

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

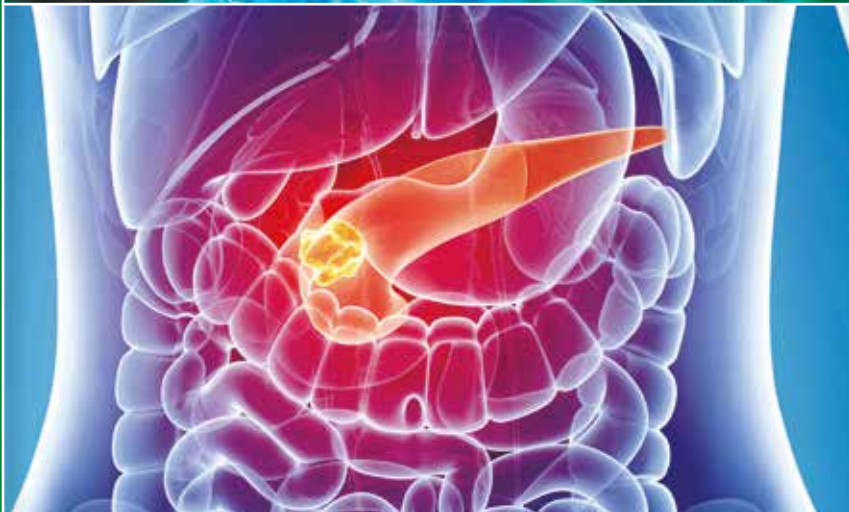
Материалы
Центрально-Азиатской
гастроэнтерологической
недели

Клинический протокол
диагностики и лечения
«Хронический вирусный
гепатит С у взрослых»

Клинический протокол
диагностики и лечения
«Цирроз печени
у взрослых»

Клинический протокол
диагностики и лечения
«Неалкогольная
жировая болезнь
печени у взрослых»

Актуальные возможности
оптимизации
антихеликобактерной
терапии



№ 15 (61), 2015

Гастроэнтерология
Гепатология

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 (холестаз); 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.

Боковые действия:

Редко: боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея (может быть дозозависимой), запоры, проходящее (транзиторное) повышение активности «печеночных» трансаминаз, аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения), обострение ранее имевшегося псориаза, алоpecia

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата наличие рентгеноположительных (с высоким содержанием кальция) желчных камней; нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищи; 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 (хлестирамин), снижают абсорбцию. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомидин или прогестины увеличивают содержание желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты. Урсодезоксихолевая кислота может повысить абсорбцию циклоспорина в кишечнике.

Особые указания

Применение урсодезоксихолевой 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

10. Barlot, T. et al.: Randomized trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. *Lancet* 344: 581-582, 1994
11. 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
12. Duan, R.D.: Sphingomyelin hydrolysis in the gut and clinical implications in colorectal tumorigenesis and other gastrointestinal diseases. *Scand. J. Gastroenterol.* 33: 673-683, 1998
13. 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
14. Pirind, D.S. et al.: Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 124: 889-893, 2003
15. 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
16. Serfaty, L. et al.: Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: An observational study. *Hepatology* 39: 203-209, 2003
17. Brandtner, B. et al.: Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J. Hepatol.* 40: 815-822, 2004
18. 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)
19. Söderdahl, 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
20. Barnes, D. et al.: A randomized clinical trial of ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to prevent liver transplant rejection. *Hepatology* 26: 853-857, 1997
21. Friman, S. et al.: The bile acid independent flow is reduced in the transplanted liver. *Transplant. Int.* 5 (Suppl. 1): S163-S167, 1992b
22. Friman, S. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid reduces acute rejection after liver transplantation. *Transplant. Int.* 5 (Suppl. 1): S187-S189, 1992a
23. 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
24. Herr, M. et al.: Tauoursodeoxycholate ameliorates reperfusion injury after pig liver transplantation. *Transpl. Int.* 12: 454-462, 1999
25. Aral, M. et al.: Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs.-host disease of the liver. *Clin. Transplant.* 19: 798-803, 2005

26. Dietrich, C.F. et al.: Graft-versus-Host-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
27. Kuroki, T. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid on expression of Fas ligand and tumor necrosis factor- α in the liver of mice with acute graft-versus-host disease. *Curr. Ther. Res.* 61: 825-836, 2000
28. 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
29. Olsson, M. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid prevents acute rejection in rats receiving heart allografts. *Transplant. Int.* 5 (Suppl.): S539-S541, 1992
30. Lee, W.Y. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Arch. Pharm. Res.* 22: 479-484, 1999
31. Tsamaloukas, A.: Ursodeoxycholate. Eine mögliche Prävention chemotherapiebedingter Diarrhö. *Oncology* 2: 8-9, 1999
32. De Ledinghen, V. et al.: Prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. A multicenter randomized trial. *Dig. Dis. Sci.* 45: 145-150, 2000
33. Kullmann, 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
34. 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
35. Quist, R.G. et al.: Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 101: 446-456, 1991
36. Saitoh, O. et al.: Bile acids inhibit tumour necrosis factor α -induced interleukin-8 production in human colon epithelial cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 13: 1212-1217, 1998
37. Yamazaki, K. et al.: Ursodeoxycholic acid inhibits histamine release from rat peritoneal mast cells. *Int. Hepatol. Commun.* 4: 207-215, 1995
38. Castells, A. et al.: Ursodeoxycholic acid in the treatment of AIDS-associated cholangiopathy. *Am. J. Med.* 103: 170-171, 1997
39. Kiritschew, D. et al.: Successful immunomodulating in AIDS patients with ursodeoxycholic acid - a pilot study. *Clin. Exp. Immunol.* 115: 144-146, 1999
40. Poupon, R. et al.: Ursodiol for long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 330: 1342-1347, 1994
41. Cioconeri, C. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin. Drug Invest.* 18: 263-269, 1999
42. 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

Человек и Лекарство –

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

Казахстан

№ 15 (61), 2015

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной предновогодний номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан». Этот выпуск посвящен гастроэнтерологии и гепатологии, где подробно рассмотрены вопросы лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, энтеропатии, гепатиты и многие другие.

В журнале представлены материалы Центрально-Азиатской гастро-недели, в работе которой приняли участие ведущие казахстанские и зарубежные эксперты по проблемам диагностики и лечения заболеваний ЖКТ.

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире около 400 миллионов людей болеют различными формами гепатита, ставшими седьмой ведущей причиной смертности во всем мире. Гепатиты В и С вызывают примерно 80% всех случаев смерти от рака печени, от которых ежегодно умирают около 1,4 миллиона человек. Лечение вирусных гепатитов достаточно дорого, но следует помнить, что отсутствие лечения повлечет за собой еще большие затраты на осложнения заболевания.

В современной медицине нередко обсуждаемые проблемы находятся на стыке нескольких дисциплин, требуя для своего решения участия нескольких специалистов. Одним из важных вопросов гастроэнтерологии являются дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), распространенность и клиническая значимость которых являются серьезной общетерапевтической проблемой, требующей подключения как клиницистов, так и микробиологов.

Также на страницах журнала имеются материалы по антихеликобактерной терапии, дисбиоза кишечника, гемохроматоза.

Несомненный интерес для практикующих врачей представляют Клинические протоколы диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых», «Цирроз печени у взрослых», «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», «Хронический панкреатит». Настоящие протоколы составлены ведущими отечественными учеными с учетом мирового опыта по лечению и диагностике указанных заболеваний.

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с Новым 2016 годом! Пусть он будет для вас стабильным и безоблачным! Здоровья и благополучия вам и вашим близким!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



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)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев 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)
Нересов А.В. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Джаксылыкова Амина, 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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых».....	6
Клинический протокол диагностики и лечения «Цирроз печени у взрослых»	27
Клинический протокол диагностики и лечения «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых»	48
Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический панкреатит»	56

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Материалы Центрально-Азиатской гастроэнтерологической недели

Пациенты с ВГС генотипа 1: остаются ли прежние проблемы?	64
Воспалительные заболевания кишечника: проблемы и решения	68
Современная роль интерферон-содержащих режимов в лечении гепатита С	72

Материалы конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан»

Современная терапия ГЭРБ	78
Причины дисбактериоза кишечника	81

ОБЗОРЫ

Энтеропатии. <i>Парфенов А.И.</i>	86
Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. <i>Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.</i>	94
Синдром избыточного бактериального роста: взгляд на проблему. <i>Кляритская И.Л., Кривой В.В.</i>	104

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. <i>Минушкин О.Н.</i>	112
Хронический алкогольный панкреатит: некоторые патогенетические механизмы расстройства кишечного пищеварения. <i>Строкова О.А., Еремина Е.Ю.</i>	118

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ

Л'эсфаль – гепатопротектор для широкого круга применения.....	124
---	-----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Современные прокинетики в лечении синдрома функциональной (неязвенной) диспепсии. <i>Тумаренко А.В., Мухтаров Т.А., Скворцова Е.М., Скворцов В.В., Скворцов К.Ю., Скворцов Ю.И.</i>	129
--	-----

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ГЭРБ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Внепищеводные проявления ГЭРБ. <i>Туриченко М.М.</i>	134
--	-----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гемохроматоз в практике клинициста. <i>Еремина Е.Ю.</i>	139
Дисбиоз кишечника при функциональном запоре у детей и его коррекция. <i>Белоусова О.Ю.</i>	144

НОВОСТИ	149
---------------	-----

Рекомендовано Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
№19 от 10 декабря 2015 года

Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический вирусный гепатит С у взрослых»

Авторы: Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Джумабаева А.Е., Табаров А.Б.
Рецензенты: Бакулин И.Г., Доскожаева С.Т.

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
4. 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
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРВТ – антиретровирусная терапия
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеин
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
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
Д+ОПР – комбинация дасабувира с омбитасвиром, паритапревиром, ритонавиром
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
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
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 – эзофагогастроуденоскопия
ЭКГ – электрокардиограмма

5. Дата разработки протокола: 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 обществ (ВОЗ, EASL, AASLD, CASL, SASL, FASL, EACS, РОПИП) и адаптирован с учетом используемых на

Таблица 1. Классификация рекомендаций

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+)
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

территории Казахстана методов диагностики и лечения. Классификация рекомендаций, использованная в данном протоколе, представлена в табл. 1.

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 непрямой 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 тера-

пии, 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 табл. 2.

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

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

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

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

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, предикторов ответа на ПВТ	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ОАМ																			
	осмотр глазного дна	+					+			+					+	+				
	ТТГ	+					+			+					+	+	+		+	
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	физикальный осмотр, состояние кожи и слизистых	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	тест на беременность	+																		
	ЭКГ**																			
	Rö органов грудной клетки, КТ, МРТ и другие исследования***																			
	осмотры профильных специалистов***																			
	Полиморфизм гена интерлейкина 28В****																			
	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

**** дополнительное исследование у пациентов с 1 генотипом ВГС, полезное в принятии решения в пользу двойной или тройной терапии

12. Диагностические критерии:

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

12.1 Жалобы и анамнез:

Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными 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 наркотиков, 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:

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). Активность АЛТ и АСТ может быть минимальной (<ВГН), слабовыраженной (<5ВГН), 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 (ИХА/ИФА) включают определение 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 высокочув-

Таблица 3. Интерпретация результатов ИХА/ИФА 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) - ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА (-) случаях • ВГС у лиц с иммуносупрессией - Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты - Находящиеся на гемодиализе - После трансплантации - 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 (постинфекция) • Ложноположительный результат ИФА • Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии • Пассивно приобретенные ребенком антитела матери • Интермиттирующая вирусемия • Низкая вирусная нагрузка < лимита определения 	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

ствительной 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 ИХА/ИФА и ПЦР проводится согласно табл. 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 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

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.

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

Позволяет выявить такие признаки портальной гипертензии, как варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС.

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 непрямого эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямого эластографии можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями).

Пункционная биопсия печени (ПБП) – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса

и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. 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. Правила проведения пункционной биопсии печени представлены в Приложении 1, а интерпретация результатов – в табл. 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 непрямой эластографии представлена в табл. 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
- 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)
- Выраженного холестаза
- Застойной сердечной недостаточности

Критерии успешного результата исследования:

- Интерквартильный коэффициент (IQR) - не более 30% показателя эластичности

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

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямой эластографии

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

- Не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования
- Не менее 60% успешных измерений

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

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 табл. 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/ревматолога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций;
- консультация онколога – при подозрении на ГЦК;
- консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

12.6 Дифференциальный диагноз:

Проводится с другими гепатитами (табл. 9)

Таблица 9. Дифференциальный диагноз ХГС

Название нозологии	Отличительные признаки
Вирусный гепатит В	Наличие HBsAg, HBV ДНК в сыворотке крови
Вирусный гепатит D	Наличие anti-HDV (total, IgM), HDV РНК в сыворотке крови

Неалкогольный стеатогепатит	Обнаружение жировой инфильтрации при морфологическом или одном из визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ) у пациентов, не употребляющих алкоголь в токсических дозах (менее 20 г этанола в сутки для женщин и менее 30 г этанола в сутки для мужчин), наличие компонентов метаболического синдрома (дислипидемия, СД, АГ, ожирение)
Алкогольная болезнь печени	Алкогольный анамнез (употребление алкоголя в токсичных дозах, позитивные результаты опросников CAGE и AUDIT), алкогольные «стигмы» – гиперемия крыльев носа, увеличение околушных желез, контрактура Дюпюитрена, макроцитоз, значение коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) больше 2 при отсутствии тяжелого фиброза / ЦП, повышение ГГТ при нормальной активности щелочной фосфатазы, увеличение концентрации IgA в сыворотке крови
Болезнь Вильсона-Коновалова	Возраст больных моложе 45 лет, наличие кольца Кайзера-Флейшера, снижение сывороточного церулоплазмينا, повышение суточной экскреции меди с мочой, мутации в гене ATP7B
Аутоиммунный гепатит	Диагностические титры аутоантител, повышение IgG, гипергаммаглобулинемия, характерные гистологические изменения (пограничный гепатит, лимфоплазматическая инфильтрация)
Первичный билиарный холангит (цирроз)	Наличие клинического и биохимического синдрома холестаза, наличие антимитохондриальных антител, повышение IgM, характерные гистологические изменения (негнойный деструктивный холангит)
Первичный склерозирующий холангит	Наличие клинического и биохимического синдрома холестаза, обнаружение деформации и стриктур желчных протоков при МР- и эндоскопической ретроградной холангиографии, характерные гистологические изменения (фиброз желчных протоков)
Недостаточность альфа-1-антитрипсина	Снижение уровня альфа-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки, сывороточного альфа-1-антитрипсина, мутации в гене A1AT
Наследственный гемохроматоз	Повышение уровня железа сыворотки, ферритина, снижение ОЖСС, мутации в гене HFE
Лекарственное поражение печени	Прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе в предыдущие 6 месяцев, наличие сопутствующих заболеваний, требующих постоянной терапии

13. Цели лечения

- Эрадикация ВГС с целью предотвращения развития цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация А1)
- У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация А1)

Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация А1)

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, гепатотоксичных 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 основных лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в табл. 10. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией.

Таблица 10. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

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

Симепревил	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE14	Капсулы 150 мг
Дасабувир, Омбитасвир + Паритапревил + Ритонавир	Противовирусные препараты прямого действия. Дасабувир: нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Омбитасвир: ингибитор белка NS5A Паритапревил: ингибитор протеазы NS3/4A Ритонавир: фармакокинетический бустер Код АТС J05A	Таблеток набор, содержащий: Дасабувир 250 мг; Омбитасвир 12,5 мг + Паритапревил 75 мг + Ритонавир 50 мг

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 на основе интерферона

Абсолютные противопоказания:

- Неконтролируемая депрессия

- Психоз
- Эпилепсия (при невозможности добиться контроля заболевания)
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- Детский возраст до 18 лет (для тройной терапии)
- 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
- НЬ < 130 г/л (муж), 120 г/л (жен)
- Нейтрофилы < 1500/мл
- Тромбоциты < 90,000/мл
- Креатинин > 1.5 мг/дл (132,6 мкмоль/л)
- Декомпенсированный ЦП
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

Противопоказания для начала ПВТ на основе Д+ОПР

- Декомпенсированный цирроз печени (класс В по Чайлд-Пью и выше), в том числе, в анамнезе
- Детский возраст до 18 лет

- Несоблюдение контрацепции, беременность, кормление грудью
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Аллергические реакции на ритонавир в анамнезе
- Противопоказания для назначения рибавирина (при комбинации с ним)

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 табл. 11.

