррекции нарушенного СП.

тродуцентов нормальной микрофлоры, которые способны хотя бы временно поддерживать ее физиологическую функцию. Наиболее часто используется пробиотик бифидобактерии бифидум. Курс лечения должен длиться 1–2 мес.

Пребиотики, синбиотики и постбиотики. Другой метод терапии заключается в обеспечении организма человека и в частности эпителиальных клеток кишечника продуктами метаболизма нормальных микроорганизмов и субстратами, способствующими поддержанию жизнедеятельности полезных микробов, т.е. пребиотиками. К ним относят различные фруктоолигосахариды, инулин, лактулозу и др. Дополнение пищевого рациона пребиотиками увеличивает концентрацию КЖК в кишечнике и тем самым улучшает его анатомическую структуру и моторно-эвакуаторную функцию. Пребиотики можно доставлять в организм в составе синбиотиков, включающих живые пробиотические бактерии и комплексные добавки, используемые микробиотой в качестве источника энергии и роста.

Наконец, можно применять пробиотики-дериваты (постбиоти-

ки) – селективные компоненты метаболизма бактерий – КЖК, а также нежизнеспособные бактериальные клетки, компоненты их клеточной стенки и ДНК. В этих случаях можно избежать риска сепсиса и других потенциальных осложнений, связанных с лечением пробиотиками. Особенно это касается больных с нарушенной барьерной функцией кишечника. Многолетние результаты изучения нормальной микрофлоры кишечника свидетельствуют о том, что при нарушении функционирования симбиотической системы «человек – микробиота» в восстановлении функций нуждаются обе подсистемы. Решающее значение при целенаправленной терапии могут иметь как те или иные пробиотические препараты, так и низкомолекулярные микробные сигнальные экзометаболиты, регулирующие межмикробные и молекулярно-клеточные взаимоотношения по принципу «чувства кворума» (quorum sensing) и cross talking. Из пребиотиков наиболее известна лактулоза.

Регуляторы кишечного пищеварения и моторики. Улучшению СП способствуют правильно подобранная диета и применение ферментных препаратов. При за-

болеваниях кишечника, сопровождающихся диареей, диетическое питание должно восстанавливать нарушенную перистальтику, уменьшать секрецию воды и электролитов в просвет кишки. Набор продуктов должен соответствовать по составу и количеству пищевых веществ ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. Диета должна быть механически и химически щадящей, содержать повышенное количество белка, из нее исключаются тугоплавкие жиры и продукты, к которым снижена толерантность. Этим требованиям практически полностью отвечает диета №46.

Хорошим терапевтическим эффектом обладают ферменты поджелудочной железы. Для уменьшения метеоризма, как правило, наблюдающегося при нарушении СП, дополнительно назначают симетикон. Восстановлению нарушенной пропульсивной функции кишечника способствуют лоперамид и тримебутин.

Энтеросорбенты. Эта группа препаратов не угнетает нормальную микрофлору кишечника, адсорбирует внутрипросветную условно-патогенную микрофлору

и ее токсины. Препараты назначаются короткими курсами – от 5 до 10 дней. Энтеросорбенты применяются только в виде монотерапии, т.к. они могут инактивировать действие других препаратов. К ним относятся: смектит диоктаэдрический, лигнин гидролизный, лакто-филтрум, метилкремниевой кислоты гидрогель, кремния диоксид коллоидный.

Стимуляторы реактивности организма. Для повышения реактивности организма ослабленным больным целесообразно применять глутамил-триптофан, сок травы эхинацеи пурпурной и другие иммуностимулирующие средства. Курс лечения должен продолжаться в среднем 4 нед. Одновременно назначают витамины.

Профилактика

Первичная и вторичная профилактика нарушений СП представляет собой одну из важных задач здравоохранения, направленных на оздоровление населения. Ее решение связано с улучшением экологии, питания, рациональным применением антибактериальных и других препаратов, вызывающих дисбактериоз. Принципиально

иное решение проблемы борьбы с дисбактериозом, направленное на профилактику многих болезней и увеличение продолжительности жизни населения, т.е. претворение в жизнь идей И.И. Мечникова, связано с применением в составе пищевого рациона полезной микрофлоры и олигосахаридов, необходимых для ее роста.

Заключение

По мере расширения наших представлений о кишечной микробиоте и СП становятся все более очевидными 3 направления реализации этих знаний. Во-первых, необходимо оберегать собственную микробиоту от вредных факторов внешней среды. Во-вторых, следует продолжать изучать качественные и количественные характеристики микробиоты, используемой для создания лекарственных препаратов и продуктов функционального питания, добываясь их соответствия реальным потребностям организма. В-третьих, необходимо создавать новые пробиотики и другие формы биопрепаратов, ориентируясь на разнообразные виды симбионтной кишечной микрофлоры. ■

Список литературы

1. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Reiman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease // Nature. 2007. Vol. 449. P. 811–818.
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // Science. 2006. Vol. 312, P. 1355–1359.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 306 с.
4. Madara J.L., Nash S., Moore R. et al. Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease // Monogr Pathol. 1990. Vol. 31. P. 306–324.
5. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М. Энзиматический барьер тонкой кишки // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1992. №78 (8). С. 1–20.
6. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // Журн. микробиол. 2010. №1. С. 92–100.
7. Madsen A., Cornish A., Soper P. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. P. 580–591.
8. Pull S.L., Doherty J.M., Mills J.C. et al. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury // Proc Natl Acad Sci USA. 2005. Vol. 102. P. 99–104.
9. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Червинец В.М. Симбионтное пищеварение человека. Тверь: Триада», 2013. 232 с.
10. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры // Тер. арх. 2012. №83 (2). С. 5–10.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №15, 2014, стр. 1088–1092.

Постинфекционные функциональные кишечные расстройства, кишечная микрофлора и методы коррекции нарушений



Мескина Е.Р.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

В историческом аспекте усилия исследователей и клиницистов были направлены главным образом на поиск методов лечения, позволяющих контролировать развитие и исходы тяжелых форм инфекционного заболевания и сократить его продолжительность. Научные достижения последних лет, позволившие изменить парадигму инфекционного процесса и роли кишечной экосистемы в формировании и поддержании гомеостаза человека, обусловили всплеск числа научных исследований, сосредоточившихся на вопросах коррекции последствий острых кишечных инфекций (ОКИ). С развитием постинфекционных дисфункций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) непосредственно и косвенно (путем разнообразных молекулярных реакций) ассоциировано функциональное состояние кишечной микрофлоры.

Дисбиоз

Кишечная инфекция любой этиологии неизбежно приводит к микробиологическим нарушениям, причем активность энтеропатогенов и воспалительный процесс объединены в своей направленности на изменение структуры и подавление симбионтной микрофлоры, а запуск иммунной защиты хозяина неизбежно изменяет микробный баланс в пользу патогенов и снижает колонизационную резистентность [1, 2]. При использовании культуральных или молекулярных методов диагностики было показано,

что при ОКИ бактериальной этиологии обнаруживается снижение количества бифидобактерий и лактобацилл, других строгих анаэробов, увеличение численности *Enterobacteriaceae* и изменение видового состава анаэробных бактерий, прежде всего *Clostridiaceae*, *Bacteroidetes* [1]. Вирулентные возбудители и выраженная воспалительная реакция, индуцированная ими, значительно сильнее повреждает микрофлору, чем слабо вирулентные или авирулентные [3]. При вирусной диарее также возникает дестабилизация микробиоты, которая носит

опосредованный характер за счет изменения внутренней среды кишечника, причем существенно изменяется видовая структура *Bacteroides* с уменьшением *B. vulgatus*, *B. stercoris* и увеличением *B. fragilis* [4].

Система взаимодействий микробного сообщества сложна, поэтому субсообщества и отдельные таксоны демонстрируют различное, но тем не менее, скоординированное поведение как в различных локусах ЖКТ, так и в процессе развития инфекции. По данным С. Belzer et al., в подвздошной кишке происходят бо-

лее динамичные и разнообразные изменения, чем в толстой, различные виды одного и того же рода могут проявлять различную количественную и временную динамику [5]. Представители семейства *Lactobacillaceae* быстро изменяют свою численность, *Clostridiaceae* – медленно ее восстанавливают. Некоторые таксоны, извлекая выгоду для себя в условиях измененной среды ЖКТ, достигают значительной биомассы, количество других не меняется на протяжении инфекционного процесса [5]. Собственные исследования показали, что исходное состояние кишечной экосистемы оказывает существенное влияние на количественные и структурные нарушения микрофлоры в остром периоде ОКИ, а также сроки и направленность динамики микробиологических показателей в раннем и позднем периодах реконвалесценции [6]. В момент госпитализации у детей, перенесших ОРЗ в течение двух месяцев до ОКИ, обнаруживается преимущественный дефицит лактозопозитивных эшерихий, у часто болеющих – бифидобактерий, у пациентов с хронической гастроэнтерологической патологией (ХГЭП) – лактобацилл и энтерококков. В противовес здоровым в остальном пациентам, ОКИ на фоне ХГЭП и функциональных нарушений ЖКТ способствует прогрессивному углублению микробиологических проблем с длительными (не менее 4–6 недель) сроками восстановления эпителия и формированием диспепсического синдрома или персистирующей диареи [6, 7].

Исследование метаболической функции микрофлоры с определением основных метаболитов кишечной микрофлоры (короткоцепочечных жирных кислот – КЖК) продемонстрировало принципиальные отличия структуры микрофлоры у детей различного возраста на различ-

ных этапах ОКИ. Особенностью детей первого года жизни было формирование в периоде реконвалесценции маслянокислого брожения, что ассоциировалось с высокой частотой бактериологического выделения *Clostridium* и пролонгированным (более месяца) синдромом мальабсорбции углеводов. [6]. И вне зависимости от возраста ребенка воспалительный процесс заканчивался преимущественной продукцией пропионата и изобутирата, что может отражать преимущественный рост *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Eubacterium* [8]. Постинфекционный избыток продукции анаэробами изобутирата был максимальным у детей с функциональной и хронической патологией ЖКТ и обратно коррелировал с восстановлением количества лактобацилл ($R=0,64$; $p<0,001$). Преобладание в структуре микрофлоры строгих анаэробных бактерий препятствовало адекватному восстановлению количества бифидобактерий и лактобацилл [6].

Функциональные кишечные расстройства и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР)

Систематизация результатов множества экспериментальных и клинических исследований подтвердила высокую согласованность эффекта и специфичность причинно-следственной связи ОКИ различной этиологии и синдрома раздраженного кишечника (СРК); умеренной силы взаимосвязи (с эффектом и биологической правдоподобностью большой силы) – с диспепсией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и слабой силы – с функциональным запором и вздутием живота [9]. Математическое моделирование на основании данных мета-анализов показало, что вероятность развития СРК у пациентов, пере-

несших ОКИ, составляет 10%, значительно повышается в группах риска кишечной инфекции и является весомой медико-социальной проблемой [10]. Патопфизиология СРК включает измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность и аномальные взаимодействия мозга-кишечника [9].

Результаты клинических исследований позволяют полагать, что микрофлора играет ключевую роль в патогенезе постинфекционного СРК (ПИ-СРК) [11]. Предикторами развития ПИ-СРК являются женский пол, детский возраст (у детей микробиота менее стабильна), продолжительность инфекции (вероятность увеличивается, по крайней мере в 2 раза, если диарея сохраняется более чем на 1 неделю), потребность антибактериального лечения, лихорадка, выраженная местная воспалительная реакция [9, 12].

Состав просветных и мукозо-ассоциированных видов кишечных бактерий у пациентов с ПИ-СРК отличается [13, 14]. Отмечается снижение количества пристеночных бифидобактерий, увеличение – клостридий и бактероидов при СРК с диареей [11]. Другие авторы продемонстрировали более высокий уровень *Veillonella* и *Lactobacillus* у пациентов с СРК, а также более значительные уровни уксусной, пропионовой кислот и общего уровня КЖК по сравнению с контролем, что отражает суммарную активацию кишечных бактерий [15]. Имеются сообщения о значительном преобладании у пациентов с СРК нескольких членов *Bacteroidetes*, тогда как у здоровых регистрировались высокие концентрации некультивируемых *Clostridia*. [16]. Фекальная микрофлора характеризуется уменьшением количества бифидобактерий и лактобацилл, увеличением количества клостридий, доминирующим уровнем стрептококков и эше-

рихий и менее разнообразным видовым составом по сравнению со здоровыми [13]. Просветная микрофлора может играть значимую роль в развитии метеоризма и вздутия живота при СРК за счет сбраживания углеводов и газа. Чрезмерное растяжение просвета может привести к абдоминальной боли [14]. Выявлена отрицательная взаимосвязь количества бифидобактерий с выраженностью болевого синдрома и кишечного дискомфорта [9]. Но на сегодняшний день не ясно, связаны ли симптомы СРК с нарушением просветной или мукозо-ассоциированной микрофлоры. В целом, несмотря на отличия результатов различных исследований, что может быть обусловлено разными методическими подходами, неоднородностью нарушений или индивидуальными особенностями микрофлоры, большинство авторов, не связывая развитие СРК с обнаружением конкретного вида бактерий, пришли к выводу, что у пациентов с постинфекционными функциональными расстройствами обнаруживается композиционный дисбиоз без конкретного определения.

Патогенетическая связь СРК, абдоминальной боли и СИБР постулируется [17]. СИБР регистрируется у 4–78% пациентов СРК, что может быть обусловлено различными методами и критериями диагностики, которые до настоящего времени остаются неидеальными [17].

Нарушение моторики

В моделях на животных было показано, что ЛПС эшерихий уменьшает частоту и силу сокращений тонкой кишки и влияет на мигрирующий моторный комплекс, тогда как *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium* его стимулируют [18]. Воздействие грамотрицательных бактерий (например, при персистенции энтеропатогенов) может привести к нару-

шению пассажа кишечного содержимого. Кишечная моторика может увеличиваться за счет повышения концентрации КЖК и подкисления кишечного химуса. В противоположность этому, КЖК модулируют высвобождение пептида YY, нейротензина и глюкагон-подобного пептида-1 энтероэндокринными клетками в подвздошной кишке, вызывая снижение моторики проксимального кишечника. Кроме того, чрезмерное образование метана микрофлорой может привести к запорам. Изменения кишечной флоры, как таковые, могут привести к нарушениям моторики и предрасполагают к СРК и его клиническим проявлениям [18].

Воспаление, проницаемость и кишечный барьер

Последние научные данные свидетельствуют о том, что ПИ-СРК может быть результатом воспаления-опосредованного ответа, изменения гуморальной активности слизистой несут ответственность за возникновение симптомов кишечной дисфункции. При ПИ-СРК явного повреждения слизистой не наблюдается, но обнаруживается субклиническое воспаление, тучные клетки, гиперплазия энтерохромаффинных клеток, и Т-лимфоцитов собственной пластинки, что сопровождается повышенной кишечной проницаемостью, может привести к увеличению антигенной нагрузки, дальнейшей активизации иммунной системы с выработкой провоспалительных цитокинов. Такие изменения могут повлиять на нейрогормональный ответ и висцеральную гиперчувствительность. Однако выраженность воспаления и клеточная инфильтрация у детей с ПИ-СРК значительно меньше, чем у пациентов с язвенным колитом даже вне периода обострения [19, 20]. СИБР связан с увеличением бактериальной транслокации через

слизистую оболочку кишечника [21].

Мальабсорбция

Исследования биопсийного материала тонкого кишечника у пациентов с СИБР показали истончение слизистой оболочки, уменьшение поглощающей поверхности и разрушение щеточных приграничных ферментов, что приводит к снижению деградации углеводов и абсорбции [22]. В результате возрастает осмотическая нагрузка, формируется или поддерживается диарея. Формированию мальабсорбции углеводов способствует функциональный дефицит микробиоты, а избыточное образование метаболитов кишечных бактерий – бутирата, ацетата, пропионата повышает осмолярность кишечного химуса, что поддерживает диарею [6, 21]. Нарушения пищеварения белков и конъюгации жирных кислот вызывают дефицит липидов, белков, В12, тиамина, фолиевой кислоты, жирорастворимых витаминов, может привести к значительной белково-энергетической недостаточности [21].

Расстройства центральной нервной системы

В последнее время был достигнут большой прогресс в понимании двунаправленных взаимодействий центральной нервной системой, кишечной нервной системой и ЖКТ с помощью нейронных, эндокринных, иммунных и гуморальных звеньев. Серия исследований высветила весомую роль микрофлоры во взаимодействии оси «мозг-кишечник». Это позволило объединить дисбиоз с расстройствами ЦНС (аутизмом, тревожно-депрессивным поведением) [23].

Приведенный выше список патогенетических процессов, возникающих вследствие постинфекционных нарушений

микрофлоры у детей, далеко не полон. В целом, можно заключить следующим. Исследования последних лет показали, что дисбиоз, являясь неизбежным последствием ОКИ, может разнообразными молекулярными путями повлиять на множество функций организма ребенка, что обязательно следует учитывать при выборе терапии. Действительно, попытки модулировать состав кишечной микробиоты с помощью антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков привели к сокращению продолжительности симптомов ПИ-СРК и СИБР (диареи, запора, мальабсорбции и болевого синдрома). Лучше изучены пробиотические виды *лактобацилл* и *бифидобактерий*, способы введения были разнообразными (йогурты, кисломолочные напитки, порошки, капсулы) и дозы пробиотических штаммов колебались в пределах 10^6 – 10^{10} КОЕ. *L. plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *S. thermophilus*, *E. faecium* продемонстрировали эффективность у пациентов с СРК [6, 7, 9, 22].

Таким образом, пробиотики являются хорошими кандидатами для управления симптомами СРК и, вероятно, других функциональных расстройств, особенно, когда безопасность лечения имеет первостепенное значение. Доказательства клинических испытаний и систематических обзоров в основном поддерживают использование конкретных штаммов пробиотиков при функциональных нарушениях ЖКТ. Вместе с тем у пациентов различного возраста и различным характером микробиологических проблем следует использовать различные пробиотики для их решения. Принципиальное значение имеет раннее назначение, учет возрастного состава микрофлоры, высокая антагонистическая активность и антибиотикорезистентность, до-

казанные клинические эффекты штаммов в составе пробиотика (высокий заместительный и/или иммунотропный эффект). Таким требованиям отвечает линейка пробиотиков Бифиформ®, предназначенных для детей всех возрастных групп и взрослых:

- **Бифиформ® Беби** суспензия (для детей первого года жизни, одна доза содержит *Bifidobacterium lactis* BB-12-10⁸ КОЕ; *Streptococcus thermophilus* TH 4-10⁷ КОЕ);
- **Бифиформ® Малыш** порошки для детей старше года и жевательные таблетки для детей старше двух лет (*Lactobacillus rhamnosus* GG-10⁹ КОЕ; *Bifidobacterium lactis* BB-12-10⁹ КОЕ; Витамин В1 – 0,40 мг; Витамин В6 – 0,50 мг; пребиотик – фруктоолигосахарид);
- и **Бифиформ® капсулы** для детей старше двух лет и взрослых (*Bifidobacterium longum* 10⁷ КОЕ; *Enterococcus faecium* 10⁷ КОЕ; пребиотическая питательная среда).