Общие рекомендации по проведению ПВТ

- Полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (рекомендация А1)
- Обе молекулы ПегИФН-α2а (180 мкг/неделю) и ПегИФН-α2b (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 неуда-

Таблица 11. Мониторинг противовирусной терапии на основе интерферона. 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)

чей ПВТ, однако в настоящий момент нет достаточной доказательной базы использования инсулинсинтетазидеров 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 (через 4 недели), 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 первые 6 месяцев после ее окончания необходимо соблюдение эффективной (двойной) контрацепции

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, тройной терапии на основе интерферона³, а также безинтерфероновая терапия прямыми противовирусными агентами⁴
- 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 геноти-

па, с неудачей предшествующей двойной терапии, повторное лечение должно осуществляться в режиме тройной терапии или безинтерфероновой терапии прямыми противовирусными агентами (рекомендация А1)

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, с противопоказаниями к интерферону, лечение должно осуществляться в режиме безинтерфероновой терапии прямыми противовирусными агентами (рекомендация А1)
 - Во всех остальных случаях у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, выбор в пользу двойной, тройной терапии на основе интерферона или безинтерфероновой 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 факторы⁵, 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 менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1)
 - Алгоритм лечения в режиме двойной терапии ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, представлен на Схеме 1 Приложения 2.

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

- В схемах тройной терапии в комбинации с ПегИФН и РБВ используется ингибитор протеазы второго поколения – симепревир (СМВ) (рекомендация А1)
- Использование ингибиторов протеазы первого поколения (телапревир и боцепревир) не рекомендуется

² на основе комбинации ПегИФН-α и РБВ

³ на основе комбинации ПегИФН-α, РБВ и СМВ

⁴ на основе комбинации Д+ОПР

⁵ ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП

- При тройной терапии доза РБВ должна быть определена согласно инструкции. Доза ингибитора протеазы не может быть снижена, а в случае отмены препарата его 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 ингибитора протеазы не должны получать повторный курс по аналогичной схеме
- Основные принципы тройной терапии с симепревиrom (СМВ):
 - Рекомендуемая доза СМВ составляет 150 мг в сутки и принимается в 1 прием вместе с пищей
 - Если опоздание в приеме СМВ составило менее 12 часов, то пропущенную дозу следует принять как можно раньше и далее возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме симепревиrom 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 А1)
 - Во время тройной терапии с симепревиrom определение HCV RNA следует проводить на 4, 12 и 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация А2)
 - Тройная терапия с симепревиrom должна быть остановлена, если уровень HCV RNA \geq 25 МЕ/мл на 4 или 12 или 24 неделях лечения (Рекомендация А1)
 - 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 ПегИНФ- α , РБВ и СМВ нецелесообразно ввиду ее прогнозируемой неэффективности

- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, с использованием тройной терапии с СМВ представлен на Схеме 2 Приложения 2.

Рекомендации по безинтерфероновой терапии прямыми противовирусными агентами у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- В режиме безинтерфероновой терапии используется комбинация дасабувира с омбитасвиром, паритапревиrom, ритонавиrom (Д+ОПР)
- Рекомендуемая доза Д+ОПР включает одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером) и две таблетки омбитасвиrom/паритапревиrom/ритонавиrom 12,5/75/50 мг один раз в день (утром). У пациентов с циррозом печени, а также у всех пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1a, Д+ОПР используется в комбинации с РБВ
- Для пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа, без цирроза, впервые начинающих лечение или после неудачи терапии ИФН и РБВ, длительность терапии составляет 12 недель
- Для пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа с компенсированным циррозом, длительность терапии составляет 24 недели
- Для пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа, впервые начинающих лечение или после неудачи терапии ИФН и РБВ, без цирроза или компенсированным циррозом, длительность терапии составляет 12 недель
- При использовании РБВ его доза должна быть определена согласно инструкции
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, с использованием безинтерферонового режима на основе Д+ОПР, представлен на Схеме 3 Приложения 2

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 А2). При наличии неблагоприятных факторов (ИМТ $>$ 25, ИР, МС, тяжелый фиброз, ЦП или старший возраст) доза РБВ должна подбираться исходя из расчета 15мг/кг
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 5 и 6 генотипов, доза РБВ должна составлять 15 мг/кг (рекомендация А2)
- 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 log₁₀ 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 3 Приложения 2

Коррекция побочных явлений ПВТ

Коррекция наиболее частых побочных явлений должна проводиться согласно табл. 12.

Во избежание отмены ПегИФН или РБВ, в случае если снижение доз не обеспечивает улучшения гемограммы, возможно использование ростовых факторов (рекомендация C2)

- Рекомбинантный эритропоэтин может быть ис-

Таблица 12. **Коррекция наиболее частых побочных явлений ПВТ (рекомендация C2)**

Побочное явление	Тактика
Гриппоподобные симптомы, миалгия, артралгия	<ul style="list-style-type: none"> • Парацетамол (0,5-1 г за 30 мин до ИФН) • Щадящий режим • Питье (2-3 литра в сутки)
Поражение кожи в месте инъекции	<ul style="list-style-type: none"> • Проверка техники • Инъекции в другую область
Тяжелая контролируемая депрессия	Снижение дозы ПегИФН-α 2а по схеме: 180мг/неделю→135мг/неделю→90мг/неделю
Абсолютное число нейтрофилов < 750/мм ³	Снижение дозы ПегИФН-α 2в по схеме: 1,5мг/кг/неделю→1мг/кг/неделю→0,5мг/кг/неделю
Тромбоциты < 50,000/мм ³	Или применение агониста тромбопоэтина Элтромбопага (25-25 мг/сут) до достижения целевого уровня тромбоцитов
Гемоглобин <100 г/л	Снижение дозы РБВ на 200мг (минимальная доза 400 мг/сутки)
Тяжелая неконтролируемая депрессия	Отмена ПегИФН-α 2а/2в
Абсолютное число нейтрофилов < 500/мм ³	Если количество нейтрофилов и тромбоцитов начало увеличиваться, можно возобновить инъекции ПегИФН, но с уменьшенной дозировкой
Тромбоциты < 25,000/мм ³	Применение агониста тромбопоэтина Элтромбопага (25-25 мг/сут) до достижения целевого уровня
Гемоглобин <8 5г/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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

пользован при снижении уровня Hb ниже 100 г/л, во избежание снижения дозы или отмены РБВ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2)

- Агонист тромбопоэтина может быть использован в целях коррекции тромбоцитопении во избежание снижения дозы или отмены ПегИФН, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2); при этом необходимо иметь в виду риск развития тромбоцитических осложнений (у лиц с ЦП и при сниженном уровне альбумина <35 г/л и возрасте старше 60 лет)
- 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 В1)
- 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 В2)

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 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, находящихся на интерферонотерапии (рекомендация С2)
- Независимо от наличия 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 сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений (рекомендация А1)
- Лечение может быть начато с низких доз ПегИФН и РБВ с последующим повышением дозы или с полной дозы. В последнем случае снижение дозы и перерывы в лечении потребуются более чем в 50% случаев (рекомендация А2)

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 В2). 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 В2)
- Пациентам, инфицированным вирусом 1 генотипа, может быть назначена безинтерфероновая терапия прямыми противовирусными агентами. Рекомендуемая продолжительность лечения пациентов с нормальной функцией печени и стадией фиброза 2 и ниже по шкале Metavir после трансплантации печени с применением Д+ОПР в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от субтипа 1 генотипа ВГС. При применении Д+ОПР с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. В клинических исследованиях у пациентов после трансплантации печени были индивидуально подобраны дозы РБВ, которые составляли от 600 мг до 800 мг в сутки

- Биопсия печени должна проводиться каждый раз при ухудшении ФПП во время ПВТ (рекомендация С2)

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 В2)
- 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 В2). 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 В1)
- 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 СМВ может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: рилпривирин, ралтегравир, маравирок, тенофовир, абакавир, зидовудин, эмтрицитабин, ставудин, диданозин и ламивудин
- При одновременном применении комбинации Д+ОПР и АРВТ следует руководствоваться инструкцией по применению на предмет лекарственных взаимодействий и режима дозирования
- Возможно более раннее (CD4 лимфоциты >350 и <500 клеток/мкл) назначение АРВТ пациентам с ко-

инфекцией ВИЧ/ВГС, учитывая взаимоотношающее действие вирусов на течение обоих заболеваний (в случае принятия соответствующих рекомендаций в Национальном протоколе по АРВТ при ВИЧ-инфекции)

Пациенты с ко-инфекцией ВГВ

Чаше 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 В2)
- Если репликация ВГВ находится на значительном уровне до, во время или после эрадикации ВГС, можно назначить нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (рекомендация С2)
- Длительность терапии ПегИФН- α у данной категории пациентов должна корреспондироваться с соответствующими стандартами лечения ХГВ

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 табл. 13.

- Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те из них, кому планируется трансплантация почки, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для ПВТ (рекомендация А2)
- ПВТ должна включать ПегИФН- α в уменьшенной дозировке (рекомендация А1)
- РБВ может быть использован в уменьшенных дозах с осторожностью (рекомендация В2)
- Коррекции дозы симепревира у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести 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 предот-

Таблица 13. 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

вратить связанную с поражением печени летальность у пациентов после трансплантации и специфические причины дисфункции почечного графта. При наличии возможности ПВТ должна проводиться у потенциальных реципиентов до трансплантации почки (рекомендация B1)

- 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 A1)

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 B1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления наркотиков (рекомендация B1)
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления алкоголя (рекомендация A1)
- ПИН могут быть включены в реализуемые на территории РК комплексные программы по снижению вреда, в том числе в местах лишения свободы (рекомендация B1)
- 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 B1)
- Помимо медицинских показаний, до принятия решения о проведении ПВТ необходимо оценить социальные факторы и прогнозируемую приверженность пациента к терапии (рекомендация A1)
- 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 B1)
- ПВТ у данной категории пациентов должна проводиться мультидисциплинарной командой с участием психиатра/нарколога (рекомендация A1)
- В индивидуальном порядке прямые противовирусные агенты можно использовать у ПИН, находящихся на ОЗТ (рекомендация B1). При этом необходимо отслеживать признаки опиоидной токсичности или абстиненции (рекомендация B1)
- ОЗТ не является противопоказанием к трансплантации печени (рекомендация A1)

Пациенты с гемоглинопатиями

Наиболее распространенной гемоглинопатией, 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 проходили курс лечения, и те, у которых отсутствовал ответ на предыдущую терапию, должны находиться под постоянным врачебным наблюдением (рекомендация C2)
- Неинвазивные методы диагностики стадии фиброза лучше всего подходят для динамического наблюдения за пациентами (рекомендация C2)
- Скрининг ГЦК должен проводиться регулярно (рекомендация A2) с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП
- 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 14. Перечень основных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	Вероятность применения
Пегилированный интерферон альфа-2a	Интерфероны. Код АТС L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл	50%
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	50%
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Капсулы/таблетки 200 мг	100%
Симепревир	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE14	Капсулы 150 мг	30%
Дасабувир, Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир	Противовирусные препараты прямого действия. Дасабувир: ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B Омбитасвир: ингибитор белка NS5A Паритапревир: ингибитор протеазы NS3/4A Ритонавир: фармакокинетический бустер Код АТС J05A	Таблеток набор, содержащий: Дасабувир 250 мг; Омбитасвир 12,5 мг + Паритапревир 75 мг + Ритонавир 50 мг	30%

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

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	Вероятность применения
Элтромбопаг	Стимуляторы гемопоэза, тромбопоэза КОД АТС B02BX05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг	20%
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС A05AA02	Капсулы, 250 мг; 300 мг	30%
Цетиризин	Противоаллергическое средство - H1-блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг	20%
Тофизопам	Анксиолитическое средство (транквилизатор) КОД АТС N05BA23	Таблетки, 50 мг	10%
Циталопрам	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина КОД АТС N06AB04	Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг	10%
Левотироксин натрия	Тиреоидное средство, КОД АТС H03AA01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг	30%
Парацетамол	НПВП	Таблетки, 500 мг	30%

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

Перечень основных лекарственных средств соответствует таковому для амбулаторного уровня (табл. 14)

Таблица 16. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на стационарном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая Группа	Форма выпуска	Вероятность применения
Филграстим	Стимуляторы гемопоэза (лейкопоэза) КОД АТС L03AA02	Раствор для внутривенного и подкожного введения, флаконы, 30 млн ЕД (300 мкг)	10%
Эритропоэтин альфа	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС B03XA01	Раствор для внутривенного и подкожного введения; шприц, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 4000 МЕ; 10 000 МЕ	10%
Эпоэтин бета	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза) КОД АТС B03XA01	Раствор для в/в и п/к введения, шприц-тюбики, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 10 000 МЕ	10%
Элтромбопаг	Стимуляторы гемопоэза, тромбопоэза КОД АТС B02BX05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг	20%
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени КОД АТС A05AA02	Капсулы, 250 мг; 300 мг	30%
Цетиризин	Противоаллергическое средство - H1-блокатор гистаминовых рецепторов КОД АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг	20%
Тофизопам	Анксиолитическое средство (транквилизатор) КОД АТС N05BA23	Таблетки, 50 мг	10%
Циталопрам	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина КОД АТС N06AB04	Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг	10%
Левотироксин натрия	Тиреоидное средство, КОД АТС H03AA01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг	20%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг; 500 мг	10%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС S01AE03	Раствор для инъекций, фл., 100 мл/200 мг	10%
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг, 500 мг	10%
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон КОД АТС J01MA12	Раствор для инфузий, 100 мл/500 мг	10%
Цефтриаксон	Антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда КОД АТС J01DD04	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг	10%
Меропенем	Антибактериальный препарата Карбапенемы КОД АТС J01DH02	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг	10%
Парацетамол	НПВП	Таблетки, 500 мг	30%

14.2 Другие виды лечения

Адьювантная терапия

Во время противовирусной терапии в ряде случаев требуется назначение препаратов для коррекции ее побочных эффектов (например, парацетамола, L-тироксина, антигистаминных, антибактериальных средств, антидепрессантов, а также ростовых факторов, особенно у пациентов с циррозом печени). У пациентов с явлениями внутрипеченочного 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.

14.3 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 непрямо́й эластометрии печени
- Снижение риска прогрессирования заболевания, развития ЦП и ГЦК

III ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Нересов 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., магистр общественного здравоохранения, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ СР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени;
4. Табаров А.Б., начальник отдела инновационного менеджмента, клинический фармаколог, РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов:

Конфликт интересов отсутствует

18. Рецензенты:

Бакулин И.Г., д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии Московского клинического научно-практического центра, главный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москва;

Доскожаева С.Т., д.м.н., профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования МЗСР РК.

19. Указание условий пересмотра протокола:

не реже чем каждые 3 года, либо по мере одобрения новых методов диагностики и лечения хронического гепатита С.

20. Список использованной 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;60:392–420
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology 2015; <http://www.easl.eu/media/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-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>
8. AASLD-IDSА 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, симепреви́р, комбинация дасабуви́ра с омбитасви́ром, паритапреви́ром, ритонави́ром. ■

Приложение 1

Правила проведения пункционной биопсии печени

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 лабораторией, 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. Биопсия выполняется под контролем УЗИ, что минимизирует число осложнений.
9. 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.
10. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции (с выполнением УЗИ, общего анализа крови) должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (см. табл. 4 и 5).
11. Корректные результаты морфологического исследования следует считать при получении столбика печеночной ткани не менее 15 мм и числом портальных трактов не менее 10.

Приложение 2

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

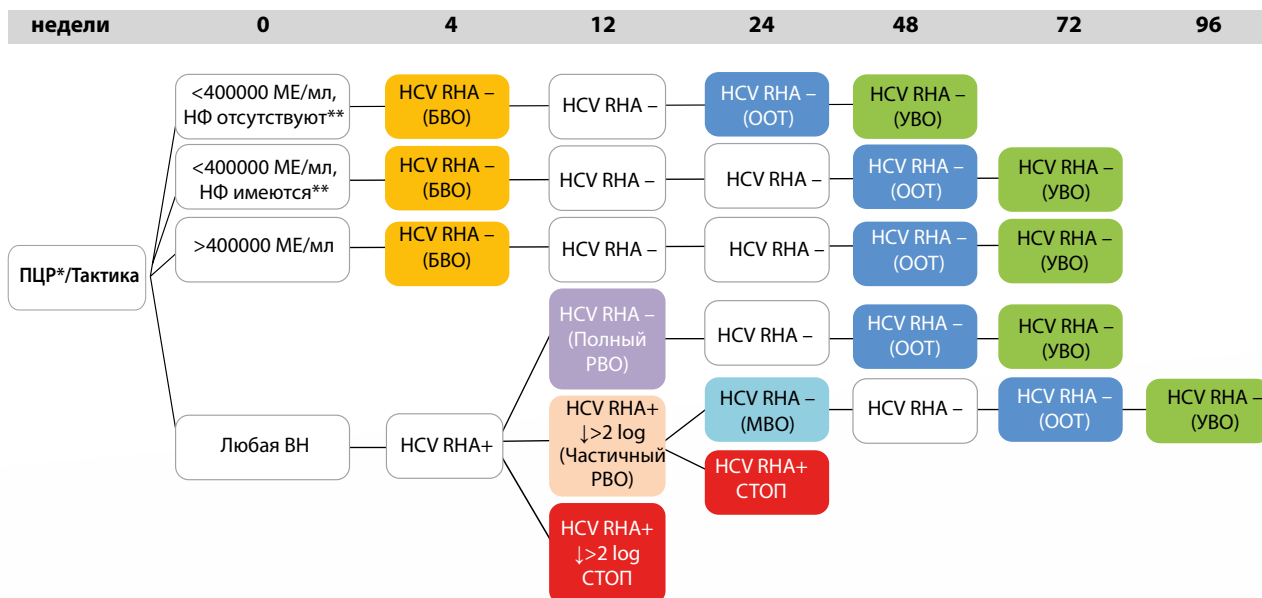
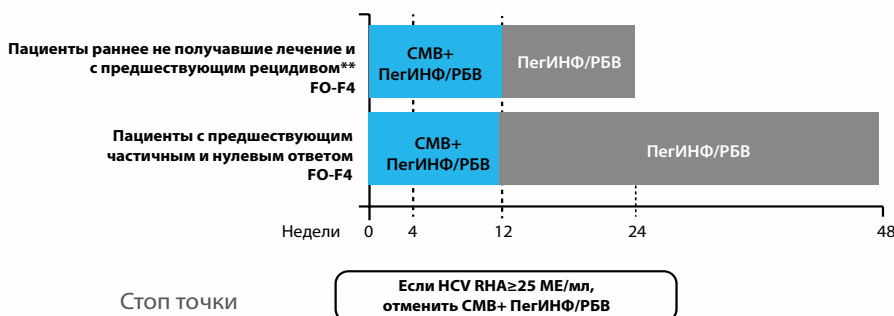


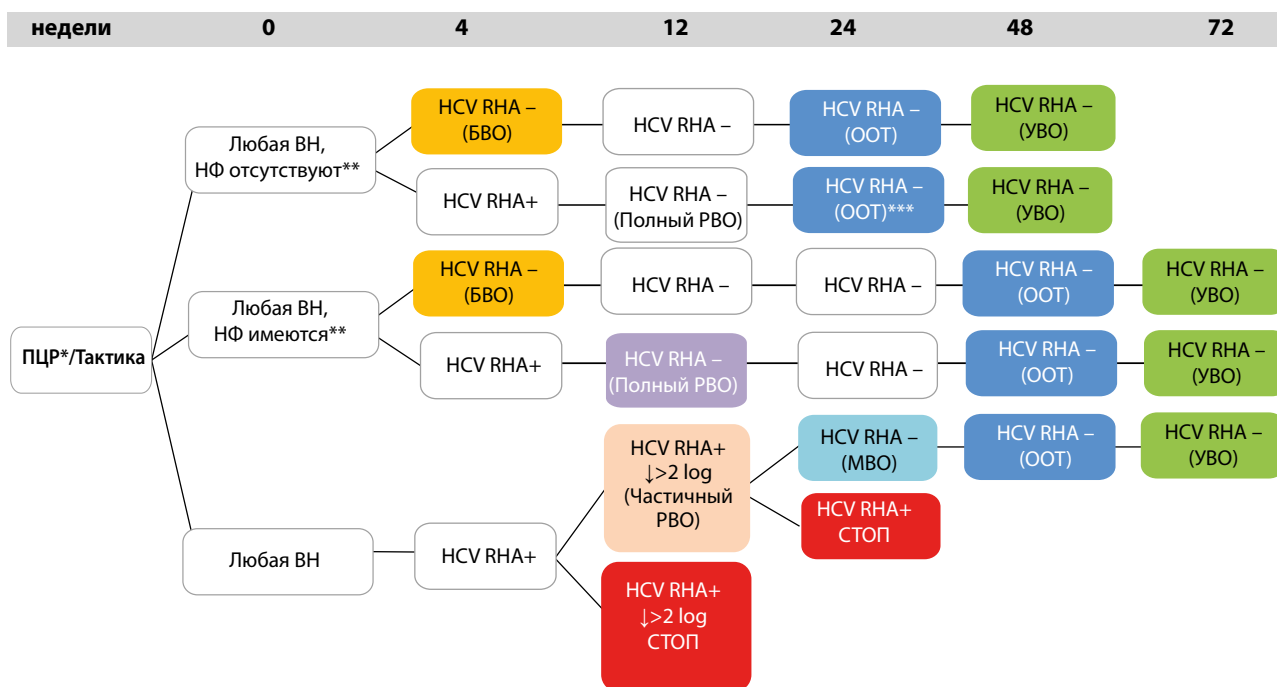
Схема 2. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа*, в режиме тройной терапии с симепревиrom



*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)

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



*Используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл

**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 4. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме безинтерфероновой терапии Д+ОПР

Группа пациентов	Лекарственные препараты*	Продолжительность
Генотип 1a, без цирроза	Д+ОПР + РБВ	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Д+ОПР + РБВ	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Д+ОПР	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Д+ОПР + РБВ	12 недель

*Схема применения комбинации Д+ОПР + РБВ в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии

Рекомендовано

Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
№19 от 10 декабря 2015 года

Клинический протокол диагностики и лечения «Цирроз печени у взрослых»

Авторы: Калиаскарова К.С., Нерсесов А.В.,
Джумабаева А.Е., Конысбекова А.А., Табаров А.Б.
Рецензент: Ташенова Л.К.

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Цирроз печени у взрослых
2. **Код протокола:**
3. **Код(ы) МКБ-10:**

K70 – Алкогольная болезнь печени
K70.0 – Алкогольная жировая дистрофия печени
K70.1 – Алкогольный гепатит
K70.2 – Алкогольный фиброз и склероз печени
K70.3 – Алкогольный цирроз печени
K70.4 – Алкогольная печеночная недостаточность
K71 – Токсическое поражение печени
K71.0 – Токсическое поражение печени с холестаазом
K71.1 – Токсическое поражение печени с печеночным некрозом
K71.2 – Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита
K71.3–71.5 – Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического гепатита
K71.7 – Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени
K72 – Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках
K72.0 – Острая и подострая печеночная недостаточность
K73 – Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках
K74 – Фиброз и цирроз печени
K74.0 – Фиброз печени
K74.1 – Склероз печени
K74.3 – Первичный билиарный цирроз
K74.4 – Вторичный билиарный цирроз
K74.5 – Билиарный цирроз неуточненный
K75 – Другие воспалительные болезни печени
K75.2 – Неспецифический реактивный гепатит
K75.3 – Гранулематозный гепатит, не классифицированный в других рубриках
K76 – Другие болезни печени
K76.0 – Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
K76.1 – Хроническое пассивное полнокровие печени
K76.2 – Центрилобулярный геморрагический некроз печени
K76.3 – Инфаркт печени
K76.5 – Веноокклюзионная болезнь печени
K76.6 – Портальная гипертензия
K76.9 – Другие уточненные болезни печени

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЖ – асцитическая жидкость;
АЛТ – аланинаминотрансфераза;
анти-LKM1 – антитела печеночно-почечным микросомам;
АСТ – аспаратаминотрансфераза;
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода;
ГТПП – гаммаглутамилтранспептидаза;
ГПС – гепатопульмональный синдром;
ГРС – гепаторенальный синдром;
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;
КНФ – Казахстанский национальный формуляр;
КТ – компьютерная томография;
ЛС – лекарственные средства;
МВА – микроволновая абляция;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;
ОАК – общий анализ крови;
ОАМ – общий анализ мочи;
ОЖСС – общая железосвязывающая способность;
ОПН – острая почечная недостаточность;
ПМЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты;
ПТИ – протромбиновый индекс;
ПЭ – печеночная энцефалопатия;
РЧА – радиочастотная абляция;
СН – сердечная недостаточность;
Т4 свободный – тироксин свободный;
ТП – Трансплантация печени;
ТТГ – тиреотропный гормон;
УДХК – урсодезоксихолевая кислота;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ФПН – фульминантная печеночная энцефалопатия;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ХЭПА – химиоэмболизация печеночной артерии;
ЦП – цирроз печени;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭКГ – электрокардиограмма;
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;
ЭхоКГ – эхокардиография;
AASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени;
EASL – Европейская ассоциация по изучению печени;
IAC – Международное общество по изучению асцита;
SAAG – serum albumin-ascites gradient (альбуминовый градиент).

5. **Дата пересмотра протокола:** 2015 год
6. **Категория пациентов:** взрослые
7. **Пользователи протокола:** гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты, хирурги, хирургитрансплантологи, онкологи, терапевты, врачи общей практики

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций представлена в табл. 1.

Таблица 1. Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

8. Определение:

Цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени (определение ВОЗ).

9. Клиническая классификация цирроза печени основана на указании:

1. этиологического фактора;
2. класса тяжести;
3. индекса прогноза смертности пациента – MELD;
4. осложнений.

Клиническая классификация причин развития фиброза и цирроза печени («Болезни печени по Шиффу», Юджин Р. и соавт., 2012 г.) указана в табл. 2.

Таблица 2. Причины развития фиброза и цирроза печени

Пресинусоидальный фиброз	Паренхиматозный фиброз	Постсинусоидальный фиброз
Шистосомоз Идиопатический портальный фиброз	<p>Лекарственные препараты и токсины:</p> <p>Алкоголь Метотрексат Изониазид Витамин А Амиодарон Пергексиллин α-Метилдопа Оксифенисатин</p> <p>Инфекционные заболевания: Хронический гепатит В, С, Д Бруцеллез Эхинококкоз Врожденный или третичный сифилис</p> <p>Аутоиммунные заболевания: Аутоиммунный гепатит (тип 1, тип 2)</p> <p>Сосудистые заболевания: Хронический венозный застой Наследственная геморрагическая телеангиэктазия</p> <p>Метаболические/генетические нарушения: Болезнь Вильсона-Коновалова Наследственный гемохроматоз Недостаточность α1-антитрипсин Нарушение углеводного обмена Нарушение липидного обмена Нарушение обмена мочевины Порфирия Нарушение аминокислотного обмена Нарушение метаболизма желчных кислот</p> <p>Билиарная обструкция: Первичный билиарный цирроз Вторичный билиарный цирроз (в исходе ПСХ, н-р) Муковисцидоз Билиарная атрезия/неонатальный гепатит Врожденные билиарные кисты</p> <p>Идиопатические/смешанные: Неалкогольный стеатогепатит Индийский детский цирроз Гранулематозное поражение Поликистоз печени</p>	Синдром синусоидальной обструкции (Венооклюзионные заболевания)

Для оценки состояния компенсации больных циррозом печени применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (табл. 3, 4).

Таблица 3. Классификация тяжести цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой	умеренный/большой
Энцефалопатия	нет	небольшая/умеренная	умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, г/дл	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, сек.	1–3	4–6	>6

Примечание: при сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме баллов 12 и более – 2 месяца.

Таблица 4. Балльная оценка класса тяжести по Child-Turcotte-Pugh

Общее количество баллов	Класс
5–6	A
7–9	B
10–15	C

Индекс MELD определяется с целью оценки прогноза смертности пациента и рассчитывается по следующей формуле:

$MELD = 10 \times (0,957 \ln(\text{уровень креатинина}) + 0,378 \ln(\text{уровень общего билирубина}) + 1,12 (\text{МНО}) + 0,643 \times X)$, где \ln – натуральный логарифм. Имеются также on-line калькуляторы.

Осложнения ЦП:

- Асцит;
- Спонтанный бактериальный перитонит (СБП);
- Печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП);
- Гепаторенальный синдром (ГРС);
- Синдром гиперспленизма;
- Тромбоз портальной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен;
- Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) (может быть условно отнесена к осложнениям ЦП, так как в большинстве случаев возникает на его фоне).

Определения и классификация осложнений ЦП:

- **Асцит** – скопление свободной жидкости в брюшной полости. В табл. 5 приведена классификация асцита по шкале оценки IAC (International Ascites Club, 2003).

Таблица 5. Классификация асцита по шкале IAC (International Ascites Club, 2003)

Степень	Клиническое описание
1	Незначительный асцит, выявляемый только при УЗИ

2	Умеренный асцит с симметричным растяжением живота
3	Массивный асцит с выраженным напряжением живота

- **Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)** – инфекция асцитической жидкости без первичного очага. Характеризуется нейтрофилезом асцитической жидкости (свыше 250/мм³) и положительным результатом бактериального посева. СБП чаще диагностируется на поздней стадии ЦП и может сочетаться со спонтанной бактериальной эмпиемой плевры.
- **Печеночная энцефалопатия (ПЭ)** – спектр потенциально обратимых нейропсихических изменений у пациентов с дисфункциями печени. ПЭ диагностируется на совокупности следующих данных:
Характерные клинические проявления:
 - Расстройства сна (инсомния, гиперсомния) (предшествуют явным неврологическим симптомам);
 - Брадикинезия;
 - Астериксис;
 - Повышенные глубокие сухожильные рефлексы;
 - Очаговая неврологическая симптоматика (чаще гемиплегия);
 - Положительные психометрические тесты;
 - Нарушения сознания;
 - Наличие заболевания печени и его проявления;
 - Наличие провоцирующих факторов (табл. 6).
Лабораторные данные;
 - Психометрические тесты;
 - Электрофизиологические тесты;
 - Радиографические исследования;
 - Исключение других причин энцефалопатии.

Таблица 6. Провоцирующие факторы ПЭ

Лекарства/токсины	Бензодиазепины Наркотики Алкоголь
↑ продукция (катаболизм), абсорбция или поступление NH ₃ в головной мозг	Избыточное потребление белка с пищей ЖК-кровотечение Инфекции Электролитные нарушения (гипокалиемия) Запор Метаболический алкалоз
Дегидратация	Рвота Диарея Кровотечение Назначение диуретиков Парацентез в больших объемах
Портосистемное шунтирование	Шунтирующие операции (30–70%) Спонтанные шунты
Сосудистая окклюзия и ГЦК	Тромбоз воротной вены Тромбоз печеночной вены

Классификация ПЭ представлена в табл. 7, 8, 9.