Нами была изучена эффективность капсул Бифиформ® в остром периоде ОКИ у детей старше двух лет, госпитализированных в инфекционный стационар и имевших функциональную или хроническую патологию ЖКТ.

В результате проведенных исследований было установлено, что в группах пациентов, получавших Бифиформ® (в сравнении с лечившимися Ациполом), средняя продолжительность диарейного синдрома была короче, как при водянистой, так и при инвазивной ОКИ. Причем использование Бифиформа® при инвазивной ОКИ повышало эффективность 10-дневного курса терапии на 17,4% (100% против 82,6% соответственно; 95% доверительный интервал от 3 до 36%, $p < 0,05$). Однако преимуществ вирусологической или бактериологической

санации от возбудителей ОКИ получено не было.

Клиническая эффективность Бифиформа® сопровождалась более быстрыми темпами восстановления кишечного эпителия (воспалительный белок обнаруживался реже, как при водянистой, так и при инвазивной ОКИ $p < 0,05$), ликвидации копроцитологических параметров воспалительной реакции (при инвазивной ОКИ) и броидильного процесса (при водянистой ОКИ). И вне зависимости от типа диареи у получавших Бифиформ® (в отличие от групп лечения Ациполом) обнаружены достоверно значимое увеличение количества лактобацилл и *E. faecium* (в составе фекальной микрофлоры) и отсутствие прироста концентрации изобутирата в фекалиях, что является признаком антагонистической активности пробиотических штаммов в составе препарата в отношении строгих анаэробов с протеолитической активностью.

Таким образом, проведенное исследование косвенно подтвердило выдвинутое нами положение, что в развитии и поддержании патологического процесса в кишечнике помимо возбудителей ОКИ участвуют строгие анаэробные бактерии, обладающие способностью к протеолитической ферментации. Особенно важно учитывать этот факт у пациентов с патологией ЖКТ, так как у них высока вероятность развития персистирующей диареи или диспепсического синдрома в периоде поздней реконвалесценции, что ассоциируется с высокой функциональной активностью вышеуказанных групп бактерий [6, 7]. Назначение пробиотика Бифиформ®, клиническая эффективность которого сопровождалась приростом количества лактобацилл и энтерококков, способствовало снижению активности анаэробных бактерий и параллельному восстановлению внутренней среды ЖКТ, что невозможно без адекватной иммунокоррекции. ■

Список литературы

1. Sekirov I., Finlay B.B. The role of the intestinal microbiota in enteric infection. *J Physiol.* 2009; 587 (17): 4159–67.
2. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2010; 90 (3): 859–904.
3. Barman M., Unold D., Shifley K., Amir E., Hung K., Bos N., Salzman N. Enteric salmonellosis disrupts the microbial ecology of the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun.* 2008 Mar; 76 (3): 907–15.
4. Zhang M., Zhang M., Zhang C. et al. Pattern extraction of structural responses of gut microbiota to rotavirus infection via multivariate statistical analysis of clone library data. *FEMS Microbiol Ecol.* 2009; 70 (2): 21–9.
5. Belzer C., Gerber G.K., Roeselers G. et al. Dynamics of the microbiota in response to host infection. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e95534.
6. Мескина Е.Р. Оптимизация тактики применения иммунобиологических препаратов в лечении острых кишечных инфекций у детей. Автореф. дис. ... доктора мед. наук. М., 2013. 48 с.
7. Бочкарева Н.М. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей с отягощенным преморбидным состоянием. Оптимизация терапевтической тактики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с.
8. Monsma D.J. Anaerobic fermentation of mucin and dietary fiber by intestinal bacteria in an in vitro fermentation system. Degree: Ph.D. Degree Year: 1996. *Dissertation Abstracts International.* 1997. T. 57. №6. C. 3665.
9. Deising A., Gutierrez R.L., Porter C.K., Riddle M.S. Postinfectious Functional Gastrointestinal Disorders: A Focus on Epidemiology and Research. *Agendas Gastroenterol Hepatol (NY).* 2013; 9 (3): 145–157.
10. Shah E.D., Riddle M.S., Chang C., Pimentel M. Estimating the Contribution of Acute Gastroenteritis to the Overall Prevalence of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012; 18 (2): 200–204.
11. Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspith B.N. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jan; 24 (1): 31–9.
12. Bhupinder Kaur Sandhu, Siba Prosad Paul. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (20): 6013–6023.
13. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O., Chang Y.H., Packey C.D., Sartor R.B., Ringel Y. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 301 (5): G799–807.
14. Hong S.N., Rhee P.L. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014 Mar 14; 20 (10): 2470–81.
15. Tana C., Umehashi Y., Imaoka A., Handa T., Kanazawa M., Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22 (5): 512–9.
16. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2014; 63: 1737–1745.
17. Miazda A., Osiński M., Cichy W., Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci.* 2015; 60 (1): 118–124.
18. Ghoshal U.C., Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (10): 2482–91.
19. Bashashati M., Rezaei N., Andrews C.N., et al. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? *Cytokine.* 2012; 57: 201–209.
20. Barbara G., Cremon C., Carini G., et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011; 17: 349–359.
21. Donowitz J.R., Petri W.A. Jr. Pediatric small intestine bacterial overgrowth in low-income countries. *Trends Mol Med.* 2015. 21 (1): 6–15.
22. Фадеева Н.А., Ручкина В., Парфенов А.И., Щербаков П.Л. Синдром бактериального роста в тонкой кишке в качестве причины дефицита лактазы. *Тер. Арх.* 2015; 87 (2): 20–3.
23. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C., The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203–209.

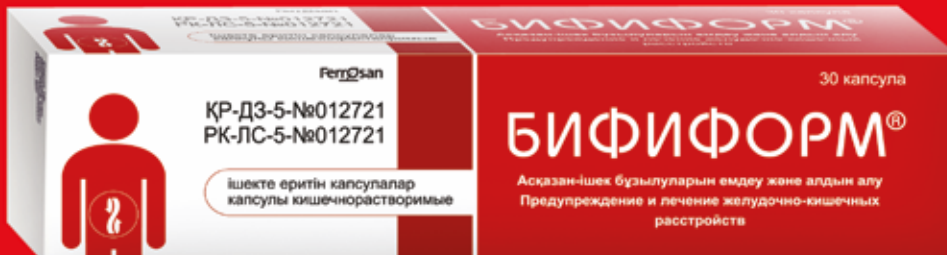
19.03.2014 ж. ҚР-ДЗ-5-№012721 / РК- ЛС-5- №012721 от 19.03.2014 г.

БИФИФОРМ®

ДИСБАКТЕРИОЗ КЕЗІНДЕ КӨМЕКТЕСЕДІ / ПОМОГАЕТ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ



ТОО "Интерфармасытикал", г. Каскелең, ул. Божина д.58, тел.: 8 727 260 94 71
Лицензия №09660000333ДВ, вид. Управлением здравоохранения Астана Алматинской области
07.09.2005 г.



**Ішек микрофлорасын қалыпқа келтіру үшін емдеу курсы 10-21 күн.
Қолдануға болмайтын жағдайлар - 2 жасқа дейінгі балаларға**

**Для нормализации микрофлоры кишечника курс лечения 10-21 день.
Противопоказания - детям до 2 лет**

Жағымсыз әсерлері
Ұсынылған дозаларда қолданғанда анықталған жоқ,
Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецептісіз

Побочные действия
При применении в рекомендуемых дозах не выявлены.
Условия отпуска из аптек
Без рецепта

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА НУСҚАУЛЫҚПЕН ТАНЫСЫП ШЫҒЫП, МАМАНМЕН КЕҢЕСУ ҚАЖЕТ, ҚАРСЫ КӨРСЕТІЛІМДЕРІ БАР
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

КАЗ-БИФСАР-САР-03-0814-01

1.10.2014 № КЗ74VBV00000499 - руссаптама
Разрешение № КЗ74VBV00000499 от 1.10.2014

О влиянии гимекромона на моторную функцию билиарного тракта у больных с постхолецистэктомическим синдромом



Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., Мысенкова Е.Е., Самарцев К.Н.
МНТО «Гранит», г. Москва

Среди больных, перенесших холецистэктомию, лица молодого и среднего возраста составляют около 70%. Последствия холецистэктомии в виде многочисленных патологических синдромов (функциональных и органических) выявляются в среднем у 30% оперированных.

Среди больных, перенесших холецистэктомию, лица молодого и среднего возраста составляют около 70%. Последствия холецистэктомии в виде многочисленных патологических синдромов (функциональных и органических) выявляются в среднем у 30% оперированных. Этим определяется клиническая значимость проблемы постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), патогенез которого во многих случаях сложен, а клинические проявления весьма многообразны, что значительно затрудняет лечение [3, 5, 6, 10]. В развитии ПХЭС важную роль играет поражение печени, имеющей тесные анатомо-функциональные связи с желчным пузырем [1, 2]. Римский консенсус II (1999) по функциональным расстройствам органов пищеварения предлагает рассма-

тривать ПХЭС как сугубо функциональный синдром и дает ему следующее определение: «ПХЭС характеризуется дисфункцией сфинктера Одди, обусловленной нарушениями его сократительной функции, затрудняющими нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий» [9]. Я.С. Циммерман и соавторы (1992, 2000) считают, что функциональные расстройства, возникающие после холецистэктомии, не ограничиваются дисфункцией сфинктера Одди, но включают и ряд других функциональных расстройств, прежде всего функциональную форму синдрома хронической дуоденальной непроходимости или дуоденального стаза [7, 8].

Проблема вопроса современного лечения больных, перенес-

ших холецистэктомию, и симптомов постхолецистэктомического синдрома остается окончательно нерешенной и продолжает привлекать внимание широкого круга практических врачей и научной общественности во всем мире.

Мы в своей работе основной упор сделали на определяющую роль нарушений желчеобразования и желчевыделения печени в сложном механизме формирования патологической цепи у больных с постхолецистэктомическим синдромом.

Поэтому найти рациональный подход к лечению патологии печени и желчевыводящих путей без глубокого изучения процессов желчеобразования и желчевыделения при различных заболеваниях представляет определенные трудности. Фармакотерапия при дисфункции сфинктера Одди тре-

бует дифференцированного подхода. В связи с этим назначение миотропных спазмолитиков целесообразно и патогенетически оправдано.

В данной работе мы приводим собственный опыт наблюдения за больными с постхолецистэктомическим синдромом на фоне применения миотропного спазмолитика – Одестона.

С целью изучения влияния Одестона на моторную функцию гепатобилиарного тракта, в плане коррекции этих нарушений, мы пролечили 11 больных с ПХЭС и изучили моторно-эвакуационную функцию билиарного тракта в ходе этапного хромотического дуоденального зондирования (ЭХДЗ) до и после проведенного лечения.

Верификация диагноза проводилась на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, данных ЭХДЗ с последующим лабораторным физико-химическим исследованием полученной желчи, которое позволило графически регистрировать желчеотделение, проводить биохимическое исследование всех полученных порций желчи как по концентрации, так и по количественному соотношению ее компонентов, выделившихся в двенадцатиперстную кишку за час после введения раздражителя [4].

Контрольную группу составили 50 практически здоровых субъектов в возрасте от 19 до 21 года.

Математическую обработку результатов исследования проводили стандартными методами вариационной статистики. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Классические порции желчи нами получены в 100% случаев. При анализе этапов ЭХДЗ мы обнаружили у большей части больных гиперсекреторный тип желчеотделения. Так, повышение объема базальной секреции на I этапе выявлено у 8 больных (73%), снижение – у 2 больных (18%). Гиперсекреторный тип желчеотделения на V этапе обнаружен нами у 4 больных (36%), гипосекреторный у 5 больных (46%) и нормосекреторный тип у 2 больных (18%).

При анализе II этапа гипотонус сфинктера Одди выявлен у 8 больных (73%), гипертонус у 2 больных (18%) и у 1 больного (9%) тонус был в пределах нормы. В связи с отсутствием желчного пузыря желчь скапливается в желчных протоках, поэтому увеличение объема III этапа мы выявили у 8 больных (73%).

При статистической обработке этапов ЭХДЗ у больных, перенесших холецистэктомию, выявлено достоверное увеличение объема и некоторое уменьшение времени I этапа, уменьшение времени II этапа, увеличение объема и напряжения III этапа и увели-

чение объема, времени и напряжения V этапа.

Кроме этого мы наблюдали увеличение часового объема печеночной желчи (ПЖ) (табл. 1).

Увеличение количества выделяемой желчи после холецистэктомии является компенсаторным и обусловлено ускорением энтерогепатической циркуляции, изменением секреции кислотозависимой фракции желчи (В.А. Максимов, В.И. Матвеев, О.С. Радбиль, 1988; D. Wegner, 1988) [3, 11].

Анализируя полученные данные о состоянии желчеобразовательной и желчевыделительной системы печени и моторной функции билиарного тракта, возникает необходимость диспансерного наблюдения за больными, перенесшими холецистэктомию, и своевременной коррекции нарушенных функций.

Исходя из всего вышесказанного мы сочли целесообразным исследовать моторную функцию желчевыводящих путей и внешнесекреторную функцию печени и на фоне применения Одестона у данной группы больных. Больные принимали Одестон по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды в течение 30 дней. Каких-либо побочных действий и осложнений больные не отмечали.

Изучая состояние моторной функции гепатобилиарного тракта по данным ЭХДЗ на фоне применения Одестона, мы получили следующие результаты: в

Таблица 1. Характеристика этапов по данным ЭХДЗ у больных, перенесших холецистэктомию (M±m)

Этапы	Объем (мл)			Время (мин.)			Напряжение (мл/мин.)		
	Результат	Норма	Достоверность	Результат	Норма	Достоверность	Результат	Норма	Достоверность
I	48,3±7	30±4	P<0,05	21,4±2,8	20±2	P<0,05	2,8±0,6	1,3±0,1	P<0,05
II				3,6±1,2	6±1	P<0,05			
III	6,6±0,7	3±2	P<0,05	3,5±0,3	3±1	P<0,05	1,9±0,2	1,0±0,2	P<0,01
V	70,9±9	34±5	P<0,01	25,5±2,9	24±2	P<0,05	2,7±0,2	1,3±0,1	P<0,001
ПЖ/час	147±7	78±7	P<0,001	60	60		2,7±0,2	1,3±0,1	P<0,001

Таблица 2. Характеристика этапов по данным ЭХДЗ у больных, перенесших холецистэктомию до и после лечения Одестонем ($M \pm m$)

Этапы	Объем (мл)			Время (мин.)			Напряжение (мл/мин.)		
	До лечения	Норма	После лечения	До лечения	Норма	После лечения	До лечения	Норма	После лечения
I	48,3±7	30±4 p>0,05	48,8±6	21,4±2,8	20±2 p>0,05	17,8±1,8	2,8±0,7	1,3±0,1 p>0,05	2,7±0,2
II				3,6±1,2	6±1 p<0,05	5,0±0,4			
III	6,6±0,7	3±2 p>0,05	6,1±0,5	3,5±0,3	3±1 p<0,05	3,7±0,4	1,9±0,2	1,0±0,2 p<0,05	3,0±0,3
V	72,9±9	34±5 p>0,05	75,9±5	25,5±2,9	24±2 p>0,05	27,3±2	2,7±0,2	1,3±0,1 p>0,05	2,8±0,1
ПЖ/час	147±7	78±7 p>0,05	123±6	60	60		2,7±0,2	1,3±0,1 p>0,05	2,8±0,1

процессе воздействия Одестона мы наблюдали увеличение процента нормосекреции, а также некоторое улучшение моторно-тонической функции билиарного тракта. После проведенного курса приема Одестона изучались результаты ЭХДЗ (табл. 2).