Таблица 7. Классификация ПЭ

Тип	Номенклатура	Категория	Раздел
A (Acute)	ПЭ, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью		
B (Bypass)	ПЭ, ассоциированная с портосистемным шунтированием без печеночно-клеточной патологии		
C (Cirrhosis)	ПЭ, ассоциированная с ЦП и ПГТ/или системным шунтированием	Эпизодическая ПЭ	Спровоцированная
			Спонтанная
			Возвратная
		Персистирующая ПЭ	Легкая
			Тяжелая
		Минимальная ПЭ	

Таблица 8. Стадии ПЭ (критерии West-Haven)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0	Не изменено	↓ внимания и памяти (при целенаправленном исследовании)	Не изменено	↑ время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация нарушение ритма сна и бодрствования	↓ способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Летаргия	Дезориентация во времени, ↓↓ способности к счету	Апатия/агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	–	–	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Таблица 9. Шкала комы Glasgow

Функциональные пробы	Характер реакций	Баллы
Открывание глаз	Спонтанное открывание	4
	В ответ на словесный приказ	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленная в ответ на словесный приказ	6
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение, «отдергивание конечностей»	5
	Нецеленаправленная в ответ на болевое раздражение «отдергивание со сгибанием конечностей»	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции на болевое раздражение	1
Словесные ответы	Сохранность ориентировки, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

- **Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)** – сформированные портосистемные коллатерали, которые связывают портальное венозное и системное венозное кровообращение [1]. Корреляции между наличием ВРВП и тяжестью заболевания печени указаны в табл. 9.

Таблица 10. Корреляция между наличием ВРВП и тяжестью заболевания печени

Класс тяжести ЦП	Наличие ВРВП, %
пациенты класса А по шкале Чайлд-Пью	в 40% случаев имеются ВРВП
пациенты класса С по шкале Чайлд-Пью	в 85% случаев имеются ВРВП

В клинической практике может использоваться эндоскопическая классификация ВРВП по К.-J. Raquet (1983 г.) (табл. 10).

Таблица 11. Эндоскопическая классификация ВРВП по К.-J. Raquet

1 степень	Единичные эктазии вен (верифицируются эндоскопически, но не определяются рентгенологически).
2 степень	Единичные, хорошо отграниченные стволы вен, преимущественно в нижней трети пищевода, которые при инсuffляции воздуха отчетливо выражены. Просвет пищевода не сужен, слизистая пищевода над расширенными венами не истончена.
3 степень	Просвет пищевода сужен за счет выбухания ВРВ, в нижней и средней третях пищевода, которые частично спадаются при инсuffляции воздуха. На верхушках ВРВ определяются единичные красные маркеры или ангиоэктазии.
4 степень	В просвете пищевода – множественные варикозные узлы, не спадающиеся при сильной инсuffляции воздухом. Слизистая оболочка над венами истончена. На верхушках вариксов определяются множественные эрозии и/или ангиоэктазии.

В соответствии с классификацией, приводимой в клинических рекомендациях AASLD, ВРВ подразделяются на малые, средние и крупные. Японское научное общество по изучению портальной гипертензии (JSPH) классифицирует ВРВ по форме, локализации, цвету и наличию красных знаков (табл. 11).

Таблица 12. Классификация ВРВ (JSPH, 1991)

Категории	Интерпретация	
Форма (F)	F0	ВРВ отсутствуют
	F1	Прямые ВРВ малого калибра, расправляющиеся при инсuffляции
	F2	Извитые/в виде бусин ВРВ среднего калибра, занимающие менее трети просвета, не расправляющиеся при инсuffляции
	F3	Извитые ВРВ и опухолевидные варикозные узлы, занимающие более 1/3 просвета пищевода

Локализация (L)	Ls	ВРВ, достигающие верхней трети пищевода
	Lm	ВРВ, достигающие средней трети пищевода
	Li	ВРВ, достигающие нижней трети пищевода
	Lg-c	ВРВ, локализованные в области кардиального жома
	Lg-cf	ВРВ, распространяющиеся на кардию и дно желудка
	Lg-f	Изолированные ВРВ, локализованные в области дна желудка
	Lg-b	Изолированные ВРВ, локализованные в теле желудка
	Lg-a	Изолированные ВРВ, локализованные в антральном отделе желудка
Цвет (C)	Cw	ВРВ белого цвета
	Cb	ВРВ синего цвета
Красные знаки (RCS)	RCS (-)	Нет красных знаков
	RCS (+)	Красные знаки определяются на 1–2 венозных стволах
	RCS (++)	Более двух знаков, определяемых в нижнем сегменте пищевода
	RCS (+++)	Множество красных знаков

Гепаторенальный синдром (ГРС) характеризуется развитием преренальной почечной недостаточности на фоне декомпенсированного цирроза печени с асцитом при отсутствии других причин патологии почек. Диагностические критерии ГРС следующие (International ascites club, 2007):

- хроническое или острое заболевание печени с тяжелой печеночной недостаточностью и с портальной гипертензией;
- креатинин плазмы >133 мкмоль/л, прогрессивное повышение в течение дней и недель;
- отсутствие других причин ОПН (шок, бактериальная инфекция, недавний прием нефротоксических ЛС, отсутствие УЗ-признаков обструкции или паренхиматозного заболевания почек);
- количество эритроцитов в моче <50 в п/зр (при отсутствии мочевого катетера);
- протеинурия <500 мг/сутки;
- отсутствие улучшения функции почек после в/в введения альбумина (1 г/кг/сутки – до 100 г/сутки) как минимум на протяжении 2 суток и отмены диуретиков.

Классификация ГРС по типам представлена в табл. 13.

Таблица 13. Классификация ГРС

Тип	Клинико-диагностические критерии
I	Тяжелое течение Снижение клиренса на 50% (<20 мл/мин.) в течение 2 недель или 2-кратное повышение креатинина плазмы >220 мкмоль/л
II	Менее тяжелое течение Характерно наличие асцита, резистентного к диуретикам

- **Гиперспленизм** – гематологический синдром, характеризующийся снижением количества форменных элементов крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) у больных с заболеваниями печени, как правило, на фоне спленомегалии.

- **Тромбоз воротной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен** – процесс образования тромба вплоть до полной окклюзии просвета воротной или селезеночной вены. Возможен также тромбоз обоих сосудов.
- **Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)** – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов. Классификация ГЦК представлена в соответствующем протоколе диагностики и лечения.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации

10.1. Показания для плановой госпитализации:

- Определение тяжести и этиологии поражения печени (включая выполнение биопсии);
- Коррекция декомпенсированного заболевания печени;
- Профилактика и лечение осложнений ЦП (включая терапевтические, эндоскопические и хирургические методы);
- Проведение этиотропной (противовирусной и иной), патогенетической (иммуносупрессивной и иной) терапии и коррекция ее побочных эффектов;
- Обследование при подготовке к трансплантации печени.

10.2. Показания к экстренной госпитализации:

- Кровотечение из ВРВ;
- Прогрессирующая печеночная энцефалопатия;
- Гепаторенальный синдром;
- Спонтанный бактериальный перитонит;
- Острые тромбозы в системе воротной/нижней полых вен;
- Быстрое прогрессирование симптомов декомпенсации.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

- 11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:
- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
 - ОАМ;
 - Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП,

ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, сывороточное железо, общий холестерин, креатинин, глюкоза, натрий, калий, ферритин, церулоплазмин);

- Коагулограмма (МНО, ПВ);
- ANA; AMA;
- Альфа-фетопrotein (АФП);
- Маркеры гепатитов В, С, D: HBsAg; анти-HCV; анти-HDV;
- При выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной нагрузки; HCV-РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-РНК – определение вирусной нагрузки;
- Маркер ВИЧ;
- Определение группы крови;
- Определение резус-фактора;
- ЭКГ;
- УЗ-исследование органов брюшной полости;
- ЭГДС;
- Тест связывания чисел.

11.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Средний объем эритроцитов (с целью дифференциальной диагностики алкогольного поражения печени);
- Среднее содержание гемоглобина в эритроците (с целью дифференциальной диагностики анемий);
- Кал на скрытую кровь;
- Электрофорез белков (гамма-глобулин);
- Биохимический анализ крови (общий белок, ОЖСС, аммиак крови, мочевины);
- Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, Д-димер);
- Определение маркеров гепатита В: HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBs, анти-HBe;
- A₁-антитрипсин;
- Иммуноглобулин G;
- Иммуноглобулин A;
- Иммуноглобулин M;
- Иммуноглобулин E;
- Антитела к двуспиральной ДНК;
- Антитела к гладкой мускулатуре;
- Антитела печеночно-почечным микросомам Анти-LKM₁;
- Гормоны щитовидной железы: T₄ свободный, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе;
- Содержание криоглобулинов;
- Допплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением;
- УЗИ органов малого таза;
- ЭхоКГ;
- Непрямая эластография печени.

11.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:

согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК с определением уровня тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, сывороточный альбумин, сывороточное железо, общий холестерин, креатинин, глюкоза, ферритин; концентрация в сыворотке крови натрия/калия);
- Коагулология: (ПВ, МНО);
- Альфа-фетопrotein (АФП);
- Определение маркеров гепатита В, С, D: HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBs, анти-HBe; анти-HCV; анти-HDV;
- При выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной нагрузки; HCV-РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-РНК – определение вирусной нагрузки;
- Определение группы крови;
- Определение резус-фактора;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- Допплерографическое исследование сосудов печени и селезенки;
- ЭГДС;
- Тест связывания чисел;
- Парацентез абдоминальный при впервые выявленном асците у пациента с целью исследования асцитической жидкости и выявления причин асцита (УД-А).

11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- Средний объем эритроцитов;
- Среднее содержание гемоглобина в эритроците;
- ОАМ; проба Нечипоренко, суточная протеинурия;
- Кал на скрытую кровь;
- Биохимический анализ крови (аммиак, общий белок, церулоплазмин, ОЖСС, мочевины);
- Электрофорез белков (гамма-глобулин);
- Коагулология: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген;
- Маркер ВИЧ;
- Иммуноглобулин G;
- Иммуноглобулин A;
- Иммуноглобулин M;
- Иммуноглобулин E;
- ANA;
- AMA;
- Антитела к двуспиральной ДНК;
- Антитела к гладкой мускулатуре;
- Анти-LKM₁; анти-LC1;
- Содержание гормонов щитовидной железы: свобод-

- ный Т4, ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе;
 - α1-антитрипсин;
 - Содержание криоглобулинов;
 - СРБ, прокальцитонин (при подозрении на бактериальные инфекции);
 - Исследование асцитической жидкости (клеточного состава, определение альбуминового градиента);
 - Культуральные исследования перед АБТ при подозрении на инфекцию АЖ;
 - Посев крови (должен проводиться у всех пациентов с подозрением на СБП) (УД-А1);
 - колоноскопия;
 - КТ или МРТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением;
 - УЗ-исследование малого таза;
 - КТ/МРТ органов малого таза;
 - ЭхоКГ;
 - Непрямая эластография печени;
 - ЭЭГ;
 - КТ/МРТ головного мозга (в случаях подозрения на наличие других причин энцефалопатии: субдуральной гематомы, травмы и др.);
 - Парацентез диагностический;
- При обследовании по поводу планируемой трансплантации печени:

- Определение антител класса IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барра; антитела класса IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барра; Вирус Эпштейна-Барра, определение ДНК (Epstein Barr virus, DNA) в сыворотке крови при подготовке больного к ТП;
- Определение авидности анти-CMV IgG, антитела класса IgG к цитомегаловирусу, антитела класса IgM к цитомегаловирусу) ДНК цитомегаловируса при подготовке больного к ТП;
- Определение антител класса IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, антител класса IgM к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, ПЦР на определение ДНК герпес-вирус человека 1 и 2 типа при подготовке больного к ТП;
- Посев на микрофлору и определение чувствительности к расширенному спектру антимикробных препаратов из носоглотки, отделяемого половых органов (влагалища), мочи.

11.6. Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

Клинические и инструментальные признаки внутрипеченочной портальной гипертензии, гистологические признаки ЦП.

12.1. Жалобы и анамнез

Жалобы:

- Сонливость, слабость, повышенная утомляемость (при выраженной сонливости, равно как и при раздражительности и агрессивном поведении, необходимо исключать печеночную энцефалопатию);
- Кожный зуд, иктеричность склер и слизистых обо-

лочек, уздечки языка, потемнение мочи (как правило, свидетельствует о печеночной недостаточности);

- Увеличение живота в объеме за счет скопившейся жидкости (может скапливаться более 10–15 литров), при большом ее количестве создается картина «напряженного асцита», вздутие пупка;
- Расширение вен передней брюшной стенки в виде «голова медузы»;
- Кровоточивость десен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния, синячки в местах инъекций вследствие нарушения синтеза факторов свертывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме;
- Рвота с примесью крови, мелена, ректальные кровотечения из варикозно расширенных вен;
- Лихорадка (при присоединении инфекций);
- Затруднение дыхания при выраженном асците (вследствие повышенного внутрибрюшного давления и ограниченной подвижности диафрагмы, гидроторакса);
- Снижение либидо, аменорея.

Анамнез: особенности анамнеза заболевания зависят от этиологии и хронологии прогрессирования ЦП.

12.2. Физикальное обследование позволяет выявить:

- Телеангиоэктазии на верхней половине туловища и лице;
- Ладонная эритема;
- Желтуха;
- Гинекомастия;
- Атрофия яичек;
- Отеки ног (при асците);
- Шум Крювелье-Баумгартена (сосудистый шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей);
- Контрактура Дююитрена, более типичная для алкогольного генеза цирроза печени;
- Изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
- Атрофия скелетной мускулатуры, отсутствие оволосения на лобке и в подмышечных впадинах (у мужчин);
- Увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
- Печеночный запах возникает при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печеночной комы и сопровождает его;
- Хлопающий тремор;
- Кровоподтеки и другие проявления геморрагического синдрома;
- Афты, язвы в полости рта;
- Гепатомегалия или уменьшение печени, спленомегалия.

12.3. Лабораторные исследования.

Асцит. Если асцит впервые выявлен у пациента, обязательен абдоминальный парацентез с целью исследования асцитической жидкости и выявления причин асцита (уровень А1). При установленном диагнозе, диагностический парацентез проводится по показаниям.

Обязательное исследование асцитической жидкости включает:

1. Клеточный состав:
 - количество эритроцитов (если превышает 10000/мл, то можно предполагать наличие у больного злокачественных новообразований или травматических повреждений)
 - количество лейкоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) (при их увеличении более 500 и 250 клеток/мм³ соответственно, можно предполагать наличие бактериального перитонита)
 - количество лимфоцитов (лимфоцитоз – признак туберкулезного перитонита или перитонеального карциноматоза)
2. общий белок (в целях дифференциального диагноза транссудата и экссудата);
3. альбумин для расчета альбуминового градиента (serum albumin-ascites gradient, SAAG) рассчитывается по следующей формуле: Альбуминовый градиент = альбумин сыворотки крови – альбумин АЖ
 - градиент ≥ 11 г/л свидетельствует о портальной гипертензии
 - градиент < 11 г/л свидетельствует о других причинах асцита
4. Культуральные исследования (при подозрении на бактериальный перитонит).

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП).

Лабораторные исследования, помимо общеклинических тестов, СРБ, включают также исследование асцитической жидкости. В зависимости от результатов данного исследования выделяют несколько вариантов СБП (табл. 14).

Печеночная энцефалопатия. Лабораторные исследования имеют вспомогательное значение. Биохимические тесты отражают нарушения функции печени (гипогликемия, гипохолестеринемия, гипокоагуляция) и электролитный дисбаланс (чаще гипонатриемия и гипокалиемия) и позволяют исключить другие причины мозговой дисфункции. Определение аммиака также не является специфичным. Его повышение > 2 раз может встречаться при ПЭ, но не отражает ее прогрессирование. Считается более точным определение аммиака в артериальной крови, а также измерение его постпрандиального уровня.