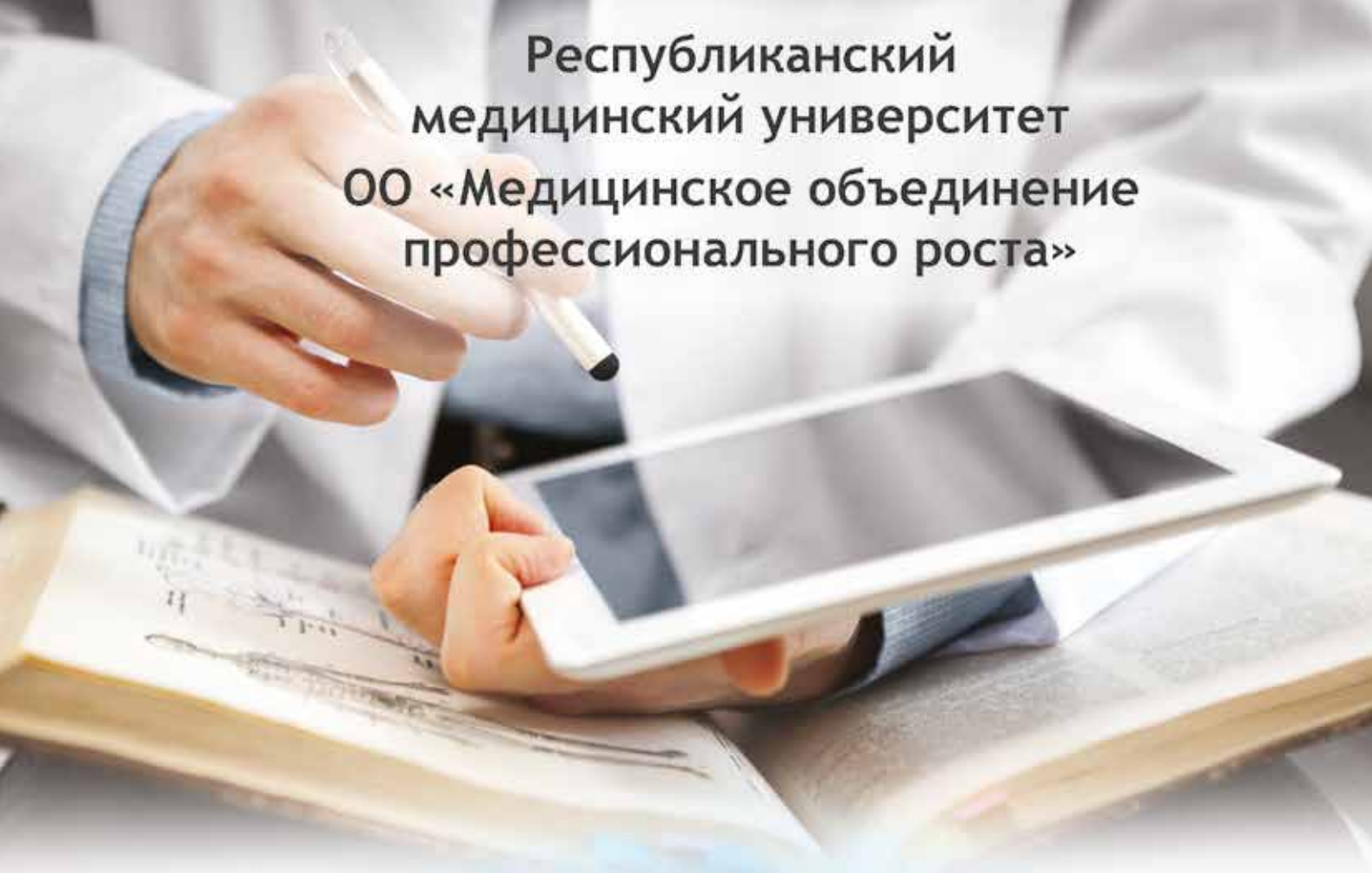
Характеризуя данные таблицы, мы наблюдали увеличение числа случаев нормотонии сфинктеров Одди и Люткиенса у 6 и 5 больных (54% и 45%) по результатам ЭХДЗ ($p < 0,05$). Этап печеночной секреции (V этап ЭХДЗ) после курса Одестона носил гиперсекреторный характер с увеличением объема печеночной желчи у 11 больных (100%), вре-

мени у 7 (63%) и напряжения у 11 (100%) больных.

Таким образом, оценивая полученные в ходе исследования результаты, можно сделать следующие выводы: применение Одестона оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и желчеотделения у больных, перенесших холецистэктомию; за счет своего селективного спазмолитического действия Одестон оказывает существенное влияние на моторную функцию билиарного тракта, нормализуя моторику сфинктеров. Одестон как миотропный спазмолитик может быть эффективно использован

для купирования различных симптомов, связанных с нарушением моторной функции билиарного тракта, двигательной функции кишечника, в том числе болей в животе, метеоризма, запоров и диареи, а также коррекции симптомов билиарной недостаточности, что дает нам полное право его использования в комплексе мер, направленных на снижение литогенных свойств желчи и улучшение ее коллоидной стабильности у больных с постхолецистэктомическим синдромом. ■

По вопросам литературы обращайтесь в редакцию



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Случай гастрита, ассоциированного с *Helicobacter heilmannii*



Потехин П.П., Саралов С.Н., Борисова Е.А., Портнова И.Н.
 ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий», г. Нижний Новгород

В статье представлена клинико-морфологическая характеристика гастрита, ассоциированного с *Helicobacter heilmannii* (*H. heilmannii*), и определены особенности расположения бактерий в различных участках слизистой оболочки антрального отдела желудка. Расположение *H. heilmannii* на удалении от эпителия связано с отсутствием адгезивных свойств, присущих данным бактериям в отличие от *НР*.

Введение

При гастроэнтерологической патологии неизменным условием является исследование на хеликобактериоз, в золотой стандарт входит микроскопическая визуализация бактерий в мазках-отпечатках или срезах слизистой оболочки антрального отдела желудка, и «диагноз *Helicobacter pylori* – ассоциированного гастрита может быть обоснованным только тогда, когда у больного кроме имеющихся характерных эндоскопических и морфологических изменений слизистой оболочки будет обнаружена сама бактерия» [1]. Согласно сводным данным Л.В. Кудрявцевой [2], род *Helicobacter* включает 24 вида, из которых одиннадцать видов хеликобактеров патогенны для человека. К ним относится и *Helicobacter heilmannii* (*H. heilmannii*), по ее же данным встречаемость этого вида на 7926 биопсийных исследованиях составила 0,1%. Во всех случаях обнаружения *H. heilmannii* в желудке больных с диспепсическими жалобами наблюдаются морфологические признаки хронического гастрита [3].

Целью настоящего исследования явилась демонстрация редко диагно-

стируемого гастрита, ассоциированного с *H. heilmannii*.

Материал и методы

Гастробиоптаты фиксировались в 10% забуференном формалине с последующей заливкой в парафин. Серии срезов окрашивались гематоксилином и эозином, альциановым синим и реактивом Шиффа. Микроскопирование осуществлялось при тысячекратном увеличении микроскопа «Nikon eclipse E400».

Результаты исследования

Больная Мария М., 4 года, находилась в клинике Института детской гастроэнтерологии с 10.11.08 по 26.11.08 г., история болезни №2588/592.

Девочка поступила с жалобами на эпизодические боли в животе и послабление стула, сниженный аппетит.

При поступлении масса 15 кг (4 ц. и.), рост 110 см (8 ц. и.).

В мае 2008 г. перенесла бронхит, в октябре 2008 г. – пневмонию.

Проведено обследование: Группа крови АВ (IV) Rh+ (полож.)

Геморрагический комплекс от 12.11. – без патологии.

Таблица. **Общий анализ крови**

дата	СОЭ	Нь	ЭР	ЦП	ЛЕ	П	С	Л	М	Э
12-Nov	5	140	4,4	0,95	9,5		53	39	4	4
21-Nov	5	128	4,3	0,9	7	1	17	64	6	10

Общий анализ мочи – без патологии. Копроскопия от 12.11. св. кор., детрит 5+, лямблии и я/гл. не обнаружены.

Соскоб на энтеробиоз – отриц. Биохимический анализ крови от 13.11. Общий белок 70,0 гл, альбумины 59,9%, альфа 1 глоб.4,5%, альфа 2 глоб. 9,9%, бета 10,8%, гамма 14,9%, АГ коэфф. 1,49. АлАТ-0,056 мкмоль/сек./л. АсАТ – 0,083 мкмоль/сек./л. Тимоловая проба – 5,6 ед. Холестерин 3,85 ммоль/л, щелочная фосфатаза 4,34 мккат/л, ПТИ 98,4%, билирубин общий – 20,8 мкмоль/л, связанный – 0, свободный – 20,8 мкмоль/л. – 05, амилаза – 23,3 г/л ч., сахар – 4,46 мм/л, мочевины – 5,33 мм/л., Са 1,14 ммоль/л (2+), Р 2,2 мм/л, Na 140 ммоль/л, К 4,3 ммоль/л, триглицериды 0,67 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости с функцией желчного пузыря от 20.11.

Перегиб желчного пузыря. Выраженные реактивные изменения поджелудочной железы. Гиперкинетический гипотонический тип сокращения желчного пузыря.

ФГДС 18.11.08 г.

Дистальный дуоденит и еунит без

признаков атрофии слизистой. Гастрит тела желудка эритематозный. Гастрит антральный узловатый. Выполнена биопсия.

При морфологическом исследовании установлена гистологическая картина неактивного поверхностного антрум-гастрита, ассоциированного с *H. heilmannii*, поверхностного дуоденита с лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки ворсинок и межкриптално, скоплением лимфоцитов в толще слизистой оболочки, по типу лимфоидного фолликула.

Суточный кал на жиры, ферменты, кислоты трехкратно: полифекалии, стеатореи воспаления нет.

Сахарная кривая с лактозой 19.11. – норма.

Сахарная кривая с сахарозой – норма.

Саливарный кислотест 20.11.

Гиперацидность, ощелачивающая функция антрального отдела желудка нарушена натошак.

Кровь, моча, слюна методом ПЦР ДНК ЦМВ отриц. 24.11.

Амилаза мочи 15,3 гчл.

Диагноз: хронический энтерит смешанной этиологии (инфекционно-аллергический), фаза неполной клинико-лабораторной ремиссии, легкое рецидивирующее течение. Хронический гастродуоденит ассоциированный с *H. heilmannii*, фаза стихания обострения, с повышенной секрецией.

Дискинезия желчного пузыря по смешанному типу.

Проведено лечение: диета, отвар ромашки, маалокс, мезим-форте, хофитол, элькар, вит. А и Е. Эрадикация в течение 7 дней: Де-Нол 60 мг 2 раза,

трихопол – т. 2 раза после еды, флемоксин 250 мг 2 раза.

После проведения лечения боли в животе перестали беспокоить, улучшился аппетит, стул – стойко оформленный. Выписывается в удовлетворительном состоянии под наблюдением участкового педиатра с соответствующими рекомендациями.

Обсуждение результатов

H. heilmannii располагаются в наложениях слизи на некотором расстоянии от поверхности эпителия (рис. 1). Большие размеры бактерий и отсутствие адгезивных свойств отличают их от *Helicobacter pylori* (HP). На рис. 2 для наглядности отличительных морфологических признаков и локализации представлен микропрепарат другого пациента, где бактерия располагается непосредственно на апикальной мембране эпителиоцита, что типично для HP. При расположении в просвете желудочных ямочек *H. heilmannii* концентрируются в слизи центрально (рис. 3). В связи с подобным удаленным расположением от поверхностно-ямочного эпителия *H. heilmannii* принято считать, что их присутствие в клиническом отношении «менее обременительно для больных» [3] по сравнению с наличием HP. Несмотря на сильную степень обсемененности, как это имеет место быть в данном случае, определяется только круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка.

Присутствие HP приводит к высокой актив-

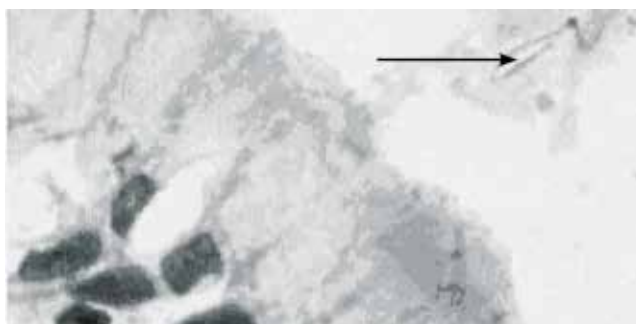


Рисунок 1. *H. heilmannii* в слизи на удалении от эпителия (помечено стрелкой). Больная Мария М. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10 \times 100$

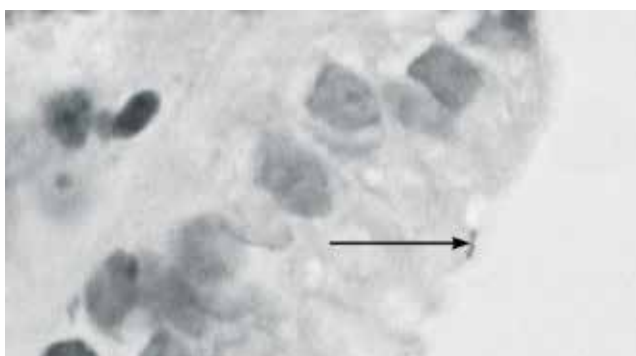


Рисунок 2. HP (помечено стрелкой) адгезированный на апикальной мембране эпителиоцита. Больной Павел Б., история болезни №2838. Окраска по методу Гимзы. Ув. $\times 10 \times 100$



Рисунок 3. *H. heilmannii* в просвете желудочных ямочек. Больная Мария М. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10 \times 100$

ности гастрита, что проявляется интраэпителиальным расположением лейкоцитов и их нахождением в инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки [4]. Адгезия HP с эпителием является ткане- и видоспецифичной, происходит полимеризация актина мембран эпителия с образованием «пьедестала прилипания» [5], что и обуславливает непосредственное повреждение клеток цитотоксинами.

Таким образом, редкое обнаружение *H. heilmannii* обусловлено в том числе и более легкой смываемостью их из-за низкой адгезивной способности в процессе приготовления препарата. Их присутствие в гистологических срезах легко диагностируется при окраске гематоксилином и эозином, и в применении других методов идентификации нет необходимости. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский альманах», №1 (6), 3/2009, стр. 79–80.

Клинико–экономическая эффективность различных схем антихеликобактерной терапии



Маев И.В.¹, Самсонов А.А.¹, Гречушников В.Б.², Андреев Д.Н.¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

² Центральная клиническая больница ОАО «РЖД» №6, г. Москва

В статье представлены результаты оценки клинико–экономической эффективности современных схем лечения пациентов с *H. pylori*–ассоциированными патологиями. Показано, что использование классической тройной антихеликобактерной терапии сопровождается низкой эрадикационной эффективностью. Включение препарата висмута повышает клинико–экономическую эффективность эрадикационной терапии.

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита/дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также некардиального рака желудка [1]. Уже несколько десятилетий стандартными протоколами лечения инфекции *H. pylori* являются схемы эрадикационной терапии, включающие в себя фиксированные комбинации нескольких антибиотиков, таких как кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и тетрациклин в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП) [1, 2]. При этом, несмотря на почти четвертьвековой период, связанный с применением антихеликобактерной терапии в практической медицине, аспекты лечения инфекции продолжают активно изучаться. Во многом

это определено отсутствием идеальной схемы антихеликобактерной терапии, позволяющей обеспечить стабильно максимальный успех элиминации микроорганизма у всех больных, что определено вариативной эффективностью компонентов антихеликобактерной терапии у каждого больного (полиморфизмы генов *CYP2C19*, *MDR1*, *IL1β*) [3, 4]. В свою очередь существующие широко применяемые схемы антихеликобактерной терапии характеризуются нестабильностью результатов и тенденцией к снижению эффективности, коррелируя с ростом антибиотикорезистентности микроорганизма [5].

Как известно, клиническая ценность каждого лекарственного препарата определяется его эффективностью, переносимостью и безопасностью. Анализ экономической эффективности препарата

в здравоохранении является необходимым звеном в оценке функционирования системы здравоохранения в целом, отдельных ее подразделений и структур, а также экономическим обоснованием мероприятий по охране здоровья населения [6, 7]. В связи с появлением на фармацевтическом рынке большого количества препаратов у медицинских работников появилась возможность выбора оптимальной терапии с точки зрения фармакоэкономической оценки. Наиболее простым методом является расчет стоимости применения одной или нескольких медицинских технологий (или лекарственных средств) и их прямое сравнение.

Цель работы – изучение клинико–экономической эффективности применения современных схем эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Таблица 1. Расчет стоимости одной таблетки (капсулы) лекарственных препаратов, используемых в схемах антихеликобактерной терапии

Наименование препарата	Средняя стоимость в рублях на 2013 г.	Содержание препарата в одной таблетке, мг	Количество таблеток (капсул) в упаковке	Стоимость одной таблетки в рублях
Рабепразол	1514	20 мг	14	108,1
Омез	191,2	20 мг	30	6,37
Эзомепразол	1250	20 мг	14	89,2
Де-Нол	590,6	120 мг	56	10,5
Кладид	831	500 мг	14	59,3
Амоксициллин	100	500 м	16	6,25
Трихопол	74,3	250 мг	20	3,71

Таблица 2. Расчет стоимости используемых схем антихеликобактерной терапии

Схема антихеликобактерной терапии	Длительность приема, дни	Средняя стоимость одного дня лечения, руб.	Суммарная стоимость лечения, руб.
ОАК (группа сравнения)	не менее 10	143,64	1438,4
РДМА	не менее 10	177,44	1774,4
РДКА	не менее 10	281,2	2812
ЭДКА	не менее 10	351,5	3515

Примечание: О – Омез, А – Амоксициллин, К – Кладид, Д – Де-Нол, Р – Рабепразол, М – Метронидазол, Э – Эзомепразол.

Материалы и методы

В рамках анализа ставилась задача выбора варианта эрадикационной схемы с наименьшим коэффициентом затратной эффективности (Cost-Effectiveness coefficient) – по сути, удельной стоимости в расчете на единицу эффекта. Коэффициент затратной эффективности ($K_{\text{эф}}$) нами рассчитывался для всех изучаемых схем лечения [8]. При расчете прямых затрат на лечение учитывали стоимость лекарственных средств, поскольку очевидно, что в условиях российского здравоохранения именно разница в цене лекарств обусловит различия в общей стоимости лечения. Перед собой мы поставили две основные цели: уничтожение *H. pylori* и заживление эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

В исследование были включены 154 ИТТ и 152 РР пациентов: 29 больных с язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки, 2 – с язвенной болезнью желудка, 90 –

с эрозивным гастритом и 31 пациент с неатрофическим гастритом. Все пациенты, получившие различные схемы антихеликобактерной терапии проходили лечение в амбулаторных условиях. Расчет стоимости лечения проводился только с учетом прямых затрат на медикаментозное обеспечение. Прежде чем приступить к проведению анализа, нами был проведен расчет стоимости одной таблетки (капсулы) лекарственного препарата, входящего в схему антихеликобактерной терапии (табл. 1).

Следующим этапом нашего анализа проведен расчет эффективности каждой схемы антихеликобактерной терапии (табл. 2). Критерием эффективности выбрана частота эрадикации *H. pylori* при различных подходах к терапии заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (табл. 3).

Результаты

Согласно результатам нашей работы, наименее эффективной схемой по частоте наступления эра-

дикации оказалась классическая тройная схема лечения (ОАК) – 71,8%, что может быть связано с ростом резистентности пилорического хеликобактера к кларитромицину¹. Вместе с тем использование препарата висмута в качестве четвертого компонента позволяет повысить эффективность эрадикации до допустимого уровня в 80%, по видимому, за счет эффекта висмута на преодоление резистентности хеликобактера к кларитромицину и метронидазолу.

Рассчитывая коэффициент затратной эффективности, мы провели фармакоэкономическое исследование методом «затраты – эффективность» для 4 схем антихеликобактерной терапии. Определение коэффициента затратной эффективности проводилось отношением стоимости к эффективности. $K_{\text{эф}} = \text{Cost}/\text{Eff}$, где

¹ Следует иметь в виду, что согласно Международным Маастрихтским консенсусам назначение схемы лечения с процентом эрадикации менее 80% нецелесообразно.

Cost – средние суммарные затраты, **Eff** – эффективность % (рис. 1).