Варикозное расширение вен пищевода и желудка (ВРВ). Лабораторные методы диагностики имеют вспомогательное значение и, в основном, ограничиваются исследованием ОАК, показателей обмена железа для оценки объема кровопотери при кровотечении из ВРВ.

Гепаторенальный синдром (ГРС).

Лабораторные методы исследования ГРС имеют основополагающее значение в диагностике и включают определение следующих тестов:

- Креатинин сыворотки крови, ОАМ (основные тесты)
- Проба Нечипоренко, суточная протеинурия (вспомогательные тесты)

Гиперспленизм. Диагностика гиперспленизма осуществляется по результатам ОАК для диагностики наличия и степени анемии, тромбоцитопении и лейкопении.

Тромбоз портальной (ТВВ) и селезеночной (ТСВ) вен. Лабораторная диагностика включает определение коагулограммы для оценки изменений показателей гемостаза, а также измерение концентрации Д-димера в крови (в первые сутки после предполагаемого тромбоза).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Лабораторная диагностика осуществляется согласно соответствующему протоколу и включает определение альфа-фетопротейна (АФП). Данный онкомаркер обладает относительной специфичностью и обнаруживается в повышенной концентрации у 50–70% пациентов с ГЦК. АФП может быть также повышен при нормальной беременности, холангиокарциноме, метастазах колоректального рака в печень.

12.4. Инструментальные исследования.

Асцит. С целью диагностики асцита основным методом является УЗ-исследование брюшной полости.

К дополнительным (дифференциальным) методам относятся:

- УЗИ органов малого таза: выявление образований;
- КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием: выявление образований печени, поджелудочной железы почек;
- КТ/МРТ малого таза: выявление образований яичников или простаты.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ). Наиболее доступными являются психометрические тесты (нарушения почерка, тесты связи чисел и букв). С целью оценки ПЭ

Таблица 14. Варианты СБП по результатам исследования АЖ

Варианты	Исследование АЖ		Возможные причины/комментарии
	Посев	ПМЯЛ/мм ³	
СБП	+	> 250	
Немикробный нейтрофильный	-	> 250	Предшествующая АБТ Технические погрешности взятия АЖ и ее культивирования Самостоятельно разрешившийся СБП
Мономикробный ненейтрофильный	+ (1 микроорганизм)	< 250	Чаще фаза колонизации Прогрессирует до СБП в 62–86%
Полимикробный ненейтрофильный	+ (несколько микроорганизмов)	< 250	Повреждение кишечника во время парацентеза

рабочей группой 11 Всемирного конгресса гастроэнтерологов был рекомендован тест связи чисел (NCT, Number Connection Test) или тест Рейтана, интерпретация которого представлена в табл. 15. Недостатками данного теста являются его приемлемость для оценки умеренно выраженной ПЭ, временные затраты и неспецифичность.

Таблица 15. Интерпретация результатов теста связи чисел

Стадия ПЭ	Время теста, сек.	Баллы
отсутствует	<40	0
латентная	41–60	1
I, I-II	61–90	2
II	91–120	3
II-III	>120	4

Методы инструментальной диагностики ПЭ относятся к дополнительным и включают:

- Электрофизиологические тесты ПЭ: 2-стороннее синхронное снижение частоты, затем уменьшения амплитуды волн, затем – появление трехфазных потенциалов (ПЭ III), исчезновение нормального α -ритма;
- Оценку критической частоты мельканий. Метод основан на том, что изменения ретикулярных глиальных клеток аналогичны таковым в астроцитах головного мозга. Регистрируются электрические сигналы синхронных нервных импульсов в ответ на афферентные стимулы: визуальные, соматосенсорные, акустические, требующие участия интеллекта (N – P300 пик);
- КТ головного мозга, которая показана в случаях подозрения на наличие других причин энцефалопатии (субдуральная гематома, травма и др.) и позволяет оценить наличие, локализацию и выраженность отека мозга.
- МРТ головного мозга, которая более точна в выявлении отека мозга. Характерно повышение интенсивности сигнала в базальных ганглиях на T₁-взвешенных изображениях.

Варикозно расширенные вены пищевода и желудка. Основным методом диагностики ВРВ пищевода и желудка является ЭГДС. При исходном отсутствии ВРВ у пациентов с ЦП или стадией F4, установленной эластометрически, обязательный скрининг на ВРВ следует проводить не реже 1 раза в 2 года.

Стратификацию риска наличия ВРВ и, соответственно, необходимости ЭГДС, возможно проводить по данным результата непрямого эластографии и определения уровня тромбоцитов в периферической крови. При жесткости печени <20 кПа и уровня тромбоцитов >150 000 у пациента имеется очень низкий риск наличия ВРВ, требующих лечения (1b; A). Пациентам данной категории необходимо регулярно мониторить показатели непрямого эластографии и уровень тромбоцитов. Если жесткость печени >20 кПа и уровень тромбоцитов <150 000, то пациенту необходимо проведение ЭГДС.

При выявлении ВРВ необходимо в соответствии с принятой классификацией (Таблица 12) оценить воз-

можные риски кровотечения (в зависимости от формы, размера, цвета вен, наличия красных знаков) и необходимость их эндоскопического лигирования. Заключение специалиста, проводившего ЭГДС, не содержащие описание указанных классификационных признаков, считаются некорректными и требуют повторного квалифицированного исследования.

С целью прогнозирования риска кровотечения из ВРВ пищевода и желудка рекомендовано определение внутрипеченочного венозного градиента давления (HVPG) [11, 12]. Кровотечение из варикозных узлов вероятно, когда HVPG \geq 12 мм рт.ст., значение более 20 мм рт.ст. указывает на сложность контроля за кровотечением, высокий риск рецидива кровотечения и повышение риска смерти от острого кровотечения из ВРВ.

Гепаторенальный синдром. Рекомендуются УЗИ почек, мочевого пузыря и мочеточников с целью проведения дифференциальной диагностики с органическими заболеваниями органов мочевого выделения.

Тромбоз ВВ и СВ. Основным методом диагностики является доплерографическое исследование сосудов печени и селезенки, позволяющее оценить прямые признаки острого (наличие тромботических масс в просвете сосуда) или хронического тромбоза (наличие каверноза, коллатералей), а также измерить порталный кровоток, определить его тип и проходимость сосудов.

Гепатоцеллюлярная карцинома ГЦК. Инструментальная диагностика проводится согласно соответствующему протоколу и включает проведение УЗИ органов брюшной полости, 3 (4)-фазной КТ или МРТ с контрастным усилением, биопсии печени (по показаниям).

12.5. Показания для консультации специалистов:

- Офтальмолог: исследование с применением щелевой лампы для обнаружения колец Кайзера-Флейшера;
- Кардиолог: при застойной ХСН для лечения основного заболевания, приведшего к кардиальному циррозу;
- Психиатр: при алкогольной зависимости, а также печеночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией, при определении противопоказаний к противовирусной терапии;
- Хирург, хирург-трансплантолог: для проведения малоинвазивных и оперативных вмешательств, определения возможности и целесообразности трансплантации печени;
- Онколог: для верификации диагноза и определения метода лечения ГЦК, других образований ОБП и МТ;
- Невропатолог: с целью дифференциальной диагностики печеночной энцефалопатии;
- Гематолог: с целью дифференциального диагноза и терапии синдрома гиперспленизма;
- Интервенционный радиолог/эндovasкулярный хирург: с целью проведения TIPS, парциальной эмболизации селезеночной артерии, химиоэмболизации ГЦК, радиочастотной или микроволновой абляции;
- Оториноларинголог: при развитии поражений полости рта, при подготовке больного к ТП;
- Стоматолог: с целью санации, при подготовке больного к ТП.

12.6. Дифференциальный диагноз ЦП представлен в табл. 16.

Таблица 16. Дифференциальный диагноз ЦП (другие причины портальной гипертензии)

Тип портальной гипертензии	Особенности кровотока (данные УЗДГ)	Этиология
Предпеченочная	СПД в норме ДПП в норме ЗПД в норме ГПВД в норме ДПВ повышено ВСД повышено	<ul style="list-style-type: none"> • Внепеченочная обструкция портальной вены (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Тромбоз портальной вены (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Тромбоз селезеночной вены (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Селезеночная артериовенозная фистула (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, ангиография); • Значительное увеличение селезенки (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением); • Болезнь Гоше (рентгенографическое обследование костей, изучение мазков костного мозга, аспирационная биопсия печени, стерильная пункция, определение активности бета-глюкоцереброзидазы, ЩФ, трансаминаз); • Инфильтративные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - Миелопролиферативные заболевания (ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы, микроскопия мазка крови; ЩФ, мочевиная кислота, FISH периферической крови для диагностики мутации bcr-abl, генетический анализ (мутации JAK2), аспирация костного мозга); - Лимфома (биопсия лимфатического узла с его последующим морфологическим и иммунологическим исследованием, исследование костного мозга)
Внутрипеченочная		<ol style="list-style-type: none"> 1. Пресинусоидальная портальная гипертензия 2. Синусоидальная портальная гипертензия 3. Постсинусоидальная портальная гипертензия
1. Пресинусоидальная портальная гипертензия	СПД в норме ДПП в норме ЗПД повышено ГПВД в норме ДПВ повышено ВСД повышено	<p>Анамалии развития</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поликистозная болезнь у взрослых (УЗИ ОБП, КТ/МРТ с контрастным усилением); • Наследственные геморрагические заболевания (гемостазиограмма, генетическое исследование); • Артериовенозные фистулы (УЗДГ, ангиография) <p>Болезни билиарной системы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный билиарный холангит [цирроз] (клинические признаки, ОАК с подсчетом тромбоцитов, ЩФ, ГГТП, трансаминазы, АМА, УЗИБОП, МРХПГ); • Первичный склерозирующий холангит (клинические признаки, ОАК с подсчетом тромбоцитов, ЩФ, ГГТП, трансаминазы, ANCA, УЗИБОП, МРХПГ); • Аутоиммунная холангиопатия (клинические признаки, ОАК с подсчетом тромбоцитов, ЩФ, ГГТП, трансаминазы, IgG4, УЗИБОП, МРХПГ); • Токсический гепатит, вызванный винилхлоридом (профессиональный анамнез) <p>Неопластическая окклюзия портальной вены</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфома (ОАК с подсчетом тромбоцитов, биопсия лимфатического узла с его последующим морфологическим и иммунологическим исследованием); • Гемангиоэндотелиома печени (медленное прогрессирование, отсутствием связи с ЦП, чаще молодой возраст, преимущественно болеют женщины, мультицентричный процесс, УЗИОБП, КТ/МРТ); • Хронический лимфолейкоз (ОАК с подсчетом тромбоцитов, миелограмма) <p>Гранулематозное поражение</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шистосоматоз (фильтрации с использованием нейлоновых, бумажных или поликарбонатных фильтров, гематурия); • Саркоидоз (биопсия печени, поражение легких) <p>Гепатопортальный склероз/синдром Банти (биопсия печени, рентген органов грудной клетки, КТ легких)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частичная узловатая трансформация (УЗИ ОБП, УЗДГ, КТ/МРТ с контрастным усилением, биопсия печени) • Идиопатическая портальная гипертензия, нецирротический портальный фиброз (исключение всех других причин портальной гипертензии, разрастание соединительной ткани с облитерацией просвета воротной вены, часто в сочетании с хроническим тромбозом при УЗИ, УЗДГ, КТ с контрастным усилением)

<p>2. Синусоидальная портальная гипертензия</p>		<p>Синусоидальный фиброз</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алкогольное поражение печени (анамнез, ОАК с подсчетом тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, определение алкоголя в крови); • Лекарственное поражение амиодароном, метотрексатом и другими препаратами (анамнез, исключение других причин поражения печени); • Токсические поражения винилхлоридом, медью (анамнез: промышленное производство винилхлорида, технологии с использованием меди, биопсия печени); • Метаболические поражения: <ul style="list-style-type: none"> • НАСГ (исключение вирусной этиологии, ИМТ, липидный спектр, УЗИОБП); • Болезнь Гоше (рентгенографическое исследование костей, изучение мазков костного мозга, аспирационная биопсия печени, стерильная пункция, определение активности бета-глюкоцереброзидазы, ЩФ, трансаминаз); • Воспалительные поражения: <ul style="list-style-type: none"> - Вирусные гепатиты (маркерная диагностика, ПЦР); - ЦМВ (маркерная диагностика); - Лихорадка Q (данные эпидемиологического анамнеза с учетом профессии и эндемичности болезни, реакции связывания комплемента, агглютинации, непрямой иммунофлюоресценции, кожная аллергическая проба); - Вторичный сифилис (серологические реакции (РИБТ, РИФ, РПГА), RPR-тест, пункционная биопсия лимфатического узла) <p>Синусоидальный коллапс</p> <ul style="list-style-type: none"> • Острый фулминантный гепатит (острое течение, ОАК с подсчетом тромбоцитов, признаки печеночно-клеточной недостаточности); <p>Синусоидальная дефенестрация</p> <p>Алкогольное поражение на ранних стадиях (анамнез, ОАК с подсчетом тромбоцитов, АЛТ, АСТ, ГГТП, определение алкоголя в крови);</p> <p>Синусоидальная инфильтрация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Миелоидная метаплазия идиопатическая (ОАК с подсчетом тромбоцитов, исследование костного мозга, генетическое исследование); • Амилоидоз печени (ОАК с подсчетом тромбоцитов, биохимический анализ крови и общий анализ мочи, биопсия печени); • Идиопатическая портальная гипертензия, поздняя стадия, (исключение всех причин портальной гипертензии)
<p>3. Постсинусоидальная портальная гипертензия</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Веноокклюзионная болезнь (в анамнезе трансплантация костного мозга, ОАК с подсчетом тромбоцитами, гемостазиограмма, УЗИ, УЗДГ); • Портальный фиброз, вызванный длительным приемом больших доз (в 3 и более раз превышающих рекомендуемые) витамина А; • Лекарственное поражение (в анамнезе длительный прием гемтузумаба, азатиоприна, 6-меркаптопурина); • Саркоидоз (биопсия печени); • Синдром Бадда-Киари (ОАК с подсчетом тромбоцитами, УЗДГ, КТ с контрастированием)
<p>Подпеченочная</p>	<p>СПД повышено ДПП в норме или повышено ЗПД повышено ГПВД в норме или повышено ДПВ повышено ВСД повышено</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Правожелудочковая сердечная недостаточность (ЭхоКГ, ангиография, возможно наличие патологии дыхательной системы, рентген грудной клетки, КТ легких); • Обструкция нижней полой вены (ангиография); • Констриктивный перикардит (ЭхоКГ); • Трикуспидальная регургитация (ЭхоКГ); • Рестриктивная кардиомиопатия (ЭхоКГ)

Примечание: СПД – свободное портальное давление, ДПП – давление в правом предсердии, ЗПД – заклиненное печеночное венозное давление, ГПВД – градиент печеночного венозного давления, ДПВ – давление портальной вены, ВСД – внутриселезеночное давление.

Нормы показателей:

- Свободное портальное давление 16–25 см вод.ст.
- Заклиненное печеночное венозное давление 5,5 см вод.ст.
- Градиент печеночного венозного давления 1–5 мм рт.ст.
- Внутриселезеночное давление 16–25 см вод.ст.

13 .Цели лечения:

- Устранение этиологического фактора в целях достижения регресса или приостановления прогрессирования заболевания;
- Предупреждение развития осложнений ЦП и ГЦК;
- Коррекция осложнений цирроза печени (профилактика кровотечения из ВРВ, лечение острого кровотечения, вторичная профилактика рецидива кровотечения, профилактика и лечение асцита, профилактика или лечение СБП, профилактика или лечение печеночной энцефалопатии, ГРС, ГЦК);
- Повышение качества и продолжительности жизни;
- Подготовка к ТП.