Чем меньше коэффициент затратной эффективности, тем меньшую стоимость надо заплатить за единицу эффекта и тем меньше величина угла, образованного отрезком, соединяющим точку, соответствующую эрадикационной терапии диаграмме, с началом координат, и осью эффективности.

Проведенный фармакоэкономический анализ по этому параметру показал, что схема лечения РДМА – 10 дней была экономически более рентабельной по сравнению с другими схемами, так как имела меньший коэффициент затратной эффективности – 21,5. При этом следует принять во внимание, что использование препарата висмута позволяет, по-видимому, преодолеть резистентность пилорического хеликобактера к метронидазолу. Использование же метронидазола в тройных схемах эрадикации без препаратов висмута недопустимо из-за высокой резистентности хеликобактера к данному компоненту эрадикационной терапии в нашей стране.

Расчет общей стоимости и экономической эффективности схем лечения, представлен в таблице 4.

Наиболее дорогой схемой лечения оказалась схема ЭДКА-10 с наиболее затратной эффективностью и составила – 36,9. Рассматривая все схемы, применяемые в наших исследованиях, хотелось бы отметить, что наиболее эффективной с наименьшим коэффициентом затратной эффективности (K_{eff}) является схема РДКА-10 (рис. 2).

В случае принятия решения о выборе терапии необходимо руководствоваться одним из двух подходов:

- наименьшей стоимостью – выбирается терапия ОАК-10 (20 ед., 438,4 руб.)²;
- наибольшей эффективностью – выбирается терапия РДКА-10 (29 ед., 2812 руб.).

Обычно, при принятии решения о выборе терапии проведение ана-

² Только для регионов с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину

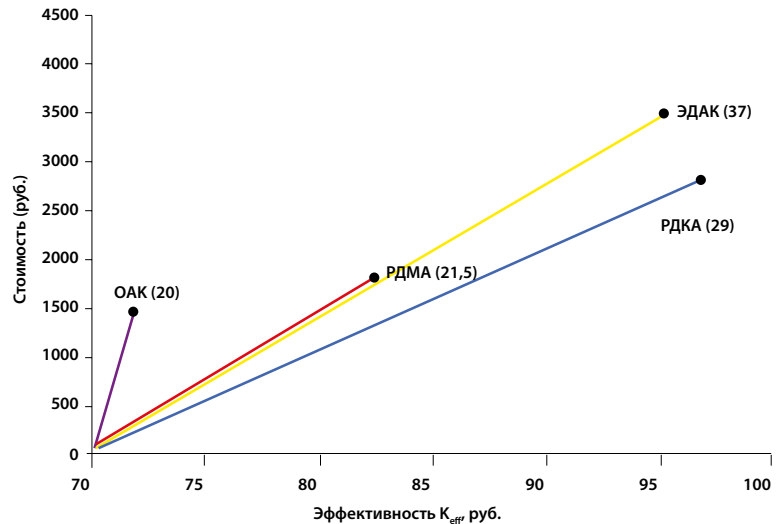


Рисунок 1. Затраты – эффективность применяемых схем

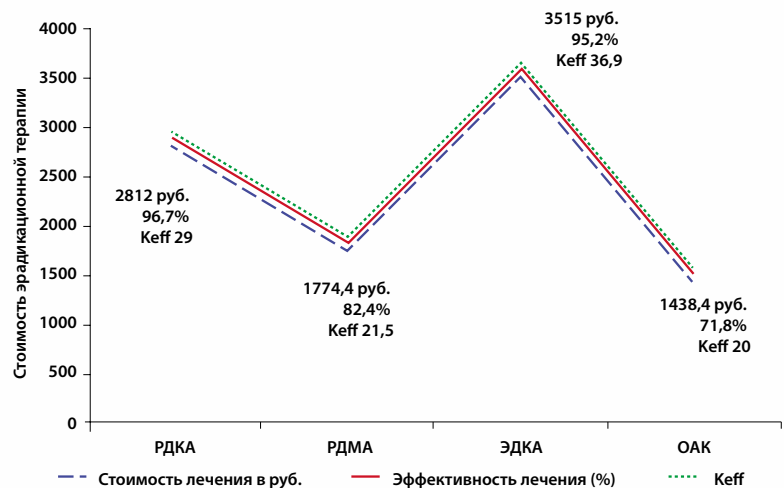


Рисунок 2. Отношение стоимости (руб.) к эффективности эрадикации (%)

лиза стоимость/эффективность целесообразно, если есть возможность и необходимость выбирать между стоимостью терапии и величиной ее эффективности. В некоторых случаях такая возможность может полностью отсутствовать или быть нецелесообразной. Подобная ситуация может сложиться в условиях сильно ограниченного бюджета, что случается очень часто, приводя к тому, что приходится использовать наиболее дешевую терапию, в то же время, как неограниченный бюджет позволяет выбирать лечение с наибольшей эффективностью. Также, сюда можно отнести случаи, когда эффективность терапии не может быть ниже определенного значения (ниже 80% эрадикации), поскольку это может привести к осложнениям, неэффективной эрадикации и в по-

следующем назначении более дорогостоящего лечения.

Проводя последующий анализ стоимости/эффективность, обращает на себя внимание тот факт, что три схемы эрадикации содержат, на наш взгляд, наиболее важный компонент из предлагаемой нами терапии – препарат висмута – Де-Нол. Де-Нол не только уничтожает *H. pylori*, но и восстанавливает нарушенные механизмы репаративной регенерации. Бактерицидное действие Де-Нола предотвращает первичную и вторичную резистентность *H. pylori* к антибиотикам. Бактерий, резистентных к Де-Нолу, не выявлено. Причинами возникновения приобретенной резистентности у *H. pylori* являются – увеличение количества пациентов, принимающих неадекватную антихеликобак-

Де-Нол®

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ



- Обладает бактерицидной активностью к *Helicobacter pylori*
- Оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

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

Де-Нол®

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ

Показания к применению.

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, в том числе ассоциированная с *Helicobacter pylori*;
- хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Helicobacter pylori*;
- синдром раздраженного кишечника, преимущественно с симптомами диареи;
- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Способ применения и дозы.

Внутрь.

Взрослым и детям старше 12-ти лет препарат назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 мин до приема пищи и на ночь или по 2 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до приема пищи.

Детям от 6 до 12 лет с массой тела менее 40 кг препарат назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки, с массой тела более 40 кг - по 1 таблетке 2 раза в сутки за 30 минут до еды. Таблетки необходимо запивать небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения 4-8 недель. В течение следующих 8 недель не следует применять препараты, содержащие висмут.

Для эрадикации *H. pylori* целесообразно применение Де-Нол®-а с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингибиторами протонной помпы, так называемая квадротерапия.

Побочное действие.

Тошнота, рвота. Диарея или запоры.

Аллергические реакции.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, хроническая почечная недостаточность, беременность и период лактации, детский возраст до 6 лет.

Особые указания.

Препарат не следует применять более 8 недель. При применении Де-Нол®-а возможно окрашивание стула в темный цвет. Не рекомендуется во время терапии прием алкоголя.

Условия отпуска из аптек.

Без рецепта.

РК-ЛС-5-№010006 от 15.03.2012г.

Разрешение №4150 от 25.06.2013г. до 15.03.2017г.

Таблица 3. Частота эрадикации по 4-м схемам лечения

Схемы эрадикационной терапии	Общее число пациентов	Число пациентов в контроле	Частота успешной эрадикации, %			
			ИТТ		РР	
			Средняя, %	95% доверительный интервал	Средняя, %	95% доверительный интервал
ОАК (группа сравнения)	32	32	71,8	56,3–87,5	71,8	56,3–87,5
РДМА	19	17	73,7	53,9–93,5	82,4	64,2–100
РДКА	61	61	96,7	92,3–100	96,7	92,3–100
ЭДАК	42	42	95,2	88,8–100	95,2	88,8–100

Примечание: О – Омез, А – Амоксициллин, К – Кладид, Де-Нол, Р – Рабепразол, М – Метронидазол, Э – Эзомепразол.

Таблица 4. Коэффициент затратной эффективности для схем антихеликобактерной терапии

Схема лечения	РДКА	РДМА	ЭДКА	ОАК
Стоимость лечения, руб.	2812	1774,4	3515	1438,4
Эффект лечения, %	96,7	82,4	95,2	71,8
K_{eff}	29	21,5	36,9	20

терную терапию, низкие дозы антибактериальных средств, короткие курсы лечения, неправильная комбинация препаратов в схеме, бесконтрольное использование антибактериальных средств в популяции по другим нозологиям. Основными путями профилактики и преодоления резистентности *H. pylori* являются использование адекватной терапии у больных, которые лечатся впервые «стандартными» схемами. Применение препаратов висмута или более мощных схем лечения у пациентов с резистентными штаммами (квадротерапия), семейная терапия (ликвидация взаимнообмена резистентными штаммами), изменение стратегии лечения *H. pylori*-инфекции с использованием комбинации антибиотиков и антибактериальных препаратов [1]. Конечно, первым логическим шагом в случае неудачной первичной эрадикации было бы определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. В соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского соглашения выбор схемы эрадикационной терапии первой линии должен определяться по уровню резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину

менее 15% может использоваться стандартная трехкомпонентная терапия с кларитромицином [2]. К сожалению, даже в США и других развитых странах это тестирование пока широко не применяют [10, 11]. Если же такая возможность имеется, тестирование на чувствительность, безусловно, следует проводить.

Возможной альтернативой сегодняшнего дня является классическая терапия (ИПП + Амоксициллин + Кларитромицин) плюс препарат висмута, позволяющая модифицировать первую линию лечения, и в последующем отказаться от проведения второй линии лечения [12].

Не менее важным является выбор ИПП, эффективное использование которых (выбор препарата, схема назначения) позволяет предотвратить деградацию антибиотиков в кислой среде желудка. Одновременно, в присутствии Де-Нола и антисекреторных препаратов замедляется всасывание антибиотиков, обеспечивая тем самым их депонирование в желудке и длительный антибактериальный эффект. В нашем случае рабепразол и эзомепразол являются оптимальными ИПП, позволяющими на достаточном уровне оказывать мощное ингибирующее действие на секрецию соляной кис-

лоты. В нашей более ранней работе было показано, что схема эрадикации с рабепразолом оказалась наиболее эффективной и с наименьшим коэффициентом затратной эффективности (K_{eff}) = 29 [13].

Квадротерапию с препаратами висмута на сегодняшний день можно считать наиболее эффективным методом лечения хеликобактерной инфекции, вызванной различными штаммами *H. pylori*, включая и экономический аспект. Пациент должен понять, что хеликобактерная инфекция повреждает слизистую оболочку желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Эрадикация инфекции с использованием Де-Нола в схемах лечения ведет к заживлению эрозивно-язвенного дефекта и излечению от хеликобактериоза, как правило, за один курс терапии, экономя, таким образом, средства.

В России данная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза [14]. Стоит добавить, что благодаря выраженным цитопротективным и противовоспалительным свойствам висмута

она показана не только при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, но и при хроническом хеликобактерном гастрите, для купирования явлений воспаления и предотвращения прогрессирования атрофии. Висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии, что может служить важнейшей мерой профилактики такого широко распространенного онкологического заболевания, как рак желудка. У пациентов с резистентностью к кларитромицину терапия на основе висмута дает значительно лучшие результаты и поэтому является альтернативной схемой выбора терапии первой линии [12].

Классическая квадротерапия также является альтернативой стан-

дартной тройной терапии на основе ИПП, особенно когда у пациентов есть аллергия к пенициллинам [15].

В развитых странах рецидив *H. pylori* после успешной эрадикации весьма редок, не связан с реинфицированием и не превышает 3% в год [16]. Чаще всего рецидивы связаны с низкой эффективностью эрадикационного лечения. В настоящее время продолжается поиск новых вариантов эрадикационной терапии [2]. Квадротерапия на сегодняшний день считается наиболее эффективным методом лечения хеликобактерной инфекции, вызванной различными штаммами *H. pylori*, способствующей регенерации поврежденных участков слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [17]. К основным преимуществам квадротерапии следует отнести высокий процент эрадикации *H. pylori*

(до 98%) независимо от чувствительности бактерий к антибиотику, а также незначительные побочные действия по сравнению с наблюдаемыми при тройной терапии.

Заключение

Таким образом в современной клинической практике необходимо руководствоваться не только клинической эффективностью режима терапии, но и экономическими аспектами для выбора наиболее оптимального протокола лечения [18, 19]. Использование классической тройной терапии (ОАК) сопровождается низкой эрадикационной эффективностью. При лечении пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями включение препарата висмута (Де-Нол) повышает клинико-экономическую эффективность эрадикационной терапии. ■

Список литературы

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций // Тер. архив. – 2014. - №3. – С.94-99.
3. Маев И.В. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. №6. С. 62–72.
4. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal*. 2014; 30: 134-140.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов // Лечащий врач. – 2014. - №2. – С.34-40.
6. Линденбратен А.Л., Стародубов В.И., Щепин О.П. Методологические основы и механизмы обеспечения качества медицинской помощи. М.: Медицина, 2002. 176 с.
7. Решетников А.В. Экономика здравоохранения: учеб. пособие. М.: Гэотар-Мед, 2004. 272 с.
8. Габуева Л.А. Экономика ЛПУ: экономическая эффективность и бизнес планирование. М.: ГРАНТЪ, 2001. С. 184
9. Кучерявый Ю.А. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам / Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова // Медицинский совет. 2013. №10. С. 11–15.
10. Duck W. Antimicrobial resistance incidence and risk factor among *H. pylori*-infected persons, United States / W. Duck, J. Sobel, G. Pruckler et al. // *Emerg. Infect. Dis*. 2004. 10. P. 1088–1094.
11. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Айвазова Р.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к компонентам эрадикационной терапии и пути ее преодоления // Фарматека. 2015. 2. С. 26-30.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. – 2014. - №4. – С. 73-79.
13. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с ассоциированными с *Helicobacter pylori* заболеваниями //Терапевтический архив. – 2014. - №8. – С.56-61.
14. Хомерики Н.М. Опыт применения четырехкомпонентных лекарственных схем, отличных от стандартной квадротерапии, при лечении хеликобактерной инфекции / Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2001. Т. 11, №2. Прил. 13. С. 103–105.
15. Gisbert J. *Helicobacter pylori* first line therapy and rescue options in patients allergic to penicillin / J. Gisbert, J.I. Gisbert, S. Marcos et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005. 22. P. 1041–1046.
16. Gisbert G. The recurrence of *H. pylori*: incidence and variables influencing it. A critical review // *Am. J. Gastroenterol*. 2005. 100. P. 2083–2099.
17. Gilster J. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells / J. Gilster, K. Bacon, K. Marlink et al. // *Digestive Diseases and Sciences*. 2004. Vol. 49. P. 370–378.
18. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б. Фармакоэкономическая эффективность включения препарата висмута в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека. – 2014. - №12. – С.35-39.
19. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н. Лечение кислотозависимых заболеваний с позиций фармакоэкономики // Фарматека. – 2014. - №12. – С.53-58.



Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной болезни печени



Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т.
ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) ассоциируется с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД-2), ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и инсулинорезистентность, за последние годы стала рассматриваться как новый компонент метаболического синдрома (МС) и служит критерием печеночной манифестацией МС. В обзоре рассматриваются современные взгляды и подходы к диагностике, лечению при НАЖБП и ее опасном проявлении – фиброзе (склерозе), которые могут приводить к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Фиброгенез – широко распространенный и универсальный процесс, представляющий конечный путь хронического воспаления и повреждения различных тканей (в том числе печени, сердечно-сосудистой системы). Хотя механизмы развития НАЖБП остаются неясными, инсулинорезистентность, а также связанная с ожирением вялотекущая воспалительная реакция и повышенное содержание свободных жирных кислот с их липотоксичностью играют ключевую роль в патогенезе данного заболевания наряду с возможными генетическими, пищевыми и внешними (образом жизни пациентов) факторами. Поэтому так важно пациентам с высоким риском развития НАЖБП или с имеющейся патологией печени уделять внимание образу жизни, правильному и рациональному питанию, медленной и постепенной коррекции массы тела. В настоящее время существуют лекарственные препараты, которые способны улучшить функцию печени. Успех терапии НАЖБП будет определяться установлением наиболее значимых патогенетических факторов у конкретного пациента и целенаправленным воздействием на них.

АГ – артериальная гипертония
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
АТ II – ангиотензин II
АФК – активные формы кислорода
ГБС – гепатобилиарная система
ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза
ЖК – желчные кислоты
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОС – окислительный стресс
ОТ – окружность талии
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД-2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЛ – фосфолипиды
ХС – холестерин
ЦПЭ – цепь переноса электронов
ЭЖ – эпикардиальный жир
ЭхоКГ – эхокардиография
FXR – фарнезоидные рецепторы
MGP – мускатный виноград
 α -ФНО – α -фактор некроза опухоли
MWP – фитохимические вина

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) ассоциируется с основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая сахарный диабет 2-го типа (СД-2), ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ) и инсулинорезистентность (ИР), и за последние годы стала рассматриваться как новый компонент метаболического синдрома (МС) [1–3] и служит критерием манифестации МС в виде поражения печени [4].

НАЖБП и ее опасное проявление – фиброз (склероз), могут приводить к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Фиброгенез – широко распространенный и универсальный процесс, представляющий конечный путь хронического воспаления и повреждения различных тканей (в том числе в гепатобилиарной системе – ГБС и сердечно-сосудистой системе). Хотя механизмы НАЖБП остаются неясными, ИР, а также связанная с ожирением вялотекущая воспалительная реакция и повышенное содержание свободных жирных кислот (СЖК) с их липотоксичностью играют ключевую роль в патогенезе данного заболевания наряду с возможными генетическими, пищевыми и внешними (образом жизни пациентов) факторами.

Механизмы формирования фиброза в разных органах сходны.

Возможно, это связано с тем, что фиброз – системный процесс, который в том числе затрагивает и сосудистое русло. Сосудистая система «пронизывает» все органы, и возможно воспаление и фиброз сосудистого русла служат начальным этапом в развитии фиброза любых тканей. Поэтому, вероятнее всего, существуют параллели в развитии фиброза различных органов и тканей (в том числе сосудов, печени и сердца), которые кроются в одинаковых клинических предикторах развития фиброза.

Во-первых, это возраст пациентов. Известно, что фиброз сосудов увеличивается по мере старения человека и более характерен для пожилых людей. Это главная причина повышения жесткости сосудов при АГ. Во-вторых, это повышенный индекс массы тела – ИМТ (а именно абдоминальное ожирение: окружность талии – ОТ>80 у женщин и ОТ>94 у мужчин). Чем больше масса тела, тем выше риск фиброгенеза. Следствием ожирения является развитие таких сочетанных состояний, как ИР и СД, частота развития которых коррелирует с массой тела. С одной стороны, НАЖБП влияет на липидный обмен всего организма (так как печень является центральным органом в обмене холестерина – ХС) и на развитие атеросклероза в частности, что усугубляет течение ССЗ. С другой стороны, ССЗ, про-

грессирующий атеросклероз, в том числе фиброз сосудов печени, могут приводить к ухудшению функционирования ГБС.

Терапевтические подходы к лечению больных с фиброзом ограничены воздействием на этиологические факторы, иммуносупрессивной терапией и/или трансплантацией органов. Поэтому так важна своевременная диагностика начальных клинических проявлений МС еще на доклиническом этапе, когда состояние потенциально обратимо (в том числе фиброз) (рис. 1).

Большинство исследований показывают, что МС связан с 2-кратным увеличением риска развития ССО и 5-кратным повышением риска развития СД-2 [5–7]. Важность НАЖБП как компонента МС признается практически всеми исследователями, что вызывает все больший интерес к изучению данной патологии и связи НАЖБП и ССЗ. Причиной высокой смертности пациентов с МС и множественными сочетанными заболеваниями служит не патология ГБС, а фатальные ССО. НАЖБП является отягчающим фактором течения ССЗ (рис. 2). Например, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и сопровождающий его фиброз, ускоряют и усугубляют патологические процессы, такие как дисфункция эндотелия, атерогенез, тромбообразование (лежащие в основе ССЗ),

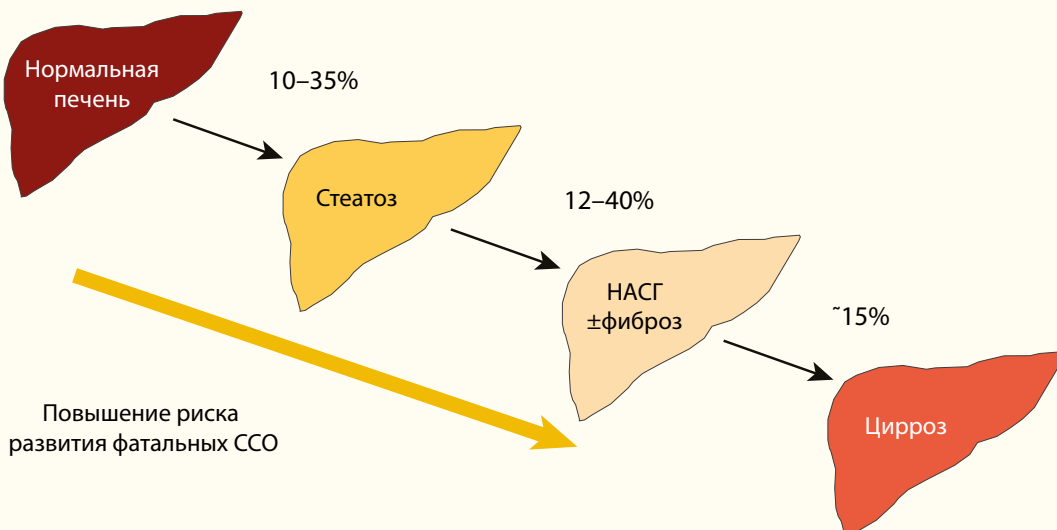


Рисунок 1. Прогрессирование НАЖБП от простого стеатоза печени и НАСГ до выраженного фиброза и цирроза печени. НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.



воспаление и апоптоз β -клеток поджелудочной железы, что усугубляет ИР (рис. 3) [8]. В данной статье рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению НАЖБП.

Диагностика

Диагноз НАЖБП подразумевает наличие 4 критериев.

1. Стеатоз печени по данным методов визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, магнитно-резонансная томография – МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия – МРС, эластометрия и т.д. или гистологического исследования; в настоящее время также ведутся попытки разработать сывороточные маркеры фиброза.
2. Отсутствие анамнеза злоупотребления алкоголем. Диагноз НАЖБП устанавливается по результатам сбора анамнеза и исключения злоупотребления алкоголем, а именно более 21 порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин в течение длительного времени (2-летнего периода до гистологического исследования печени) [9]. Необходимо подробно расспрашивать пациента о количестве употребляемого алкоголя, при необходимости проводить беседу с его близкими родственниками и заполнять анкету-опросник для выявления скрытых форм злоупотребления алкоголем.
3. Исключение конкурирующих этиологических заболеваний, которые могут приводить к развитию стеатоза печени. Например, по разным данным, стеатоз печени выявляется в 30–70% биоптатов печени у пациентов с хроническим гепатитом С.
4. Отсутствие других сопутствующих хронических заболеваний печени (рис. 4). Для постановки диагноза НАЖБП должны быть исключены другие причины поражения печени: 1) вирусные гепати-

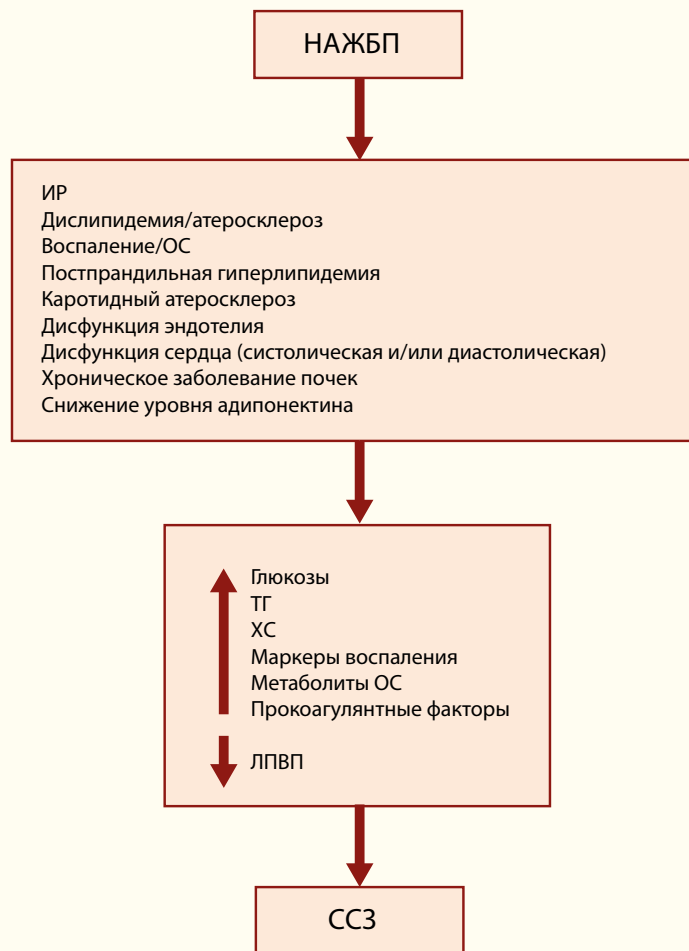


Рисунок 2. Возможные потенциальные механизмы связи НАЖБП и ССЗ. ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

ты В и С (зачастую необходимо исследование развернутого спектра маркеров вирусных гепатитов, исследование методом полимеразной цепной реакции на наличие ДНК или РНК вируса); 2) аутоиммунные заболевания (маркеры аутоиммунных гепатитов); 3) при подозрении исключаются: α_1 -антитрипсиновая недостаточность, болезни накопления (тезауризмозы, например болезнь Вильсона-Коновалова, гемахроматозы, гликогенозы); 4) лекарственные поражения печени (нельзя забывать об использовании «безопасных» биологически-активных добавок, травяных и растительных средств, о которых пациент зачастую забывает рассказать лечащему врачу), а также злокачественные поражения печени; билиарная патология.

В настоящее время к «золотому стандарту» оценки степени фиброза относят инвазивный способ исследования – биопсию, однако этот метод имеет ряд ограничений и используется не у всех пациентов с подозрением на НАЖБП.

Наиболее доступным из неинвазивных методов оценки стеатоза печени служит УЗИ органов брюшной полости. Основными критериями постановки диагноза по данным УЗИ служат увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс <1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен [11]. По данным литературы, чувствительность и специфичность УЗИ печени составляет 60–94 и 88–95%

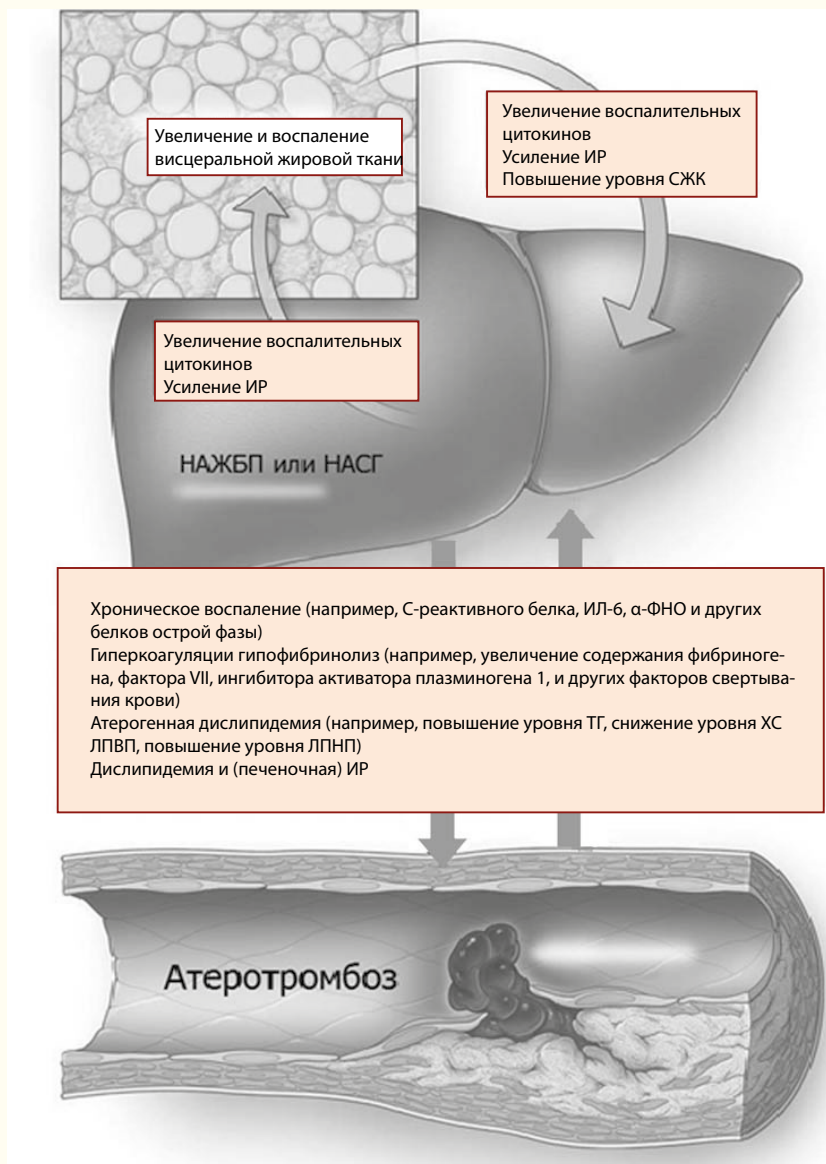


Рисунок 3. Взаимосвязи НАЖБП и ССЗ по данным G. Targher и соавт. [8], с дополнениями. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ИЛ-6 – интерлейкин-6; α-ФНО – фактор некроза опухоли

соответственно [12, 13].

НАЖБП и ее признаки обнаруживаются при УЗИ печени у 20–30% пациентов [14]. Однако данный метод не лишен недостатков: визуальная оценка эхогенности паренхимы зависит от опыта врача ультразвуковой диагностики; при содержании жира менее 30% (при умеренном стеатозе и фиброзе) диагностическая ценность метода заметно снижается [15]; трудности при использовании данного метода для оценки состояния печени в динамике.

Существуют более чувствительные, но в то же время дорогостоя-

щие методы – МРТ, МРС. В одном из исследований по данным МРС распространенность НАЖБП достигала 34%, причем у 79% лиц с обнаруженным указанным методом заболеванием отмечались нормальные уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [16].

В качестве неинвазивных способов оценки фиброза также используют системы ФиброТест и АктиТест, СтеатоТест, эластометрию, рассматривая их в качестве альтернативы биопсии. Кроме того, разработана шкала оценки степени фиброза (NAFLD score)

при НАЖБП, которая базируется на 6 доступных переменных: возраст, ИМТ, наличие или отсутствие гипергликемии натощак или СД, уровень альбумина, тромбоцитов, отношение АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса) и рассчитывается на основании опубликованной формулы (<http://naflds-core.com>) [17]. Авторы Американской ассоциации по изучению заболеваний печени делают заключение в руководстве 2012 г., что при наличии МС и НАЖБП шкала оценки степени фиброза (NAFLD score) может быть использована для выявления пациентов, которые подвержены высокому риску развития стеатогепатита и прогрессирующему фиброзу [17]. Кроме того, ряд авторов предложили использование и других расчетных индексов определения риска НАЖБП.

Индексы для определения риска развития НАЖБП

Индекс НАИР (Hypertension – АГ, ALT – АлАТ >40 ед/л; Insulin Resistance – ИР) ≥2 имеет 80% чувствительность и 89% специфичность для диагностики НАЖБП [18].

Индекс ВААТ (BMI – ИМТ >28 кг/м²; Age – возраст >50 лет; ALT более чем в 2 раза выше верхней границы нормы; повышение уровня ТГ ≤1 имеет 100% отрицательное прогностическое значение для НАЖБП [19].

FLI от 30 до 60 (Fatty – жирный, Liver – печени, Index – индекс) = $(e^{0,953 \log \text{ТГ} + 0,139 \text{ИМТ} + 0,718 \log \gamma\text{-глутамилтранспептидаза} - \text{ГГТ} + 0,053 \text{ОТ} - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \log \text{ТГ} + 0,139 \text{ИМТ} + 0,718 \log \text{ГГТ} + 0,053 \text{ОТ} - 15,745}) \cdot 100$ [20].

В клинической практике в последние годы интерес привлекает не только абдоминальное ожирение как маркер МС и ССО, но и «ожирение» сердца. В этом отношении используют оценку толщины эпикардального жира (ЭЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Измерение ЭЖ – удобный и легкий способ диагностики висцерального и эпикардального ожирения. По данным G. Perseghin [21], слой



ЭЖ толще 5 мм ассоциируется с ИР и увеличением риска развития фатальных ССО. По данным О.М. Драпкиной и соавт. [22], увеличение слоя ЭЖ также ассоциировано с ИР и проявлениями ремоделирования сосудистой стенки, дисфункцией эндотелия, дислипидемией, нарушением диастолической функции левого желудочка.

Это объясняется тем, что ЭЖ – активная продуцирующая гормоны система (экспрессирующая адипокины, хемокины, α -ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, в том числе СЖК, ангиотензина II и т.д.), которая участвует в воспалительных процессах, развитии метаболических нарушений, тромбообразовании и атерогенезе [23, 24]. Поток биологически активных веществ из жировой ткани может усугублять воспалительные процессы в печени, поджелудочной железе, сердце, эндотелии сосудов (см. рис. 3) [8].

Все больший интерес представляют сывороточные маркеры фиброза как наименее травматичные и достаточно динамические показатели для оценки степени тяжести, прогноза и дальнейшего наблюдения и коррекции терапии. Много работ ведется по изучению роли и специфичности действия галектина-3, количество которого повышается в процессе фиброза, в том числе в печени [25].

В то же время исследуются маркеры, снижающие степень фиброза, как потенциальные молекулы для молекулярно-направленной терапии: оксид азота, натрийуретический пептид, брадикинины, простагландины. У пациентов с повышенной активностью этих агентов фиброз будет развиваться в меньшей степени [26].

Лечение

Главными целями лечения больных с МС следует считать снижение массы тела и ее поддержание, достижение хорошего метаболического контроля и оптимального уровня АД, предупреждение острых и отдаленных ССО.