14. Тактика лечения.

14.1. Немедикаментозное лечение:

Режим:

- Запрет на курение;
- Ограничение физической нагрузки у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и при наличии варикозного расширения вен ЖКТ.

Диета:

- Запрет на потребление алкоголя;
- Принципы рационального питания;
- Потребление кофе без сахара и молока до 2–3 чашек в сутки (при удовлетворительной переносимости);
- Ограничение поваренной соли (у пациентов с отеочно-асцитическим синдромом – до 2 г/сутки, т.е. до количества, содержащегося в продуктах питания в естественном виде без добавления соли при кулинарной обработке или после нее, что на практике фактически означает «бессолевою диету»);
- Рекомендации, специфические для конкретной этиологии ЦП (например, исключение продуктов, содержащих медь при болезни Вильсона-Коновалова; исключение легкоусваиваемых углеводов при неалкогольном стеатогепатите с СД или инсулинорезистентностью и т.д.);
- Рекомендации, специфичные для конкретного осложнения ЦП (например, бессолевая диета при асците, ограничение жидкости при гипонатриемии ниже 120 ммоль/л на фоне отеочно-асцитического синдрома, ограничение белка у пациентов с тяжелой энцефалопатией, имеющих TIPS или другие портосистемные шунты и т.д.).

14.2. Медикаментозное лечение предусматривает:

1. Ревизию всей терапии, получаемой пациентом, с отменой гепатотоксичных препаратов;
2. Этиотропную терапию (например, противовирусную терапию при вирусной этиологии ЦП или абстиненцию при алкогольной этиологии, что во многих случаях способствует замедлению прогрессирования и даже регрессу заболевания) (табл. 17);
3. Базисную патогенетическую терапию (например, преднизолон и азатиоприн при ЦП в исходе аутоиммунного гепатита, D-пеницилламин при ЦП в исходе болезни Вильсона-Коновалова, ур-

содезоксихолевая кислота при первичном билиарном циррозе, адеметионин при алкогольном ЦП, флеботомии и десферал при гемохроматозе, что во многих случаях способствует замедлению прогрессирования заболевания и повышению выживаемости пациентов) (табл. 17);

4. Терапию осложнений ЦП, а также их первичную и вторичную профилактику;
5. Профилактика инфекций: вирусных гепатитов, бактериальных инфекций (сепсиса, менингита, пневмонии и других) ОРВИ путем вакцинации, а также своевременной антибактериальной терапии.

Таблица 17. Этиотропная и базисная патогенетическая терапия ЦП (УД-А-В)

Этиология ЦП	Лекарственный препарат
HBV, HDV	ПЕГ-ИНФ альфа-2а (при компенсированном ЦП) Тенофовир Ламивудин
HCV (компенсированный ЦП)	ПЕГ-ИНФ альфа-2а; ПЕГ-ИНФ альфа-2b; Рибавирин; Симепревид; Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир
Аутоиммунный гепатит	Преднизолон Метилпреднизолон Азатиоприн Мофетила микофенолат УДХК
ПБЦ	УДХК Ретинола пальмитат Токоферола ацетат Рифампицин Фенофибрат
ПСХ	УДХК
Алкогольный гепатит (абстиненция)	Преднизолон Пентоксифиллин Тиамин Пиридоксин Цианкобаламин
Неалкогольный стеатогепатит	Токоферола ацетат Орлистат Метформин Тиазолидиндионы Пиоглитазон Лираглутид Экзенатид Аторвастатин Розувастатин Эзетимб Телмисартан Лозартан Ирбесартан Ингибиторы АПФ
Болезнь Вильсона-Коновалова	D-пеницилламин Соли цинка
Гемохроматоз	Десферал

Асцит. Пациенты с циррозом печени и асцитом имеют высокий риск развития других осложнений заболевания печени: рефрактерного асцита, СБП, гипонатриемии или ГРС. Основные мероприятия у пациентов с асцитом представлены в табл. 18.

Таблица 18. Принципы терапии асцита (УД-А-В)

Этапы	Мероприятия	
Первая линия	<ul style="list-style-type: none"> Исключение употребления алкоголя Прекратить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, аминогликозидов, если таковые были, ввиду высокого риска задержки натрия и развития почечной недостаточности (уровень А) Ограничение потребления поваренной соли в до 2 г/сутки (бессолевая диета) и обучение диетическим рекомендациям Комбинированная пероральная терапия диуретиками: спиронолактон + фуросемид или торасемид перорально в один прием каждое утро Контроль эффективности терапии и подбор дозы диуретиков осуществляется по весу тела. Рекомендуемая потеря веса быть в пределах 0,5 кг/сутки у больных без отеков и 1 кг/сутки – у пациентов с отеками (уровень А) Регулярный мониторинг клинических и биохимических показателей (включая электролиты крови, креатинин) (уровень А) Контроль массы тела, психометрических показателей 	
	Вторая линия	<ul style="list-style-type: none"> Прекращение приема бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, снижающих артериальное давление и почечный кровоток (уровень А) Мидодрин у пациентов с выраженной гипотонией Терапевтический парацентез Решение вопроса о трансъюгулярном внутрипеченочном портосистемном шунтировании (TIPS) Решение вопроса о трансплантации печени

Принципы терапии асцита в зависимости от его степени указаны ниже в таблице 19.

Таблица 19. Терапия асцита в зависимости от степени (УД-А-В)

Асцит 1 степени	Бессолевая диета
Асцит 2 степени	<ul style="list-style-type: none"> Спиронолактон в начальной дозе 100 мг в комбинации с фуросемидом в начальной дозе 40 мг или торасемидом в начальной дозе 10 мг. При низком весе и/или незначительном асците возможно назначение более низких доз; Возможно назначение спиронолактона в монотерапии (особенно в амбулаторных условиях), однако, это менее предпочтительно по сравнению с комбинированной терапией; При отсутствии эффекта, определяемого по снижению веса, дозы диуретиков увеличиваются ступенчато каждые 3–5 дней: спиронолактона на 100 мг, петлевых диуретиков – исходя из сохранения изначального соотношения (100 мг спиронолактона/40 мг фуросемида). Максимально допустимая доза спиронолактона – 400 мг/сутки, фуросемида – 160 мг/сутки; При исходной гипокалиемии лечение начинают со спиронолактона, после нормализации уровня калия добавляют петлевые диуретики; предпочтительно откорректировать уровень калия до начала терапии; Цель заключается в поддержании пациента без асцита с минимальной дозой диуретиков. После разрешения асцита доза диуретиков должна быть уменьшена до минимально необходимой (отсутствие рецидива асцита) с возможной отменой в дальнейшем; Диуретики применяются с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, гипонатриемией, или изменением концентрации калия в сыворотке; Мочегонные средства, как правило, противопоказаны у пациентов с выраженной печеночной энцефалопатией; Все диуретики должны быть отменены, если есть тяжелая гипонатриемия (натрий сыворотки <120 ммоль/л), прогрессирующая почечная недостаточность, ухудшение печеночной энцефалопатии, мышечные судороги; Фуросемид (торасемид) должен быть отменен, если развилась тяжелая гипокалиемия (<3 ммоль/л). Спиронолактон должен быть отменен, если развилась тяжелая гиперкалиемия (калий сыворотки >6 ммоль/л); При развитии гинекомастии на фоне приема спиронолактона возможна его замена амилоридом (последний менее эффективен); При подтвержденной гипоальбуминемии показаны инфузии 10%–20% р-ра альбумина.

Асцит 3 степени	<ul style="list-style-type: none"> Первая линия терапии – объемный парацентез (LVP); Объемный парацентез должен быть проведен за один сеанс; При объемном парацентезе с извлечением более 5 литров асцитической жидкости обязательно введение альбумина (8 г на 1 литр удаленной асцитической жидкости) для предотвращения циркуляторной дисфункции; использование плазмозаменителей, кроме альбумина, не рекомендуется; При извлечении менее 5 литров асцитической жидкости риск развития дисфункции кровообращения после парацентеза незначителен, и дозы вводимого альбумина могут быть ниже; После объемного парацентеза пациенты должны получать минимально необходимые дозы диуретиков для предотвращения повторного накопления асцита.
Рефрактерный асцит	<ul style="list-style-type: none"> Первая линия – проведение повторных парацентезов большим объемом в сочетании с в/в введением альбумина (8 г на 1 литр удаленной асцитической жидкости); Диуретики следует отменить у пациентов с рефрактерным асцитом, которые выделяют натрий в объеме менее 30 ммоль/сутки на фоне терапии диуретиками; Следует рассмотреть вопрос о TIPS, особенно у пациентов с частыми сеансами объемного парацентеза или у тех, у кого парацентез неэффективен. TIPS эффективен при рефрактерном асците, но сопряжен с риском развития ПЭ. TIPS не может быть рекомендован пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью при уровне билирубина >85 мкмоль/л, при INR (МНО) >2 или классе тяжести по СТР >11 баллов, печеночной энцефалопатии >2 степени, сопутствующей активной инфекции, прогрессирующей почечной недостаточности или тяжелых сердечно-легочных заболеваниях; Прогноз у больных с рефрактерным асцитом неблагоприятный, поэтому они должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени.

Спонтанный бактериальный перитонит. При лечении пациентов со СБП при ЦП следует руководствоваться следующими принципами:

- Антибиотики должны быть начаты немедленно после постановки диагноза СБП (уровень А1);
- Поскольку наиболее распространенными возбудителями СБП являются грамотрицательные аэробные бактерии, такие как кишечная палочка, первой линией лечения являются цефалоспорины третьего поколения (уровень А1) (табл. 20);
- Альтернативные варианты включают комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, и фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин или офлоксацин (табл. 20);
- Пациентам с СБП рекомендовано проведение повторного диагностического лапароцентеза через 48 часов после начала лечения для контроля эффективности антибиотикотерапии;
- Отказ или смену антибиотикотерапии следует рассматривать при ухудшении клинических признаков и симптомов и/или при отсутствии уменьшения или увеличении количества нейтрофилов асцитической жидкости по сравнению с уровнем на момент постановки диагноза;
- Развитие ГРС отмечается у 30% пациентов с СБП при монотерапии антибиотиками, что приводит к снижению выживаемости; назначение альбумина из расчета 1,5 г/кг при постановке диагноза на 2 дня и 1 г/кг на третий день терапии уменьшает частоту развития ГРС, улучшает выживаемость (уровень А1);
- Всем пациентам, у которых развивается СБП, следует назначать антибиотики широкого спектра действия и в/в альбумин (Уровень А2);
- У пациентов с асцитом и низким содержанием белка в асцитической жидкости (ниже 15 г/л) и без ис-

ходного СБП показано назначение норфлоксацина 400 мг/сут., что снижает риск развития СБП и улучшает выживаемость. Таким образом, эти пациенты должны быть рассмотрены для долгосрочной профилактики норфлоксацином (уровень А1);

- Пациенты, у которых купирован эпизод СБП, имеют высокий риск развития рецидива СБП, и этим больным рекомендовано профилактическое назначение антибиотиков с целью снижения риска рецидива СБП. Норфлоксацин 400 мг/сутки внутрь является методом выбора (уровень А1); альтернативные препараты – цiproфлоксацин 750 мг один раз в неделю, внутрь, ко-тримоксазол 800 мг сульфаметоксазола и 160 мг триметоприма ежедневно, внутрь;
- Пациенты, имеющие в анамнезе СБП, имеют плохой прогноз выживания и должны быть включены в лист ожидания по ТП (уровень А).

Таблица 20. Режимы антибактериальной терапии СБП (УД-А)

Антибактериальная терапия	Препараты выбора
Препараты первой линии	Цефотаксим 2 г в/в струйно через каждые 8 часов – 10 дней или Цефтриаксон 1 г в/в струйно каждые 12–24 часа – 10 дней
Другие препараты	Цiproфлоксацин 200 мг в/в капельно каждые 12 часов – 10 дней или Офлоксацин 400 мг в/в капельно каждые 12 часов – 10 дней или Норфлоксацин 400 мг в/в капельно каждые 12 часов – 10 дней

Печеночная энцефалопатия (ПЭ). Менеджмент ПЭ предусматривает:

1. Терапию заболевания печени;
2. Устранение провоцирующих факторов (табл. 6) и воздействие на них, что оказывается эффективным у 80% пациентов (УД-А);
3. Воздействие на патогенетические механизмы (например, снижение продукции аммиака и активация его утилизации, прямое воздействие на неврологические проявления и устранение портокаллатералей).

Терапия ПЭ подразделяется на неотложную и плановую (табл. 21).

Варикозное расширение вен пищевода и желудка.

Пациенты с ЦП могут нуждаться в экстренной помощи по поводу кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, а также в плановой терапии портальной гипертензии, направленной на первичную и вторичную профилактику данных кровотечений.

Менеджмент кровотечений из ВРВ пищевода и желудка систематизирован в табл. 22.

Таблица 21. Терапия ПЭ типа С (УД-А-В)

Этапы	Общие мероприятия	Базисная терапия
Неотложная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Минимизация диагностических и лечебных манипуляций • Приподнятое изголовье на 30° • Кислород • Назогастральный зонд при желудочном кровотечении • Ограничение потребления белка у пациентов с TIPS или другим искусственным ПС-шунтом с тяжелой ПЭ • Коррекция гипокалемии • Клизмы 1–3 л (эффективнее с 20%–30% водным раствором лактулозы) 	<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия или комбинированная терапия <ul style="list-style-type: none"> - Лактулоза, 30–120 г/сутки внутрь или в клизмах (300 мл сиропа лактулезы: 700 воды); ориентир – достижение 2–3-кратного мягкого стула с рН >6 - L-Орнитин L-аспартат, 20–40 г/сутки в/в в течение 4 часов, максимальная скорость введения – 5 г/час - Рифаксимин, 400 мг 3 раза в сутки внутрь • В случаях ПЭ при фульминантной печеночной недостаточности (острой печеночной недостаточности на фоне хронической) при неэффективности вышеуказанных мер возможно использование методов экстракорпоральной детоксикации (альбуминового диализа) (УД-С) • При тяжелой, прогрессирующей, резистентной к терапии ПЭ рассматривается вопрос о ТП
Плановая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • При тяжелой ПЭ, течение которой ухудшается в связи с потреблением белка: <ul style="list-style-type: none"> - Замена животных белков растительными - Альтернатива – диета со сниженным содержанием белка и обогащение рациона аминокислотами с разветвленной цепью 	<ul style="list-style-type: none"> • При возвратной ПЭ или минимальной ПЭ продолжают пероральную терапию лактулозой или рифаксимином (УД-А) или L-Орнитин L-аспартатом (УД-С) (под контролем психометрических тестов)

Таблица 22. Менеджмент кровотечений из ВРВ пищевода и желудка (УД-А-В)

Общие мероприятия	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка тяжести состояния, объема обследования, госпитализация • Контроль за проходимость дыхательных путей с учетом риска аспирации при нарушении сознания и массивном кровотечении • Коррекция гемодинамических нарушений; избегать избыточного объема инфузий с учетом риска усугубления портальной гипертензии • Коррекция гематологических нарушений (трансфузии эритроцитарной массы при уровне Hb <70 г/л, тромбоцитарной массы – при уровне тромбоцитов <50 000/мм³) • Коррекция коагуляционных нарушений (трансфузии свежзамороженной плазмы при МНО >1,5)
Эндоскопические/хирургические методы	<ul style="list-style-type: none"> • Экстренная эндоскопия • Эндоскопическая терапия <ul style="list-style-type: none"> - Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода - Склеротерапия ВРВ желудка - Интубация зондом Блэкмора/стентирование (при неэффективности лигирования ВРВ пищевода; иметь в виду риск возможных осложнений) • При неэффективности терапии, неконтролируемых первичных и повторных кровотечениях из ВРВ – TIPS или хирургические методы
Неотложная фармакотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Терлипрессин 1000 мкг в/в каждые 4–6 часов до остановки кровотечения или соматостатин (250 мкг болюс + 250–500 мкг/ч. в/в инфузии в течение 3–5 дней) или октреотид (50 мкг болюс + 50 мкг/ч. в/в инфузии в течение 3–5 дней) • Ингибиторы протонной помпы в/в (пантопризол 80 мг/сутки или эзомеппризол 40 мг/сутки с последующим переводом на пероральный прием) • Другие гемостатические препараты по показаниям

Профилактика и лечение осложнений	<ul style="list-style-type: none"> • Ревизия терапии <ul style="list-style-type: none"> - Отмена антикоагулянтов, дезагрегантов - Отмена нестероидных противовоспалительных препаратов, других препаратов, снижающих почечный кровоток, а также препаратов, обладающих нефротоксичностью • Антибактериальная терапия (чаще рекомендуется цефтриаксон, 1–2 г/сутки или другой цефалоспорин) • Коррекция метаболических и электролитных нарушений • Коррекция анемического синдрома • Назогастральный зонд, своевременная интубация (по показаниям) в целях профилактики аспирации желудочного содержимого • Очистительные клизмы
-----------------------------------	--

Плановая терапия портальной гипертензии у пациентов с ВРВ заключается в выполнении эндоскопического лигирования, проводимого согласно соответствующим протоколам (при пищеводной локализации вариксов), в комбинации с назначением β -блокаторов.