Немедикаментозные мероприятия по снижению массы тела вклю-

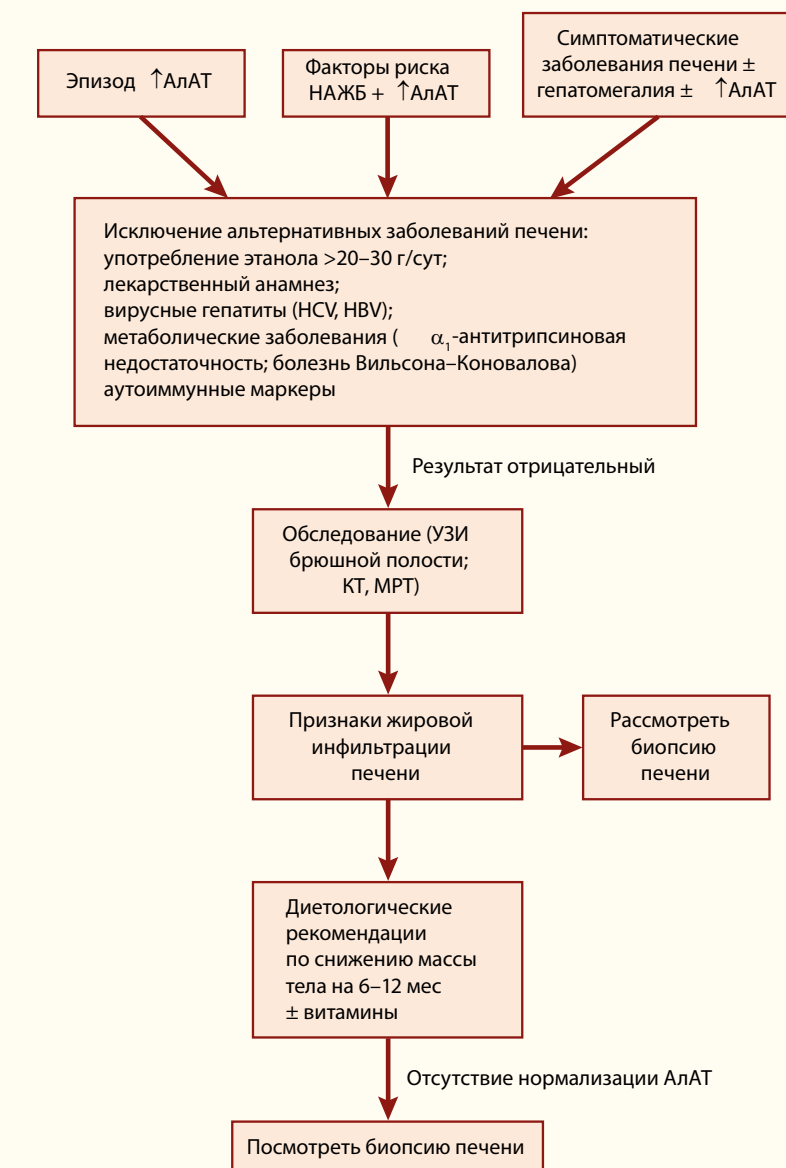
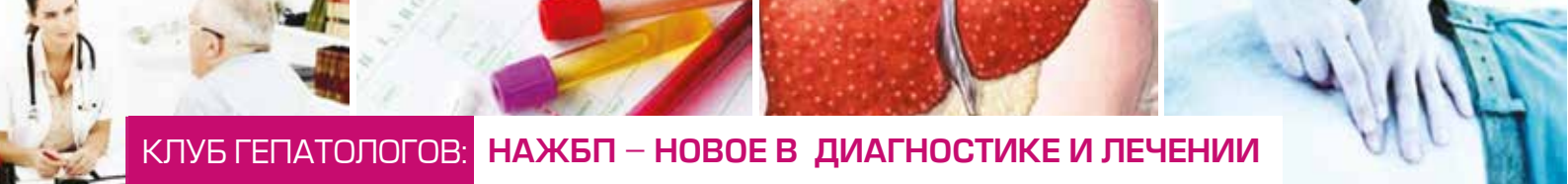


Рисунок 4. Алгоритм диагностического поиска при подозрении на НАЖБП по данным S. Caldwell и соавт. [10]. КТ – компьютерная томография; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В

чают умеренно низкокалорийную диету, обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек (изменение стереотипа питания, отказ от вредных привычек), ведение дневника питания, физические упражнения. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), чтобы уменьшить выраженность стеатоза, необходимо снизить массу тела на 3–5%, а для того, чтобы уменьшить выраженность и некровоспалительных процессов в печени, необходимо снижение

массы тела на 10%. Уровень доказательности данного положения – 1В [27–32].

В настоящее время не существует унифицированной схемы терапии при НАЖБП. В 2012 г. эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) опубликовали практическое руководство по диагностике и лечению больных НАЖБП. В руководстве рассмотрен ряд препаратов с различным уровнем доказательности, которые



можно применять при лечении НАЖБП: метформин, пиоглитазон, статины, витамин Е, урсодезокси-холевая кислота (УДХК), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), бариатрическая хирургия. Подробнее остановимся на каждом из этих препаратов.

Метформин не оказал клинически значимого влияния на улучшение гистологической картины у пациентов с НАСГ, поэтому не может быть рекомендован в качестве монотерапии для специфического лечения пациентам с НАСГ (уровень доказательности 1А) [27].

Пиоглитазон может быть рекомендован пациентам с подтвержденным по данным биопсии НАСГ, однако у большинства пациентов, включенных в исследования, не было СД и долгосрочные исследования по этому препарату не проводились, что затрудняет его применение у всех пациентов с НАЖБП (уровень доказательности 1А) [27].

Витамин Е (как антиоксидантный препарат) может быть использован в дозе 800 ед/сут. при гистологически доказанной НАЖБП/НАСГ у пациентов без СД и может рассматриваться как терапия первого ряда для лечения таких пациентов (1В) [27]. В то же время, по данным ряда исследований, на фоне приема данного препарата у ряда пациентов без предшествующих факторов риска отмечено развитие рака простаты, что настоятельно воздержаться от рекомендации широкого применения витамина Е.

Омега-3 ПНЖК применяются в схемах лечения больных НАЖБ, но их использование ограничено назначением в качестве препаратов первого ряда пациентам с НАЖБП и гипертриглицеридемией. Эффективность препаратов у всех остальных пациентов с НАЖБП/НАСГ не доказана (1В) [27].

Бариатрическая хирургия не противопоказана пациентам с НАЖБП и НАСГ без верифицированного цирроза (уровень доказательности 1А). Однако эффективность бариатрической хирургии

у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП не изучена (1В). Преждевременно рассматривать данный вид лечения как установленный вариант для больных НАСГ (1В) [27].

Статины. Рассмотрена эффективность применения статинов при НАЖБП. Сделано заключение, что статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ (1В). Однако до проведения специально спланированных рандомизированных клинических испытаний с целью определения эффективности статинов с гистологически доказанной НАЖБ они не рекомендуются для специфического лечения НАЖБ (1В) [27].

УДХК. Эффективность монотерапии УДХК при НАСГ не получила однозначных и достоверных подтверждений. Требуются дальнейшие исследования в этой области, так как известно, что у пациентов с МС имеются не только проявления НАЖБП, но и патология желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестероз и камни желчного пузыря. Поэтому комплексная терапия с УДХК для нормализации липидного обмена, улучшения реологических и литолитических свойств желчи многообещающа.

Известно, что желчные кислоты (ЖК) – конечный продукт катаболизма ХС. Существует энтерогепатическая циркуляция ЖК – 95% ЖК обратно всасывается в подвздошной кишке в печень и многократно используется для эмульгирования жиров. Эта циркуляция необходима для поддержания постоянного уровня ХС. Около 5% ЖК выводятся с фекалиями – это основной путь выведения ХС из организма (так как в организме нет ферментов, которые бы расщепляли циклическую структуру ХС). Для восстановления потери ЖК с фекалиями в печени постоянно происходит синтез ЖК из ХС в количестве, эквивалентном выведенным ЖК, таким образом, их содержание остается постоянным.

Функционируя как физиологический детергент, ЖК способствуют перевариванию и всасыванию липофильных пищевых веществ и жирорастворимых витаминов в кишечнике. Кроме того, они способствуют растворению ХС в желчи, препятствуя образованию и осаждению кристаллов ХС, тем самым предотвращая образование камней. В норме состав желчи достаточно постоянен (фосфолипиды – ФЛ, ЖК, билирубин, ХС). ФЛ и ЖК удерживают ХС в мицеллярном состоянии. Любой дисбаланс в сторону повышения уровня ХС, билирубина или снижения содержания ФЛ ЖК может приводить к билиарной дисфункции и желчно-каменной болезни (ЖКБ).

Несмотря на важную роль ЖК, повышение их уровня при нарушении оттока может привести к проявлению их цитотоксических свойств. Известно, что при многих заболеваниях печени (в том числе при НАЖБП) часто нарушается отток ЖК, которые обладают детергентными свойствами и способны повреждать клеточную мембрану. Это приводит к повреждению гепатоцитов, клеток желчных протоков и может активировать апоптоз клеток, нарушить окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов, усугубляя мембранопатию и патологию печени. Для того чтобы избежать повреждения клеток, ЖК функционируют как регуляторы гомеостаза и как сигнальные молекулы, регулирующие свою концентрацию. ЖК осуществляют свой регуляторный эффект, взаимодействуя с фарнезоидными рецепторами – FXR (как лиганды ядерных рецепторов). В печени и кишке транскрипционные события, происходящие при активации FXR желчными кислотами, приводят к усилению их выведения и детоксикации, а также к снижению синтеза и всасывания ЖК в кишечнике [28].

В норме в желчи человека содержится около 1% УДХК от всего количества ЖК. При пероральном приеме УДХК (Урсосан) в суточной дозе 10–15 мг/кг ее содержание



значительно повышается, а концентрация более липофильных (гидрофобных) ЖК снижается. Таким образом, качественно и количественно меняется состав жидкой части желчи в сторону более гидрофильных и менее токсичных ЖК. На этом основано цитопротективное (гепатопротективное) действие УДХК.

Увеличение количества ЖК в печени (в том числе при применении экзогенных препаратов УДХК) приводит к снижению синтеза как ХС, так и более гидрофобных эндогенных ЖК путем ингибирования регуляторных ферментов их синтеза (ГМГ-КоА-редуктазы, 7 α -гидроксилазы).

Кроме того, УДХК дает холеретический эффект, что немало важно при застойных явлениях и нарушенной моторики желчного пузыря (гипомоторные состояния), которые также наблюдаются при НАЖБП и могут способствовать формированию ЖКБ.

Применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг в сут. длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АлАТ, АсАТ, щелочную фосфатазу, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления [29].

В клинической практике врачам часто приходится встречаться с больными НАСГ, с умеренными или высокими уровнями трансаминаз и высоким риском развития ССЗ. Это затрудняет применение статинов с учетом возможного влияния на печень. При уровне трансаминаз, превышающем верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, возможно назначение статинов. У пациентов с НАСГ и повышением данных показателей более чем в 3 раза от верхней границы нормы возможна комбинация препаратов или последовательная терапия, в частности, назначение УДХК, с последующим добавлением в схему лечения статинов после нормализации активности АлАТ и АсАТ. Сочетанное применение статинов и УДХК (урсосан) может

быть рекомендовано в качестве гиполипидемической терапии, а также для улучшения функции печени [30]. При совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статинов при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита [31].

Коррекция углеводного обмена и уровня глюкозы в крови у пациентов с МС – обязательная и индивидуально решаемая задача. Комплексная терапия, направленная на улучшение показателей липидного обмена, снижение воспалительных процессов, не только уменьшит риск развития ССЗ, но и улучшит функциональную активность печени, и возможно, снизит риск прогрессирования фиброза. Что полезно для сердца, то полезно и для печени, и для сосудов.

AASLD опубликованы данные об употреблении алкоголя у пациентов с НАЖБП. Злоупотребление алкоголем является фактором риска развития хронической патологии печени, поэтому больные НАЖБП и НАСГ должны избегать употребления больших доз алкоголя. Однако появившиеся в 2011 г. перекрестные исследования продемонстрировали некоторые положительные влияния малых доз алкоголя (менее одной стандартной порции в сутки) на наличие и тяжесть НАЖБП [32]. По данным рекомендаций AASLD/ACG, больные НАЖБП не должны употреблять большое количество спиртных напитков (1В). В то же время пока рекомендации не дают однозначного ответа на вопрос об употреблении малых доз алкоголя (1В) [27].

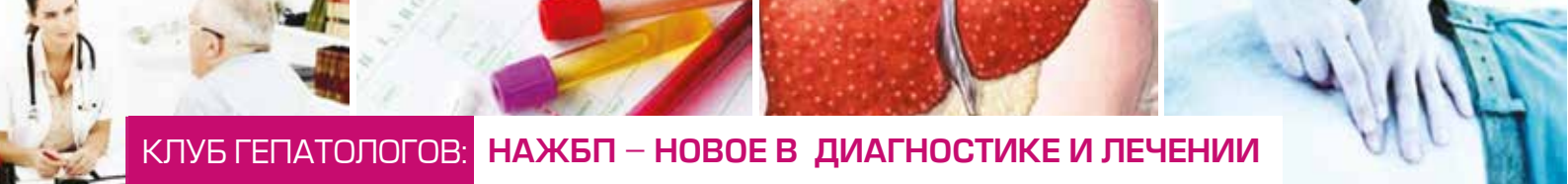
Кроме того, в клинической практике используют и другие препараты, которые не рассматривались AASLD, в том числе фосфолипиды, S-аденозилметионин (активная форма незаменимой аминокислоты метионина), бетаин, пробиотические препараты, а также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), и перспективные препараты для

профилактики и лечения НАЖБП (антагонисты рецепторов СВ₁; мускатный виноград, вино).

S-аденозилметионин и бетаин используются клетками как донор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, входящего в состав мембран клеток и липопротеидов (липопротеидов очень низкой плотности, которые осуществляют транспорт жира из печени в другие ткани); глутатиона, участвующего в обезвреживании ксенобиотиков и активных форм кислорода – АФК; карнитина, необходимого для транспорта СЖК в митохондрии для последующего β -окисления СЖК. С учетом биологических действий необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их эффективности при НАЖБП.

На протяжении последних лет появились препараты, которые, как предполагается, способны замедлять прогрессирование фиброза и развитие осложнений различных хронических заболеваний печени [42]. Например, роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии фиброза печени подтверждена в результате исследований на животных, в ходе которых изучалось воздействие ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину на фиброз, и был продемонстрирован их антифибротический эффект.

АГ у больных НАЖБП служит одним из факторов риска развития ССО и прогрессирования фиброза, поэтому необходимо корректировать и подбирать антигипертензивную терапию исходя из механизмов развития МС. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Учитывая общность патогенетических факторов, приводящих к развитию фиброза сердца и печени у пациентов с МС и с АГ, можно предположить, что ингибиторы АПФ будут полезны не только для сердца, но и для печени [34]. Ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину [35, 36], что делает



их препаратами выбора для лечения АГ у больных СД-2, НАЖБП и МС.

С целью коррекции кишечной микрофлоры, учитывая патогенетические аспекты развития НАСГ, обосновано применение пробиотиков. Данные двух предварительных нерандомизированных исследований свидетельствуют, что пробиотики при НАЖБП/НАСГ хорошо переносятся, улучшают стандартные показатели функции печени и снижают уровень маркеров перекисного окисления липидов [37, 38]. Однако систематический Кокрановский обзор, опубликованный в 2007 г., не выявил ни одного рандомизированного клинического исследования в этой области [39]. В связи с этим требуется дальнейшее изучение эффективности пробиотиков в лечении пациентов с НАЖБП.

Перспективы лечения больных НАЖБП и как следствие терапия, направленная на профилактику фиброза. В головном мозге имеется 2 типа канобиноидных рецептора – CB_1 и CB_2 . Роль сигнализации рецепторов CB_2 при ожирении подтверждена на животных моделях, которые оказались более гибкими и устойчивыми к диете, которая вызывает ожирение [49]. Повышенные уровни эндоканобиноида обнаружены у тучных мышей и коррелировали с повышением содержания висцерального жира. Следовательно, фармакологические антагонисты рецепторов CB_2 наподобие римо-набанта – эффективные средства для снижения потребления пищи, потери массы тела; кроме того, выявлены благоприятные метаболические эффекты, включая снижение уровня лептина, инсулина, СЖК и ХС, а также степени ИР [41–43].

Исследования показали, что антагонисты рецепторов CB_2 служат важной терапевтической мишенью, благодаря своему благоприятному воздействию на липидный обмен, а также в связи с их антифибротическими свойствами. К сожалению, антагонист рецеп-

торов CB_2 римонабант, первоначально одобренный для лечения пациентов с избыточной массой тела и связанных с ней ССО, снят с производства, потому что у него обнаружены побочные эффекты; вследствие проникновения в головной мозг он повышал уровень тревожности. Однако эффективность периферических антагонистов рецепторов CB_2 с ограниченным проникновением через гематоэнцефалический барьер в настоящее время проверена в доклинических исследованиях на моделях с НАЖБП. Данный препарат продемонстрировал положительное влияние на фиброз, при этом у него не выявлены неблагоприятные эффекты. Кроме того, в настоящее время рецепторы CB_2 также считаются перспективной противовоспалительной и антифибротической мишенью, хотя клинических данных для агонистов рецепторов CB_2 еще не получено. Обзор данных об агонистах рецепторов CB_2 опубликован в 2013 г. [43].

Мускатный виноград (*vitis rotundifolia*) и полифенолы. Добавки мускатного винограда (MGP) или фитохимические вина (MWP) уменьшают содержание СЖК, ТГ и уровень ХС в плазме крови у тучных мышей. На фоне применения этих препаратов достигнуто уменьшение воспаления и активизирована глутатионпероксидаза, которая снижает содержание АФК (пероксидов) в клетках, тем самым снижая ОС. Применением MGP или MWP сопровождалось повышением чувствительности клеток к инсулину и способствовало нормализации уровня глюкозы в крови у мышей. Таким образом, диета, богатая MGP и MWP, может помочь предотвратить связанные с ожирением метаболические осложнения [44].

Некоторые авторы рассматривают воздействие умеренных магнитных полей как возможность «эпигенетической терапии» НАЖБП. В попытке изменить экспрессию генов, метаболизм, регу-

ляцию митохондрий, уменьшить ОС и воспаление некоторые исследователи ведут разработки по использованию терапии умеренными магнитными полями. Недавно продемонстрирована эффективность магнитных полей на моделях мышей ob/ob с ожирением, с отсутствием рецепторов к лептину, у которых развивалась жировая инфильтрация печени. Под влиянием статического магнитного поля (0,23–0,28 Т) обнаружили возможность осуществлять регуляцию 2500 генов на 2 линиях стволовых клеток человека [45]. Электромагнитное поле, вызывая слабый электрический ток в органах мышечной цепи с помощью электромагнитной индукции Фарадея, увеличивало ток электронов по дыхательной цепи, что приводило к увеличению продукции энергии и синтезу АТФ. С увеличением продукции АТФ усиливаются процессы, связанные с затратой АТФ, такие как работа зависимых от АТФ каналов (АТФаз) [46]. Кроме того, в результате изменения активности 18 генов наблюдалось ингибирование адипогенеза [47].

Под действием магнитного поля угнеталась регуляция генов, таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокинов, матриксной металлопротеазы-1, -14, рецепторов α -ФНО и интегринов. Все эти гены отвечают за развитие воспаления и фиброза при НАСГ [48]. Этот метод использован в 2 случаях лечения цирроза печени, которые развились у одного больного на фоне НАСГ, у другого – на фоне токсического воздействия витамина А. В обоих случаях удалось избежать трансплантации печени на фоне применения электромагнитного поля [45].

Заключение

Учитывая, что МС – системное заболевание, сочетание антропометрических данных, данных анамнеза (в том числе алкогольного), лабораторных, инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ, эластометрии, ангиоскана)



и в дополнение ко всему перечисленному, сывороточных маркеров фиброза, может быть более эффективным при оценке состояния пациента с МС и НАЖБП. Требуется дальнейшие работы по выявлению наиболее информативного, специфичного и чувствительного метода исследования, в том числе сывороточных маркеров для диагностики НАЖБП и степени фиброза как наиболее опасного ее осложнения.

Антифибротическая терапия неотрывно связана с этиологическим и патогенетическим процессами, протекающими в печени. Известно, что устранение причинного фактора способствует снижению активности фиброза, а в некоторых случаях приводит к полному его регрессу. Скорее всего, воздействие непосредственно на фиброгенез – это перспектива будущего. На данный момент медицина достигла очень серьезного прогресса в лечении заболеваний печени и фибро-

за путем разработки этиотропных препаратов. По мнению известного морфолога Массимо Пинцани, «ни один лекарственный препарат на данный момент не дает прямой антифибротический эффект, по-видимому, это их опосредованное антифиброгенное действие» [46]. Как в случае с интерферонами при лечении вирусных гепатитов (в частности, вирусного гепатита С) непосредственное устранение фактора (устранение HCV-инфекции), вызывающего развитие воспаления и как следствие фиброгенеза, приводит к тому, что усиливается деградация фиброзной ткани и уменьшается степень фиброза. Однако существует ряд заболеваний, при которых мы пока не можем устранить этиологический фактор, в связи с чем проводится поиск препаратов, непосредственно замедляющих фиброз. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Поэтому так важно пациентам с высоким риском развития НАЖБП или с имеющейся патологией печени уделять особое внимание образу жизни, рациональному питанию, постепенной коррекции массы тела, ежедневным физическим нагрузкам (начинать коррекцию массы тела целесообразнее с плавания, занятий аквааэробикой, физическими упражнениями на воздухе). Кроме того, в арсенале современного врача есть достаточно средств, которые могут привести к положительным эффектам в отношении снижения выраженности синдрома цитолиза, некрвоспалительных процессов, выраженности стеатоза у больных, которые страдают НАЖБП. Успех терапии НАЖБП будет определяться установлением наиболее значимых патогенетических факторов у конкретного пациента и целенаправленным воздействием на них (персонализация терапии). ■

Список литературы

1. Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Справ. поликлин. врача 2009; 10: 64–67.
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос. мед. вести 2010; 2: 72–79.
3. Драпкина О.М., Деева Т.А., Попова И.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени как облигатный признак ожирения. Рос. мед. вести 2012; 4: 4–10.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Рос. мед. вести 2009; 3: 70–82.
5. Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol 2007; 30 (4): 403–414.
6. Ford E.S., Schulze M.B., Pischon T. et al. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. Cardiovasc Diabetol 2008; 7: 35.
7. Ford E.S., Li C., Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. Diabetes Care 2008; 9: 1898–1904.
8. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. New Engl J Med 2010; 363 (14): 1341–1345.
9. Liagnpunsakul S., Chalasani N. What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? Am J Gastroenterol 2012; 107: 976–978.
10. Caldwell S.H., Crespo D.M. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2004; 40: 578–584.
11. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. Dig Liv Dis 2010; 42 (4): 272–282.
12. Joseph A.E., Saverymuttu S.H., al-Sam S. et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol 1991; 43: 26–31.
13. Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V. et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. Obes Surg 2004; 14: 635–637.
14. Bellentani S., 2009, EASL Congress abstracts, p. 26.
15. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 2003; 38: 1008–1017.
16. Mofrad P., Contos M.J., Haque A. et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003; 37: 1286–1292.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Терапевтический архив», 10/2014, стр. 116–124.

УРСОСАН

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК)

... бережная забота
о Вашей печени

Холестерин-ассоциированная
патология печени

БС

биллиарный сладж 41%

ХЖП

холестаза желчного пузыря до 46%

ЖКБ

желчнокаменная болезнь 5-20%



Показания к применению

- синдром билиарного сладжа (холестаза); растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и невозможности удаления камней хирургическим или эндоскопическим методами
- острый и хронический гепатит
- токсические (в т. ч. лекарственные) поражения печени
- алкогольная болезнь печени
- неалкогольный стеатогепатит
- первичный билиарный цирроз печени в стадии компенсации
- первичный склерозирующий холангит
- кистозный фиброз печени при муковисцидозе
- послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей
- дискинезия желчевыводящих путей
- билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит
- профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии
- профилактика поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков

Способ применения и дозы

Урсосан принимают внутрь, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. При диффузных заболеваниях печени суточная доза Урсосана делится на 2-3 приема, капсулы принимают вместе с едой. При острых и хронических гепатитах назначают в суточной дозе 10 мг/кг, которая принимается 2-3 раза в день вместе с едой в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). При желчнокаменной болезни (растворение холестериновых желчных камней и билиарный сладж), дискинезии желчевыводящих путей суточная доза составляет 15 мг/кг и принимается однократно на ночь. Курс лечения для растворения камней продолжается до полного растворения с последующим приемом в течение 3-х месяцев для профилактики рецидивов камнеобразования. При дискинезии желчевыводящих путей курс лечения устанавливается врачом. При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите - по 250 мг (1 капсула) в сутки, перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет. После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. Для профилактики поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При токсических, лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более. При первичном билиарном циррозе: 10-15 мг/кг/сут (при необходимости - до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес до нескольких лет. При первичном склерозирующем холангите - 12-15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При неалкогольном стеатогепатите - 13-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При муковисцидозе детям старше 6 лет, с массой тела больше 34 кг, назначают в дозе 20-40 мг/кг/сут. в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. Детям с массой тела менее 34 кг (чаще в 6-13 лет) рекомендуется суточная доза 10 мг/кг веса. В послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

Побочные действия:

Редко: боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея (может быть дозозависимой), запоры, преходящее (транзиторное) повышение активности «печеночных» трансаминаз, аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения), обострение ранее имевшегося псориаза, алопеция

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата наличие рентгеноположительных (с высоким содержанием кальция) желчных камней; нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищ; острый холецистит; острый холангит; цирроз печени в стадии декомпенсации; печеночная и/или почечная недостаточность; обтурация желчевыводящих путей; острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков эмпиема желчного пузыря; I триместр беременности и период лактации; детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий и ионообменные смолы (нафестирамин), снижают абсорбцию. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомидин или прогестины увеличивают содержание желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты. Урсодезоксиголевая кислота может повысить абсорбцию циклоспорина в кишечнике.

Особые указания

Применение урсодезоксиголевой кислоты во время II и III триместра беременности можно назначать после тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и риска для плода от применения препарата.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Применение препарата не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию

- Barlot, T. et al.: Randomized trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. *Lancet* 344: 581-582, 1994
- Cheng, Y. et al.: Ursodeoxycholic acid increases the activities of alkaline sphingomyelinase and caspase-3 in the rat colon. *Scand. J. Gastroenterol.* 34: 915-920, 1999
- Duan, R.D.: Sphingomyelin hydrolysis in the gut and clinical implications in colorectal tumorigenesis and other gastrointestinal diseases. *Scand. J. Gastroenterol.* 33: 673-683, 1998a
- Duan, R.D. et al.: Effects of ursodeoxycholate and other bile salts on levels of rat intestinal alkaline sphingomyelinase. A potential implication in tumorigenesis. *Dig. Dis. Sci.* 43: 26-32, 1998b
- Pirsk, D.S. et al.: Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 124: 889-893, 2003
- Tung, B.Y. et al.: Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med.* 134: 89-95, 2001
- Serfaty, L. et al.: Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: An observational study. *Hepatology* 38: 203-209, 2003
- Brandtweber, B. et al.: Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J. Hepatol.* 40: 815-822, 2004
- Rudolph, G. et al.: The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19: 487-491 (2007)
- Söderstam, G. et al.: Ursodeoxycholic acid increased bile flow and affects bile composition in the early postoperative phase following liver transplantation. *Transpl. Int.* 11 (Suppl. 1): S231-S236, 1998
- Barnes, D. et al.: A randomized clinical trial of ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to prevent liver transplant rejection. *Hepatology* 26: 853-857, 1997
- Friman, S. et al.: The bile acid independent flow is reduced in the transplanted liver. *Transplant. Int.* 5 (Suppl. 1): S163-S167, 1992b
- Friman, S. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid reduces acute rejection after liver transplantation. *Transplant. Int.* 5 (Suppl. 1): S187-S195, 1992a
- Herr, M. et al.: Hydrophilic bile salts protect bile duct epithelium during cold preservation: A scanning electron microscopy study. *Liver Transpl.* 6: 207-212, 2000
- Herr, M. et al.: Tauroursodeoxycholate ameliorates reperfusion injury after pig liver transplantation. *Transpl. Int.* 12: 454-462, 1999
- Arai, M. et al.: Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs.-host disease of the liver. *Clin. Transplant.* 19: 798-803, 2005
- Dietrich, C.F. et al.: Gall-Verstau-Krankheit der Leber. In: Caspary, W. F., Leuschner, U., Zeuzem, S. (Hrsg.): Therapie von Leber- und Gallenkrankheiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 185-188, 2001
- Kuroiwa, T. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid on expression of Fas ligand and tumor necrosis factor-alpha in the liver of mice with acute graft-versus-host disease. *Curr. Ther. Res.* 51: 825-836, 2000
- Bährle, S. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid may reduce the incidence of acute cardiac allograft rejection. *J. Heart Lung Transpl.* 17: 592-598, 1998
- Olausson, M. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid prevents acute rejection in rats receiving heart allografts. *Transplant. Int.* 5 (Suppl.): S539-S541, 1992
- Lee, W.Y. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Arch. Pharm.* 22: 479-484, 1999
- Tsamtoukas, A.: Ursodeoxycholsäure. Eine mögliche Prävention chemotherapieberingter Diarrhö. *Oncology* 2: 8-9, 1999
- De Lédighen, V. et al.: Prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. A multicenter randomized trial. *Dig. Dis. Sci.* 45: 145-150, 2000
- Kulmann, F. et al.: Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on mucosal damage in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 9: 1205-1211, 1997
- Invernizzi, P. et al.: Ursodeoxycholic acid inhibits induction of the human intestinal epithelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 22(4, Pt. 2): 361A, Abstr. 1020, 1995
- Quist, R.G. et al.: Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 101: 446-456, 1991
- Saitoh, O. et al.: Bile acids inhibit tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production in human colon epithelial cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 13: 1212-1217, 1998
- Yamazaki, K. et al.: Ursodeoxycholic acid inhibits histamine release from rat peritoneal mast cells. *Int. Hepatol. Commun.* 4: 207-215, 1995
- Castella, A. et al.: Ursodeoxycholic acid in the treatment of AIDS-associated cholangiopathy. *Am. J. Med.* 103: 170-171, 1997
- Körtschler, D. et al.: Successful immunomodulating in AIDS patients with ursodeoxycholic acid - a pilot study. *Clin. Exp. Immunol.* 115: 144-146, 1999
- Poulsen, R. et al.: Ursodiol for long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 330: 1342-1347, 1994
- Ciognani, C. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin. Drug Invest.* 18: 263-269, 1999
- Sackmann, M. et al.: Simvastatin added to ursodeoxycholic acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy. *Z. Gastroenterol.* 33, 585-589, 1995

Утепбергенов Алкен Ахметбекович – Ученый, Педагог, Врач

(22.09.1935 – 01.11.2007)



**Кандидат медицинских наук,
профессор**

22 сентября 2015 года исполнилось бы 80 лет Алкену Ахметбековичу Утепбергенову – одному из ведущих ученых Республики Казахстан в области нормальной физиологии, биофизики и валеологии.

Утепбергенов А.А. в течение 15 лет (с 1969 по 1986 гг.) занимал должность проректора по учебной и методической работе в Актюбинском государственном медицинском институте. По его инициативе и непосредственному участию в АГМИ были открыты новые факультеты: педиатрический и усовершенствования врачей. Его педагогический стаж 45 лет. Он принял участие в подготовке 23 тыс. врачей и 10 тыс. педагогических кадров.

За весь период руководства в г. Актюбинске Утепбергенов А.А. возглавлял проблемную комиссию по медико-биологическим дисциплинам, межкафедральную научно-исследовательскую лабораторию «Питание здорового и больного человека», основанную академиком Т.Ш. Шармановым. Результатом научных исследований явились 17

кандидатских и 6 докторских диссертаций. А.А. Утепбергенов опубликовал более 150 научных и научно-методических работ, автор учебников «Медицинская биофизика» (Москва, 1980, София, 1980 (на болгарском языке); «Адам физиологиясы» (Алматы, 1995, переиздана в 2005 г., 2008 г.), «Справочник физиологических и лабораторных показателей здорового человека» (Актюбинск, 1995), «Балалар физиологиясы» (на казахском языке, 1997), 5 научно-методических рекомендаций, 14 авторских свидетельств на изобретение, внедрил в практику 11 компьютерных программ по обучению студентов и донозологической оценке здоровья населения. А.А. Утепбергенов неоднократно избирался членом Президиума всесоюзных и республиканских советов физиологического общества им. И.П. Пирогова, являлся Председателем общества физиологов Актюбинского отделения, неоднократно принимал участие в работах съездов Всесоюзного физиологического общества. В 1997 году приглашен на заведование кафедрой нормальной физиологии и биофизики в Южно-Казахстанскую Медицинскую Академию. Работая в ЮКГМА, профессор Утепбергенов А.А. проявил себя как энергичный высококвалифицированный педагог, ученый с широким кругозором. В учебный процесс ЮКГМА и Шымкентского Университета внедрены новые технологии и компьютерные методы обучения, создан методический кабинет с уникальным библиотечным фондом. При его участии разработаны новые учебные планы, учебные программы по нормальной физиологии и валеологии, которые используются в настоящее время всеми медицинскими вузами республики. Утепбергенов А.А. один из составителей словаря «Орысша-қазақша медициналық фармакологиялық сөздік» (Алматы, 2005), учебного пособия «Балалардың физиологиялық ерекшеліктері» (Алматы, 2005), «Валеология дәрістері» (Шымкент университеті, 2002), методические рекомендации «Жас физиологиясы мен гигиенасы» (Шымкент университеті, 2003). Профессор Утепбергенов А.А. вложил много сил и энергию в организацию научно-исследовательских работ студентов по программе «Здоровье студентов и школьников», результаты которых доложены на республиканских и межвузовских студенческих конференциях.

Алкен Ахметбекович прекрасно играл на домбре, мандолине, исполнял казахские народные песни, сам сочинял стихи, при его участии был организован оркестр народных инструментов им. Даулеткереева и скрипичный ансамбль художественной самодеятельности в АГМИ, которые были удостоены высокого звания народных коллективов. Организатор в проведении на базе АГМИ всесоюзных международных студенческих спартакиад по легкой атлетике и баскетболу; студенческие строительные отряды, возглавляемые им, были неоднократными победителями в области и республике. Его труд многократно отмечен благодарностями и почетными грамотами Министерства здравоохранения и просвещения, Актюбинским облисполкома, Областного комитета профсоюзов, почетными грамотами ректоров Карагандинской, Актюбинской и Южно-Казахстанской академий, Шымкентского Университета.

Утепбергенов А.А. родился 22 сентября 1935 года в г. Караганде в семье шахтера. После окончания Байкадамской средней школы в 1953 году поступил и в 1959 году с отличием закончил лечебный факультет Карагандинского государственного медицинского института.

За время трудовой деятельности приобрел опыт работы:

1957–1958 гг. – фельдшер скорой помощи г. Темиртау

1958–1959 гг. – заведующий фельдшерско-акушерским пунктом в Шетском районе Карагандинской области

1959–1969 гг. – ассистент кафедры нормальной физиологии Карагандинского государственного медицинского института

1964 г. – стажер Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР (директор академик В.В. Парин), г. Москва

1967 г. – успешная защита кандидатской диссертации на тему «Изменение холинергической системы при экспериментальной токсической дистрофии печени»

1969–1997 гг. – Заведующий кафедрой нормальной физиологии с курсом биофизики в Актюбинском государственном медицинском институте

1969–1971 гг. – Председатель Актюбинского отделения Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова

1971–1991 гг. – руководитель межкафедральной научной проблемной лаборатории «Питание здорового и больного человека»

1971–1986 гг. – Проректор по учебной работе Актюбинского государственного медицинского института

1986–1997 гг. – Заведующий кафедрой нормальной физиологии и биофизики Актюбинского государственного медицинского института

1988 г. – Научный руководитель физиологической группы по хоздоговорной НИР «Завод Актюбсельмаш»

1993–1995 гг. – Ректор Медицинского акционерного института «Табиб»

1993 г. – Научный руководитель физиологической группы по хоздоговорной НИР по донозологическому обследованию рабочих Актюбинского завода хромовых соединений

1994 г. – Заведующий научно-производственной лабораторией по профилактическому осмотру населения
1997 г. – Заведующий кафедрой нормальной физиологии с курсом биофизики и валеологии Южно-Казахстанской государственной медицинской академии

1998 г. – профессор кафедры педагогики и психологии Южно-Казахстанского филиала Казахского университета международных отношений и мировых языков им. Абылай-хана (по совместительству)

2000 г. – профессор кафедры нормальной и патологической физиологии ЮКШМА

2001 г. – профессор кафедр педагогики и психологии, затем биологии и химии Шымкентского Университета (по совместительству)

2005 г. – награжден нагрудным знаком Республики Казахстан

2005 г. – награжден медалью им. А. Байтурсынова «Лучший автор» от Ассоциации вузов Республики Казахстан

Династия врачей и педагогов, начатая Алкеном Ахметбековичем и его супругой Сакеш Айтмагамбетовной Рыстиной, достойно продолжают дочь Гульмира Алкеновна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии в МКТУ имени Ходжи Ахмета Ясави, сын Казбек Айтмагамбетович, врач анестезиолог-реаниматолог, сын Ерлан Алкенович и внук Адильбек имеют экономическое образование, внук Ельтай Алкенов закончил Ph-докторантуру по агрономии, внучка Дана – магистратуру по биотехнологии, Асет – студент, Ельдос и Даночка школьники.

Высокая ответственность при выполнении профессиональных обязанностей, принципиальность, требовательность и в то же время внимательное, чуткое, заботливое отношение к людям, скромность снискали Алкену Ахметбековичу заслуженный авторитет руководителя и наставника, глубокую признательность и уважение всех, к то с ним работал, а также всей медицинской общественности.

Высоко эрудированный педагог, ученый, наставник, философ, поэт и скромный человек с прекрасными личными и деловыми качествами – Алкен Ахметбекович был полон творческих замыслов, но неизлечимая болезнь быстро унесла его из жизни. Светлая Память об Алкене Ахметбековиче навсегда останется в наших сердцах!



Сотрудники кафедры фармакологии АкГМИ (в первом ряду – зав. кафедрой, д.м.н., профессор Кузденбаева Р.С., справа – супруга Утепбергенова А.А. Рыстина С.А.)