При использовании β -блокаторов следует руководствоваться следующими положениями (1А-В):

- β -блокаторы назначаются при сформировавшихся ВРВ. Использование β -блокаторов с целью профилактики образования ВРВ неэффективно;
- В качестве препаратов выбора используются неселективные β -блокаторы (пропранолол) или кардиоселективные β -блокаторы (карведилол);
- Лечение начинают с низких доз, с их последующим постепенным увеличением до целевого снижения частоты сердечных сокращений на 25%, но не менее 55 ударов в минуту (в среднем, до 55–60 ударов в минуту);
- Пропранолол назначается в начальной дозе 10–20 мг в сутки с дальнейшим титрованием дозы до достижения целевого значения ЧСС ударов в минуту; при этом в некоторых случаях суточная доза может превышать 60 мг/сутки; Карведилол назначается в начальной дозе 6,25 мг в сутки с дальнейшим титрованием дозы до 25 мг в сутки;
- Около 30% пациентов не отвечают на терапию β -блокаторами, несмотря на адекватные дозы. Эта категория пациентов может быть выявлена только при использовании инвазивных методов определения градиента печеночного венозного давления;
- При назначении β -блокаторов учитывают противопоказания, указанные в инструкции, а также ряд специфических предосторожностей, касающихся ЦП. В частности, β -блокаторы противопоказаны у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом и небезопасны (особенно кардиоселективные) при декомпенсированном заболевании печени. Кроме того, использование β -блокаторов ассоциируется с рядом побочных явлений (например, гипотонией, блокадами сердца, слабостью, импотенцией), что может повлиять на приверженность пациентов к лечению.

Помимо ВРВ, портальная гипертензия у пациентов с ЦП может проявляться портальной гастропатией, которую необходимо отличать от гастрита антрального отдела желудка. Лечение портальной гастропатии, также, как и в случае ВРВ, предусматривает назначение

β -блокаторов с целью предотвращения кровотечения и его рецидива (1А), а при их неэффективности – установке TIPS (4D).

Гепаторенальный синдром (ГРС). Менеджмент ГРС предусматривает общие меры и базисную терапию. Общие меры при ГРС включают:

- Госпитализацию, наблюдение в отделении интенсивной терапии (УД-А);
- Парацентез при напряженном асците (УД-А);
- Отмену диуретиков (спиронолактон абсолютно противопоказан) (УД-А);
- Отмену бета-блокаторов (УД-В).
- Базисная терапия в зависимости от типа ГРС представлена в табл. 23.

При определении показаний и планировании ТП у пациентов с ГРС руководствуются следующими положениями:

- ТП – наилучший метод лечения декомпенсированного заболевания печени с ГРС (УД-А);
- ГРС должен быть по возможности купирован перед ТП, так как это может улучшить выживаемость (УД-А);
- У пациентов с ГРС, ответивших на терапию вазопрессорами, следует рассматривать проведение только ТП;
- У пациентов с ГРС, не ответивших на терапию вазопрессорами, и нуждающихся в поддержании почечной функции (заместительной почечной терапии) свыше 12 недель, следует рассматривать проведение ТП с трансплантацией почек (УД-В).

Профилактика гепаторенального синдрома предусматривает:

- Инфузии альбумина у пациентов с СБП (УД-А);
- Назначение пентоксифиллина пациентам с тяжелым алкогольным гепатитом и ЦП (УД-В);
- Назначение норфлоксацина пациентам с ЦП и эпизодами СБП в анамнезе (УД-В).

Синдром гиперспленизма.

В случаях гиперспленизма у пациентов с ЦП применяется фармакотерапия (по согласованию с гематологом), а также интервенционные и хирургические методы лечения (по согласованию с интервенционным радиологом/хирургом).

- Фармакотерапия при тромбоцитопении включает:
 - Инфузии тромбоцитарной массы:
 - У пациентов с количеством тромбоцитов <20 000/мм³ и/или наличием клинических проявлений геморрагического синдрома (УД-В);

Таблица 23. Базисная терапия ГРС (УД-А-В)

Тип ГРС	Фармакотерапия	Немедикаментозная терапия
1 тип	<ul style="list-style-type: none"> Первая линия терапии – терлипрессин (1 мг каждые 4–6 часов в/в болюсно) в сочетании с инфузиями альбумина (уровень А1) - Эффективность терапии проявляется в виде улучшения функции почек, снижения сывороточного креатинина менее 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) - В случаях, когда креатинин сыворотки не уменьшается по крайней мере на 25% после 3 дней терапии, доза терлипрессина должна быть увеличена ступенчато до максимальной – 2 мг каждые 4 часа - При отсутствии снижения уровня креатинина сыворотки лечение должно быть прекращено в течение 14 дней - Рецидив ГРС после прекращения терапии терлипрессином отмечается редко. В этом случае лечение терлипрессином должно быть возобновлено по указанной схеме и часто является успешным - Необходим мониторинг побочных эффектов: ИБС, аритмии (ЭКГ), другой висцеральной и периферической ишемии Альтернативная терапия – норадrenalин или мидодрин или дофамин (в почечной дозе) в сочетании с октреотидом и альбумином (УД-В) 	<ul style="list-style-type: none"> TIPS может улучшить функцию почек у некоторых пациентов, хотя нет достаточного количества данных, чтобы рекомендовать использование TIPS для лечения пациентов с 1 типом ГРС Заместительная почечная терапия может быть полезной у пациентов, которые не реагируют на терапию сосудосуживающими препаратами Есть очень ограниченные данные о системах искусственной поддержки печени, и необходимы дальнейшие исследования, прежде чем их использование в клинической практике может быть рекомендовано (УД-В) ТП
2 тип	<ul style="list-style-type: none"> Терапия выбора – терлипрессин в сочетании с инфузиями альбумина 20% (уровень В1) - Является эффективной в 60–70% случаев 	<ul style="list-style-type: none"> ТП

- У пациентов с количеством тромбоцитов <50 000/мм³ перед проведением инвазивных/оперативных вмешательств (УД-В);
- Элтромбопаг 25–50 мг внутрь ежедневно до нормализации/достижения оптимального уровня тромбоцитов у пациентов с сопутствующей аутоиммунной тромбоцитопенией (УД-А);
- Фармакотерапия при анемии включает:
 - Эритропоэтин по 20 МЕ/кг массы тела подкожно 3 раза в неделю до нормализации уровня гемоглобина и эритроцитов (УД-В);
- Фармакотерапия при нейтропении (в особенности, у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом) включает:
 - Филграстим 300 мкг/нед. подкожно до нормализации/достижения оптимального уровня нейтрофилов (УД-В);
- Интервенционные/хирургические методы лечения (в основном, при тромбоцитопении) включают:
 - Парциальную эмболизацию селезеночной артерии (УД-В);
 - Спленэктомия (УД-С).

Тромбоз воротной вены (ТВВ)

- Скрининг ТВВ показан всем пациентам с ЦП не реже чем каждые шесть месяцев (УД-В);
- У пациентов с острым окклюдирующим ТВВ, известной давностью и гиперкоагуляцией целесообразна тромболитическая терапия (УД-А);
- У пациентов с острым/подострым течением ТВВ и отсутствием реканализации в динамике показаны антикоагулянты; в особенности, антикоагулянтная терапия рассматривается у пациентов с тромбозом

основного ствола воротной вены или при наличии факторов риска прогрессирования тромбоза (УД-В); антикоагулянтную терапию проводят низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия 0,5–1 мг/кг 1–2 раза в сутки п/кожно или надропарин кальция 0,3–0,4 мл п/кожно 1–2 раза в сутки) или антагонистами витамина К (варфарин с титрованием дозы до достижения МНО 2–2,5) (УД-В-С). Данных о пероральных антикоагулянтах на данный момент недостаточно;

- Назначение антикоагулянтов при хроническом ТВВ спорно и решение принимается индивидуально;
- Пациентам с тромбоцитопенией и исходной гипокоагуляцией назначение антикоагулянтов сопряжено с риском геморрагических осложнений;
- У пациентов с ТВВ и сопутствующем ВРВ пищевода и желудка в целях профилактики кровотечения назначают β-блокаторы (пропранолол или карведилол) и проводят эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода; при повторных кровотечениях из ВРВ показано хирургическое лечение (TIPS, шунтирующие операции, спленэктомия, ТП).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Скрининг на ГЦК (УЗИ ОБП и определение АФП) проводится у пациентов с ЦП вирусной этиологии каждые 3 месяца, с ЦП невирусной этиологии – каждые 6 месяцев. Менеджмент ГЦК проводится согласно соответствующему протоколу и, в зависимости от стадии, предусматривает использование хирургических методов (резекция или ТП) локальных интервенций (радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация), таргетной терапии (сорафениб) и симптоматической терапии.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне

МНН	доза	УД
УДХК	250 мг	1А
УДХК	300 мг	1А
Спиронолактон	25 мг	1А
Спиронолактон	50 мг	1А
Спиронолактон	100 мг	1А
Фуросемид	20 мг	1А
Фуросемид	40 мг	1А
Торасемид	5 мг	1А
Торасемид	10 мг	1А
Норфлоксацин	200 мг	1А
Лактулоза	1000 мл	1А
Рифаксимин	200 мг	1В
Пропранолол	10 мг	1А
Пропранолол	40 мг	1А
Карведилол	6,25 мг	1В
Карведилол	12,5 мг	1В
Карведилол	25 мг	1В
Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная инактивированная, жидкая, 13-валентная	0,5 мл-доза	2А
Филграстим	30 млн. ЕД, 1 мл	2А
Эльтромбопаг	25 мг	1В
Эльтромбопаг	50 мг	1В
Эпоэтин-бета	1000 МЕ	1А
Менадион	0,015 г	2А
Сорафениб	200 мг	1В

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне

МНН	доза	УД
УДХК	250 мг	1А
УДХК	300 мг	1А
Спиронолактон	25 мг	1А
Спиронолактон	50 мг	1А
Спиронолактон	100 мг	1А
Фуросемид	20 мг	1А
Фуросемид	40 мг	1А
Фуросемид	1% – 2,0 мл	1А
Торасемид	5 мг	1А
Торасемид	10 мг	1А
Раствор Альбумина	20%, 100 мл	1А
Раствор Альбумина	20%, 200 мл	1А
Цефотаксим	0,5 г	1А
Цефотаксим	1,0 г	1А
Цефтриаксон	1,0 г	1А
Амоксициллин + Клавулановая кислота	1000 мг/200 мг	1В
Ципрофлоксацин	2 мг/мл	1В
Ципрофлоксацин	250 мг	1В
Офлоксацин	2 мг/мл	2А
Норфлоксацин	200 мг	1А

Лактулоза, сироп	1000 мл	1A
Рифаксимин	200 мг	1A
L-орнитин-L-аспаргат	5 гр – 10 мл	2A
Пропранолол	10 мг	1A
Пропранолол	40 мг	1A
Карведилол	6,25 мг	1B
Карведилол	12,5 мг	1B
Карведилол	25 мг	1B
Терлипрессин	100 мкг/мл; 2 мл	1A
Терлипрессин	100 мкг/мл; 5 мл	1A
Соматостатин	250 мкг	1A
Октреотид	50 мкг/мл, 1 мл	1A
Октреотид	100 мкг/мл, 1 мл	1A
Филграстим	30 млн. ЕД, 1 мл	1B
Эльтромбопаг	25 мг	1B
Эльтромбопаг	50 мг	1B
Эпоэтин-бета	1000 МЕ	1B
Эноксапарин натрия	20 мг	1B
Эноксапарин натрия	40 мг	1B
Эноксапарин натрия	60 мг	1B
Надропарин кальций	2850, 3800, 5700 МЕ	1B
Надропарин кальций	7600, 9500 МЕ	1B
Варфарин натрия	2,5 мг	2A
Менадион	0,015 г	2A
Менадион	1 мл 1% раствора	2A
Сорафениб	200 мг	1B
Раствор Альбумина	20% – 100 мл	1A
Раствор Альбумина	20% – 200 мл	1A
Тромбоцитарная масса	1 доза	1A
Цефотаксим	0,5 гр	1B
Цефотаксим	1,0 гр	1B
Амоксициллин + Клавулановая кислота	1000 мг/200 мг	1B
Ципрофлоксацин	2 мг/мл	1A
Ципрофлоксацин	250 мг	1A
Офлоксацин	2 мг/мл	1A
Норфлоксацин	200 мг	1A
Лактулоза, сироп	1000 мл	1A
Рифаксимин	200 мг	1A
L-орнитин-L-аспаргат	5 гр – 10 мл	1A
Пропранолол	10 мг	1A
Пропранолол	40 мг	1A
Карведилол	6,25 мг	1A
Карведилол	12,5 мг	1A
Карведилол	25 мг	1A
Терлипрессин	100 мкг/мл; 2 мл	1A
Терлипрессин	100 мкг/мл; 5 мл	1A
Соматостатин	250 мкг	1A
Октреотид	50 мкг/мл, 1 мл	1A
Октреотид	100 мкг/мл, 1 мл	1A
Филграстим	30 млн. ЕД, 1 мл	1B
Эльтромбопаг	25 мг	1B
Эльтромбопаг	50 мг	1A
Эпоэтин-бета	1000 МЕ	1B
Сорафениб	200 мг	1A

14.2.3. Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи: симптоматическая терапия.

14.3. Другие виды лечения: не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство:

- Резекция печени (при ГЦК);
- Трансплантация печени;
- Спленэктомия;
- Хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения.

Методы интервенционной терапии:

- Эндоскопическое лигирование ВРВ;
- Склеротерапия ВРВ;
- Баллонная тампонада ВРВ;
- Радиочастотная или микроволновая абляция (при ГЦК);
- Трансартериальная химиэмболизация (при ГЦК);
- Эмболизация (парциальная эмболизация) селезеночной артерии (при гиперсплензме).
- Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование.

14.5. Профилактические мероприятия: Указаны в разделах.

14.6. Дальнейшее ведение.

Пациенты с ЦП часто подлежат пожизненному лечению и обязательному динамическому наблюдению в целях оценки эффективности этиотропной терапии (если таковая проводится), компенсации заболевания печени, профилактики и коррекции осложнений, а также скрининга ГЦК.