КОЛЛЕГИ, УЧЕНИКИ, ДРУЗЬЯ

Воспоминания о наставнике

22 сентября 2015 года исполнилось бы 80 лет со дня рождения профессора Утепбергенова Алкена Ахметбековича – ученого физиолога, ученого биофизика, научного руководителя, учителя и наставника целого поколения медиков, работающих в стране и далеко за ее пределами! С 1969 по 1996 год Алкен Ахметбекович трудился в Актюбинском государственном медицинском институте (ныне Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова) в должности заведующего кафедрой нормальной физиологии. В этот же период являлся бессменным проректором по учебно-воспитательной работе. Кроме того, на протяжении своей основной трудовой деятельности Алкен Ахметбекович возглавлял в вузе научную проблемную медико-биологическую комиссию, руководил межкафедральной научной лабораторией «Питание здорового и больного человека», которая выполняла заказную исследо-



Сотрудники кафедры нормальной физиологии АқГМИ (нижний ряд – проф. Утепбергенов А.А.; верхний ряд слева – доцент, к.м.н. Касымбеков В.К.)

вательскую работу головного Института питания академика Т.Ш. Шарманова. Результатом научных изысканий явились – 15 кандидатских и 4 докторских диссертаций, 3 изобретения. А.А. Утепбергенов являлся автором более 180 научных и научно-методических работ, автором учебников «Медицинская биофизика» на русском и болгарском языках; являлся практически первым автором учебников на государственном языке по физиологии «Адам физиологиясы» и «Балалар физиологиясы»; написал «Справочник физиологических и лабораторных показателей здорового человека».

В день памяти о нашем наставнике мы вспоминаем не только деловые и организационные качества профессора Утепбергенова Алкена Ахметбековича, но и его человеческие черты характера по отношению к коллегам, друзьям, молодому поколению педагогов и студентам. Его отличала простота общения, полезные советы, немалая энергия, уместный юмор, отеческая забота к молодым. Уверенно и однозначно мы можем отнести Алкена Ахметбековича к категории талантливых ученых, потому что его умственные способности проявлялись одинаково высоко в науке, философии, поэзии. В наших сердцах будет вечная память о нашем наставнике!

*Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова
Доцент Касымбеков Владимир Касымбекович
Доктор медицинских наук Нурғалиева Роза Ергалеевна*

К доброй памяти о коллеге, товарище, гражданине

Знакомы мы были с Алкеном Ахметбековичем Утепбергеновым с 1966 года, когда после окончания в том же году Карагандинского государственного медицинского института (КГМИ), я пришел работать на кафедру нормальной физиологии этого института. Как стажер перед каждым новым занятием я посещал занятия опытных преподавателей, поэтому в течение учебного года несколько раз присутствовал на занятиях, проводимых Алкеном Ахметбековичем. Занятия всегда проходили оживленно, увлеченно и интересно, с проведением экс-

периментов, с разбором механизмов полученных результатов, с разъяснением, как это может быть использовано при изучении других медико-биологических и клинических дисциплин и в будущей работе врача. Такая увлеченность у него проявлялась в приятной улыбке, которая как бы увлекала и студентов и меня, облегчала запоминание и понимание иногда даже более сложного материала. Во взаимоотношениях с коллегами и студентами отмечались его простота общения и доброжелательность.

В то же время, при оценке знаний студентов, особенно недостаточно хорошо успевающих, он был принципиален и нередко повторял слова первого ректора КГМИ, Петра Моисеевича Поспелова: «Плохой студент не может стать хорошим врачом». Длительная педагогическая практика в медицинских вузах достоверно это подтверждает.

В годы работы он поддерживал связь с нашей кафедрой. Так, например, при выполнении научных работ мы обменивались хим. реактивами, приспособлениями, а после издания им в соавторстве с Николаем Ива-



Авторы Утепбергенов А.А. и Губанов Н.И. за написанием учебника «Медицинская физиология». г. Ақтөбінск, 1978 г.

новичем Губановым замечательного учебника «Медицинская биофизика» он любезно подарил его мне для чтения курса биофизики на всех факультетах. Часть реактивов, присланных Алкеном Ахметбековичем, были использованы мною при выполнении докторской диссертации. Дружеские контакты с ним продолжались и когда он работал в Шымкенте, в частности, им был дан положительный отзыв на автореферат моей докторской диссертации.

В годы 70-летия Великой Победы великой интернациональной советской страны и всего человечества над черным фашизмом, 65-летия образования КГМИ и 80-летия Алкена Ахметбековича еще ярче всплывают в памяти образы людей – «homo sapiens», к которым можно отнести и Алкена Ахметбековича, – кредом которых является – делать добро. О них надо рассказывать нашему поколению, чтобы оно сохраняло и приумножало достояние своей Родины и помнило, гордилось ими вместе с нами, кто знал и знает их.

*Профессор кафедры физиологии КГМУ,
доктор мед. наук Н.И. Поспелов*

Острый перец защищает печень от повреждений

Специалисты провели исследование на мышах. Одной группе грызунов в течение трех дней давали капсаицин (соединение, придающее перцу чили остроту) после перевязки желчных протоков. Данная операция приводит к накоплению желчи и фиброзу печени, рассказывает Zee News.

Другая группа мышей получала капсаицин до и во время длительного воздействия тетрахлорметана, опасного для печени. Этим ядовитым соединением наполняют огнетушители. Также оно входит в состав некоторых чистящих средств.

Исследование показало, что капсаицин снижал активность звездчатых клеток, связанных с фиброзом печени (постепенным замещением клеток печени рубцовой тканью). Соединение частично восстанавливало ткани печени у мышей из первой группы и защищало орган от дальнейших повреждений. У мышей из второй группы капсаицин предотвращал возникновение повреждений печени, но не мог справиться с фиброзом, если тот уже развился.

Источник: Meddaily.ru



Недостаток сна наносит вред поджелудочной железе

Недостаток сна вредит периферическим органам, в частности поджелудочной железе, пришли к выводу американские ученые в своем новом исследовании, опубликованном в журнале Aging Cell.

Ученые не раз отмечали, что дефицит сна напрямую связан с развитием болезни Альцгеймера и других хронических заболеваний мозга, а также зачастую приводит к преждевременной смерти. Однако специалисты из Медицинской школы Пенсильванского университета обнаружили, что бессонница провоцирует в клетках поджелудочной железы стресс, связанный с появлением неправильно свернутых белков, и потенциально это может привести к гибели клеток.

В предыдущем исследовании на аналогичную тему ученые выяснили, что у старых животных реакция на такой стресс ослаблена. Другими словами, с возрастом недостаток сна может сказываться на здоровье все сильнее и сильнее.

Известно, что гибель клеток железы, которые синтезируют инсулин, часто связана с развитием эндоплазма-

тического стресса, при котором как раз и накапливаются неправильно свернутые белки. В своей работе ученые решили проверить, не усиливает ли бессонница такой стресс в клетках поджелудочной железы.

Как оказалось, недосыпание действительно усиливало стресс в клетках поджелудочной железы у мышей, особенно старых. Хотя и у молодых животных клетки продолжали синтезировать и выделять инсулин.

Более того, в случае если недостаток сна был особенно велик, то у грызунов поднимался уровень глюкозы в крови. Но при этом молодые особи легко справлялись с повышенным кровяным сахаром, тогда как у животных постарше уровень глюкозы так и оставался высоким и количество инсулина в крови не могло подняться до нужного компенсирующего уровня.

«Недостаток сна в пожилом возрасте может привести к серьезным проблемам со здоровьем. Эти проблемы могут быть связаны не только с мозговыми функциями, но и с органами», - комментирует Ниринжини Найду (Nirinjini Naidoo), ведущий автор работы.

Ученые планируют продолжить исследование и выяснить, какой эффект недосыпание будет оказывать на человека.

По материалам Medical News today подготовил Владислав Воротников. Источник: Medlinks.ru

Яблоки помогают печени

Исследователи доказали, что регулярное употребление яблок способствует нормализации деятельности пищеварительной системы, повышает аппетит и препятствует появлению запоров. Содержание в яблоках до 50 мг хлорогеновой кислоты обеспечивает нормальную деятельность печени.

Согласно исследованиям, яблочная, лимонная и винная кислоты, которые в достаточно большом количестве содержатся в яблоках, а также высокое содержание дубильных веществ способны остановить процессы брожения и гниения в кишечнике. Для профилак-

тики нарушений работы желудочно-кишечного тракта с утра необходимо натощак съесть 1-2 яблока.

Если за 20 мин до еды выпить свежий яблочный сок, то это поможет предотвратить желчнокаменную болезнь и повысить кислотность. Пектин, который в большом количестве содержится в яблоках, способен связывать вредные для здоровья вещества – свинец и мышьяк и способствует очищению организма.

А нерастворимые волокна, к примеру, полезны при лечении запоров, поскольку выводят опасные для организма человека соединения, способствуя снижению уровня развития раковых заболеваний.

Источник: MIGnews.com



Ожирение ускоряет старение печени

Ожирение связано со старением печени, установили ученые. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Каждый третий взрослый американец страдает ожирением, а 40% детей – лишним весом. США – самая толстая страна среди развитых государств.

Не секрет, что ожирение напрямую связано с риском развития сердечнососудистых заболеваний, а также диабета второго типа.

В своем новом исследовании ученые из Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе выяснили, что ожирение также может ускорить старение печени.

В ходе работ специалистам удалось создать так называемые часы старения, которые способны точно определить биологический возраст различных человеческих органов, тканей и клеток при помощи мониторинга процесса метилирования ДНК.

Ученые оценили почти 1200 образцов тканей человека, из которых 140 были тканями печени. Более того, оценивался рост, масса тела и индекс массы тела людей, у которых были взяты данные образцы тканей.

В результате было обнаружено, что каждые десять единиц индекса массы тела повышали возраст печени на 3,3 года.

«Мы уже давно подозревали о том, что ожирение ускоряет процесс старения человеческого организма», - отмечает доктор Стив Хорват (Steve Horvath), ведущий автор работы. «Проведенное нами исследование доказывает связь между ожирением и ускоренным старением печени».

Причем подобный эффект является достаточно сильным, поскольку для некоторых людей ускорение

старения печени в связи с наличием ожирения будет более тяжелым, вплоть до десяти дополнительных лет.

Также, нельзя не отметить, что быстрая потеря массы тела из-за бариатрической хирургии не поворачивает вспять такое краткосрочное ускоренное старение печени.



Человек набирает лишний вес в случае, если съедает больше, чем ежедневно тратит его организм. Лишний вес, а тем более ожирение приводит к множеству проблем со здоровьем и укорачивает жизнь. Тем не менее, избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними неинфекционные заболевания в значительной мере предотвратимы.

Авторы работы настоятельно рекомендуют употреблять в пищу продукты с низким содержанием сахара, жира, но с высоким содержанием клетчатки (фрукты, овощи, бобовые, цельное зерно), воздерживаться от жирного мяса и жареной пищи, а также регулярно заниматься спортом.

*По материалам EurekAlert
Подготовил Владислав Воронников
Источник: Medlinks.ru*

Лекарства от язвы и изжоги убивают здоровую микрофлору кишечника

Ингибиторы протонной помпы обычно используют в терапии язвенной болезни желудка и рефлюксной болезни. При длительном применении они угрожают метаболическими, инфекционными нарушениями и нарушениями питания. В частности, возможен дефицит железа и витамина B₁₂, гипомagneмия и внебольничная пневмония. Недавно же сотрудники клиники Майо установили, что препараты негативно влияют и на микрофлору. А это может привести к развитию инфекции *Clostridium difficile*, предупреждает «Ремедиум».

Не секрет, что разнообразие микробной флоры кишечника обеспечивает нормальное пищеварение, синтез витаминов, защиту от

инфекций и работу иммунитета. То, как на практике ведут себя препараты, ученые проверили на девяти здоровых добровольцах и пяти пациентах с инфекцией *Clostridium difficile*. Здоровых добровольцев разбили на две группы. Первая принимала ингибиторы 28 дней в дозировке 20 миллиграммов, а вторая – дважды в сутки в той же дозировке.

Чтобы отследить изменения в микрофлоре, ученые регулярно забирали образцы стула и проводили анализ РНК. Выяснилось: у лиц с инфекцией из-за препаратов снижалось разнообразие флоры. То же происходило и у здоровых людей. Причем, дозировка не имела значения.

Источник: Meddaily.ru



Л'эсфаль

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Л'эсфаль

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 50 мг/мл

Состав

1 мл препарата содержит

активного вещества: фосфатидилхолина из соевых бобов 50 мг
вспомогательные вещества: спирт бензиловый, кислота дезоксихолиевая, натрия хлорид, натрия гидроксид, рибофлавин (E101), вода для инъекций.

Описание

Прозрачный жёлтый раствор

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний печени.

Код АТХ А05ВА

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После внутривенного введения однократной дозы период полувыведения составляет 66 часов. Выведение менее чем 10% меченных субстанций происходит с фекалиями, через почки и органы дыхания в течение 5–7 дней после введения дозы.

Фармакодинамика

Фосфолипиды, содержащиеся в препарате, по своей химической структуре подобны эндогенным фосфолипидам, но превышают их по содержанию полиненасыщенных (эссенциальных) жирных кислот. Эти высокоэнергетические молекулы встраиваются преимущественно в структуры клеточных мембран и повышают регенерацию печеночных клеток. Фосфолипиды вмешиваются в нарушенный липидный обмен путем регулирования метаболизма липопротеинов так, что нейтральные жиры и холестерин превращаются в транспортируемые формы, и что особенно важно, это происходит за счет увеличения емкости захвата холестерина липопротеинами высокой плотности и может, таким образом, приводить к его окислению. Во время выведения фосфолипидов через желчевыводящие пути литогенный индекс снижается и происходит стабилизация желчи.

Показания к применению

В составе комплексной терапии

- жировая дистрофия печени (стеатоз)
- острый и хронический гепатит
- цирроз печени
- токсическое поражение печени (алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, токсический гепатит)
- холестаза и профилактика рецидивов образования желчных камней
- выраженные изменения функциональных проб печени при гестозах беременных

Способ применения и дозы

Следует применять только прозрачный раствор.

Препарат вводят внутривенно медленно. Нельзя вводить препарат внутримышечно из-за возможного возникновения местной реакции.

Взрослым и детям старше 12 лет: назначают внутривенно медленно 5–10 мл в сутки, а в тяжёлых случаях – от 10 до 20 мл в сутки. Максимально разовая доза 10 мл препарата. Для разведения препарата рекомендуется использовать собственную кровь пациента в соотношении 1:1. Курс лечения составляет от 5 до 10 дней с последующим переходом на пероральные формы фосфатидилхолина.

В случаях, когда для разведения препарата невозможно использовать собственную кровь пациента, следует применять растворы, свободные от электролитов – 5% или 10% раствор глюкозы, 5% раствор ксилита в соотношении 1:1.

Побочные действия

В отдельных случаях

- при применении повышенных доз препарата возможны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея)

В единичных случаях

- реакции гиперчувствительности, сыпь, зуд, крапивница.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата
- детский возраст до 12 лет
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Возможны лекарственные взаимодействия с антикоагулянтами, в связи, с чем необходимо корректировать дозу антикоагулянта.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами не изучалось.

Препарат не совместим с растворами электролитов.

Не вводить препарат вместе с другими лекарственными средствами в одном шприце.

Особые указания

Предостережения: раствор содержит бензилового спирта 5,02 мг/мл.

Только для внутривенного применения. Препарат вводят внутривенно медленно. Нельзя вводить препарат внутримышечно из-за возможного возникновения местной реакции.

Применение в педиатрии

Препарат назначают для лечения детей старше 12 лет.

Применения в период беременности или кормления грудью

Препарат применяют с осторожностью для лечения токсикоза беременных.

Внутривенный раствор Л'эсфаль содержит бензиловый спирт, т.к. возможно проникновение его в плаценту, препарат должен назначаться с осторожностью во время беременности.

Особенности влияния на скорость реакции при



управлении автотранспортом или работе с другими потенциально опасными механизмами
Не выявлена.

Передозировка

Сообщений о передозировке не было.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата разливают в ампулы из стекла коричневого цвета с кольцом излома или точкой излома. На ампулы наклеивают этикетки – самоклейки.

По 5 или 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку с гофрированными вкладками из картона.

Или по 5 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Владелец регистрационного удостоверения

ПАО «Фармак», Украина

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

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Амангельды 59 «А»

Бизнес центр «Шартас», 9 этаж.

Тел.: +7 (727) 367-64-63,

Факс: +7 (727) 267-63-73,

электронный адрес: Djatlova88@mail.ru

Итомед®

Итоприда гидрохлорид



**двойное действие =
гармоничный эффект**

**Блокада
D2
рецепторов**

Повышение двигательной активности и тонуса мышц
пищевода, желудка двенадцатиперстной кишки

Повышение двигательной активности
и тонуса мышц тонкой и толстой кишки

**Блокада
холинэс-
теразы**

Показания к применению

- вздутие живота
- чувство быстрого насыщения
- боль или дискомфорт в верхней половине живота, не связанные с язвенной болезнью желудка или другой органической патологией
- анорексия
- изжога
- тошнота
- рвота

Способ применения и дозы

Доза для взрослых — по 50 мг (1 таблетка) 3 раза/сут до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного, в зависимости от тяжести заболевания. Доза и длительность лечения зависят от клинического состояния пациента.

Побочные действия: Препарат Итомед® обычно хорошо переносится больными.

Не часто: диарея, запор, боль в эпигастрии, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина, головная боль, головокружение, тремор, лейкопения, тромбоцитопения, раздражительность, нарушение сна, боли в спине или груди, повышение гормона пролактина, гинекомастия.

Вышеперечисленные побочные реакции обычно не сильно выражены и исчезают при отмене терапии.

Противопоказания: повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата, желудочно-кишечное кровоотечение, механическая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), беременность и период лактации, детский возраст до 16 лет.

Лекарственные взаимодействия

Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, т.к. итоприд метаболизируется под действием флавиновзависимой монооксигеназы (FMO), а не изоферментов системы цитохрома P450. Итоприд усиливает

моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой.

Особые указания

Применение в педиатрии

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Безопасность применения препарата в период беременности не была проверена, поэтому его применение в период беременности не рекомендуется. Итоприд проникает в материнское молоко. Учитывая недостаток опыта по его применению женщинами во время кормления грудью, препарат не рекомендуется использовать в период лактации.

Условия отпуска из аптек

По рецепту. **Перед назначением и применением изучите инструкцию**