Не реже чем каждые 3 месяца при ЦП вирусной этиологии, и не реже чем каждые 6 месяцев при ЦП невирусной этиологии (в том числе, после успешной противовирусной терапии) проводятся следующие исследования:

- ОАК с подсчетом тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямо́й билирубин, альбумин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, общий холестерин);
- Коагулограмма (МНО или ПВ);
- АФП;
- УЗИ ОБП;
- Диагностическая ЭГДС;
- Не реже чем каждые 2 года при исходном отсутствии ВРВ и компенсированном заболевании печени;
- Не реже 1 раза в год при исходном наличии ВРВ и/или декомпенсированном заболевании печени;
- Исследования, необходимые для конкретного осложнения (например, электролиты крови при диуретической терапии асцита, рентгенография органов грудной клетки при гидротораксе, другие исследования по показаниям);
- Исследования, необходимые для конкретной

этиологии ЦП (например, вирусологическая диагностика при ВГ, уровень меди или церулоплазмина в крови при болезни Вильсона-Коновалова и т.д.).

При прогрессировании и декомпенсации ЦП кратность контроля исследований может быть большей (по показаниям).

15. Индикаторы эффективности лечения:

- Снижение частоты развития осложнений ЦП и ГЦК;
- Достижение компенсации состояния;
- Повышение выживаемости.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гастроэнтеролог/гепатолог МЗСР РК, заместитель председателя Казахской ассоциации по изучению печени, г. Астана;
2. Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы;
3. Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней» МЗСР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы;
4. Коньсбекова Алия Анапьяровна – ведущий специалист гастроэнтеролог АО «Республиканский диагностический центр», г. Астана;
5. Табаров Адлет Берикболович – начальник отдела инновационного менеджмента, клинический фармаколог, РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», г. Астана.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензент: Ташенова Ляйля Казисовна – доктор медицинских наук, руководитель гепато-гастроэнтерологического центра, г. Алматы.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие и/или при наличии новых методов с высоким уровнем доказательности. ■

Список литературы находится в редакции

Рекомендовано

Экспертным советом РГП на ПХВ

«Республиканский центр развития здравоохранения»

Министерства Здравоохранения и социального развития Республики Казахстан

№19 от 10 декабря 2015 года

Клинический протокол диагностики и лечения «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых»

Авторы: Нерсесов А.В., Жанкалова З.М., Калиаскарова К.С.,

Раисова А.М., Джумабаева А.Е., Табаров А.Б.

Рецензенты: Пальгова Л.К., Искаков Б.С.

I ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ-10:**

K 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;

K 73.9 – хронический гепатит неуточненный;

K 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

K 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АГ – артериальная гипертония;

АД – артериальное давление;

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза;

АО – абдоминальное ожирение;

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза;

ЖКБ – желчнокаменная болезнь;

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;

ЖК – жирные кислоты;

ИМТ – индекс массы тела;

ИР – инсулинорезистентность;

ИФ – индекс фиброза;

ИФА – иммуноферментный анализ;

КТ – компьютерная томография;

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности;

ЛППП – липопротеины промежуточной плотности;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

МС – метаболический синдром;

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе;

ОАК – общий анализ крови;

ОБ – окружность бедра;

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки;

ОТ – окружность талии;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование;

РОПИП – Российское общество по изучению печени;

СД – сахарный диабет;

СЖК – свободные жирные кислоты;

СРОЛ – свободнорадикальное окисление липидов;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

ТГ – триглицериды;

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

ФП – фиброз печени;

ЦП – цирроз печени;

ЩФ – щелочная фосфатаза;

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;

ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды;

ААА – антиактивные антитела;

АМА – антимитохондриальные антитела;

АНА – антинуклеарные антитела;

анти-LKM Ab – анти-печень-почки микросомальные антитела;

АASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени;

ASMA – антитела к гладкой мускулатуре;

CLDA – Китайская ассоциация по изучению печени;

EASL – Европейская ассоциация по изучению болезней печени;

HFI – ген мутации гемохроматоза;

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance;

IEF – изоэлектрическая фокусировка;

IKK-бета – ингибитор каппа-киназы бета;

IRS-1 – инсулиновый рецептор I-типа;

QUICKI – количественный индекс контроля чувствительности к инсулину;

TNF-α – фактор некроза опухоли альфа;

TGF B1 – опухолевый фактор роста B1.

5. **Дата разработки протокола:** 2015 год.

6. **Категория пациентов:** взрослые.

7. **Пользователи протокола:** гастроэнтерологи, терапевты, ВОП, эндокринологи, кардиологи.

II МЕТОДЫ, ПРОЦЕДУРЫ И ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций представлена в табл. 1.

Таблица 1. Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результата
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований «случай-контроль» или высококачественное (++) когортное или исследований «случай-контроль» с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки
C	Когортное или исследование «случай-контроль» или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+)
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов
GPP	Рекомендация, основанная на положительном клиническом опыте группы разработчиков клинического руководства

Протокол разработан на основе Клинических руководств ведущих международных сообществ (ВОЗ, EASL, AASLD, CLDA, РОПИП) и адаптирован с учетом используемых на территории Казахстана методов диагностики и лечения.

8. Определение

НАЖБП – заболевание или спектр заболеваний, возникающих в результате избыточного накопления жиров (преимущественно триглицеридов) в печени, определяемых по результатам визуализирующих исследований или гистологии при отсутствии употребления алкоголя в токсических дозах (30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин), использования стеатогенных медикаментов или врожденных нарушений. С количественной точки зрения «жир» должен составлять не менее 5–10% веса печени, или более 5% гепатоцитов должны содержать липиды (гистологически) [52].

9. Клиническая классификация

Выделяют следующие клиничко-морфологические формы НАЖБП [1]:

1. Неалкогольный стеатоз печени – наличие стеатоза при отсутствии воспалительной инфильтрации, баллонной дегенерации гепатоцитов и фиброза
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – наличие стеатоза в сочетании с воспалительной инфильтрацией, баллонной дегенерации гепатоцитов с фиброзом печени или без него
3. Цирроз печени в исходе НАСГ
4. Гепатоцеллюлярная карцинома

При постановке диагноза, помимо клиничко-морфологической формы, необходимо отражать активность заболевания (по данным гистологического исследования или активности трансаминаз), стадию заболевания (по данным гистологического исследования или непрямо́й эластометрии), а также фоновое заболевание (фоновые заболевания), включая компоненты метаболического синдрома или иных причин НАЖБП.

В основе первичной НАЖБП лежит инсулинорезистентность и в подавляющем большинстве случаев – связь с метаболическим синдромом, критерии которого представлены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии метаболического синдрома (АНА, NHBLA, 2005)

Факторы риска (любые 3 из 5)	Категории	Пороговое значение
Центральное ожирение (окружность талии)	Мужчины: • европейцы: • азиаты: Женщины:	>94 см >90 см >80 см
Триглицериды		>1,7 ммоль/л или антигипертриглицемидемическая терапия
ЛПВП	Мужчины Женщины	<1,0 ммоль/л <1,3 ммоль/л
АД		≥130/85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия
Глюкоза натощак		≥5,6 ммоль/л или антигипергликемическая терапия

Причины вторичной жировой болезни печени в зависимости от вида стеатоза представлены в табл. 3.

Таблица 3. Причины вторичной жировой болезни печени

Макровезикулярный стеатоз	Микровезикулярный стеатоз
Потребление алкоголя в токсических дозах Гепатит С (3 генотип) Болезнь Вильсона-Коновалова Липодистрофия Голодание Синдром мальабсорбции, в том числе вследствие наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки Парентеральное питание Абеталипопротеинемия Медикаменты (например, амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды и другие)	Синдром Reye Медикаменты (вальпроат, препараты АРВТ) Острая жировая дистрофия печени беременных HELLP синдром Врожденные расстройства обмена жиров

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

- Верификация диагноза (проведение биопсии);
- Осложненные формы НАЖБП;
- Выраженная активность заболевания;

Показания для экстренной госпитализации:

- Осложнения цирроза печени.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК [1] (УД-А);
- Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ГГТП, ЩФ, общий белок и фракции, МНО, креатинин, мочевины);
- Липидный профиль (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП);
- Показатели углеводного обмена (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулин);
- Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV);
- Аутоантитела (ANA), IgG (УД-В);
- УЗИ органов брюшной полости;
- Непрямая эластография печени (Fibroscan) у пациентов без очевидных признаков цирроза печени; ЭКГ.

11.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Глюкозотолерантный тест, С-пептид;
- Аутоантитела (ASMA, AAA, anti-LKM 1, anti-LC1, AMA, ANCA, anti-ds DNA, anti-ns DNA);
- Церулоплазмин, медь в крови, суточная экскреция меди с мочой (для исключения болезни Вильсона-Коновалова);
- Сывороточное железо, ферритин;
- Коагулограмма (МНО вкл);
- ПЦР: HBV DNA при наличии HBsAg (качественный тест, при положительном результате – количественный);
- ПЦР: HCV RNA при наличии anti-HCV (качественный тест, при положительном результате – генотипирование);
- ПЦР: HDV RNA при наличии anti-HDV (качественный тест, при положительном результате – количественный);
- Acti-Test, Fibro-Test, NASH-Test, Steato-Test (при использовании зарегистрированных наборов);
- Пункционная биопсия печени для оценки критериев диагностики НАСГ;
- МРТ или КТ органов брюшной полости для оценки признаков диффузного и локального стеатоза, цирроза печени и его осложнений, а также МРТ или КТ с контрастным усилением для обнаружения и дифференциального диагноза объемных образований печени;
- Генетические исследования (С282Y, H63D для исключения патологий, дающих картину стеатоза; мутации в гене АТР7В для исключения болезни

Вильсона-Коновалова);

- АФП (маркер ГЦК);
- ЭГДС для выявления варикозно расширенных вен пищевода и желудка [2] (УД-С);
- ЭХО-кардиография;
- Суточный мониторинг артериального давления и ЭКГ;
- Общий анализ мочи;
- Копрограмма.

11.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию, согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4. Основные (обязательные) диагностические исследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические исследования, проведенные на амбулаторном уровне):

Соответствуют амбулаторному уровню.

11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования, проведенные на амбулаторном уровне):

Соответствуют амбулаторному уровню.

11.6. Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

В зависимости от имеющегося осложнения согласно соответствующим протоколам.

12. Диагностические критерии постановки диагноза

- При постановке диагноза необходимо верифицировать НАЖБП как таковую, а также ее формы (стеатоз, стеатогепатит, ЦП и его осложнения, а также ГЦК);
- Критериями постановки диагноза НАЖБП являются обнаружение стеатоза печени с помощью морфологических методов и визуализирующих технологий при исключении вирусных, аутоиммунных, наследственных и других заболеваний печени у пациентов, не употребляющих алкоголь в токсических дозах (в среднем, 20 г этанола в сутки для женщин и 30 г – для мужчин);
- Достоверно отличить НАСГ от стеатоза возможно только на основании морфологического исследования. Суррогатным маркером воспалительного процесса в печени может быть повышение активности трансаминаз;
- Диагностика ЦП и его осложнений, а также ГЦК, осуществляется на основании обнаружения признаков портальной гипертензии, лучевых и морфологических методов согласно соответствующим протоколам.

12.1. Жалобы:

- Часто отсутствуют или соответствуют компонентам метаболического синдрома (артериальной ги-

- пертонии, сахарного диабета и т.д.);
- Слабость, повышенная утомляемость;
- Дискомфорт в правом квадранте живота;
- Синдром ночного апноэ;
- Проявления прогрессирующего заболевания печени (кожный зуд, желтуха, симптомы портальной гипертензии).

Анамнез:

- Хронология развития компонентов метаболического синдрома;
- Образ жизни (малоподвижность);
- Пищевые привычки (нерациональное питание, переизбыток);
- Среднее потребление алкоголя (менее 20 г этанола в сутки для женщин и менее 30 г – для мужчин);
- Резкое похудание (в том числе, при неадекватном проводимом лечении ожирения); наличие синдрома мальабсорбции, в том числе, вследствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки; длительное парентеральное питание.

12.2. Физикальное обследование:

- Проявления метаболического синдрома (табл. 2):
 - Избыточный вес (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) или ожирение (ИМТ 30 кг/м² и выше);
 - Абдоминальное (центральное) ожирение;
 - Артериальная гипертензия;
 - Проявления дислипидемии (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы);
 - Проявления сахарного диабета (сухость кожи и слизистых, трофические нарушения, ангиопатии, нейропатии и т.д.);
- Гепатомегалия (часто);
- Спленомегалия (не всегда свидетельствует о портальной гипертензии).

12.3. Лабораторные исследования:

- ОАК может выявить тромбоцитопению, лейкопению вследствие гиперспленизма и кровотечений у пациентов с циррозом печени;
- Биохимический профиль может выявить:
 - У 20% пациентов повышение активности трансаминаз (чаще не выше 5 ВГН; АЛТ/АСТ>1) вследствие активности гепатита,
 - повышение активности ферментов холестаза (щелочной фосфатазы и ГГТП) и уровня ферритина при прогрессирующем заболевании печени,
 - Дислипидемию в виде гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии с повышением ЛПНП, ЛПОНП и снижением ЛПВП,
 - Изменения углеводного обмена в виде гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, определяемой при повышении индекса НОМА свыше 2,27 (инсулин натощак (мЕд/л) × глюкоза натощак (ммоль/л) /22,5), что прогностически неблагоприятно,
 - Признаки печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, увеличение МНО).

- Могут обнаруживаться циркулирующие аутоантитела в низких (не диагностических) титрах;
- Биомаркеры активности (Acti-Test), фиброза (Fibro-Test), стеатоза (Steato-Test) и стеатоза у больных с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, СД или гиперлипидемией (NASH-Test) имеют вспомогательное значение и при использовании совместно с другими методиками (эластометрия) повышают их точность.

12.4. Инструментальные исследования:

- УЗИ выявляет следующие признаки стеатоза печени [2] (УД-А):
 - Повышение эхогенности печени в сравнении с корковым слоем почки и селезенкой;
 - Увеличение размеров печени;
 - Феномен затухания эхо-сигнала;
 - Затрудненная визуализация диафрагмы, архитектоники печени;
 - Участки снижения эхогенности отдельных участков (неизменная паренхима);
 - Изменения визуализируются при жировой инфильтрации свыше 30%.
- КТ выявляет следующие признаки стеатоза печени [1] (УД-А):
 - Снижение плотности печени менее 40 НУ;
 - Снижение плотности печени по сравнению с селезенкой более чем на 10 НУ;
 - Повышение плотности внутривенных сосудов по сравнению с паренхимой.
- МРТ выявляет следующие признаки стеатоза печени [1] (УД-А):
 - Снижение интенсивности сигнала печени на T1-взвешенных изображениях;
 - Снижение интенсивности сигнала печени на ауто-фазных изображениях по сравнению с ин-фазными;
 - Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях (свидетельствуют о локальном стеатозе).
- Пункционная биопсия/морфологическое исследование ткани печени:
 - Может обнаружить наличие таких характерных особенностей, как стеатоз (чаще макровезикулярный); баллонная дегенерация; перивенулярная диффузная/лобулярная инфильтрация (в основном, нейтрофилами и мононуклеарными клетками); тельца Маллори; акцентуация 3 зоны ацинуса; перисинусоидальное отложение коллагена; в той или иной мере выраженный фиброз;
 - Является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП и позволяет верифицировать и оценить активность, стадию заболевания печени, степень стеатоза (УД-А) и классифицировать данные изменения согласно принятым системам оценки (табл. 3);
 - Необходимо в случаях, когда верификация НАЖБП, дифференциальная диагностика, а также исключение интеркуррентных заболе-

ваний печени возможны только морфологически (УД-А);

- Целесообразно у пациентов с метаболическим синдромом и измененными печеночными ферментами, СД 2 типа с измененными печеночными ферментами, во время бариатрических операций и холецистэктомии у данной категории больных, а также при некоторых лабораторных сдвигах, свидетельствующих о прогрессирующем заболевании печени: АСТ>АЛТ гипоальбуминемии, снижении количества тромбоцитов (но не ниже 90 000/мм³, что является противопоказанием к процедуре) (УД-А).
- Непрямая эластография:
 - Рекомендуется всем пациентам с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, которые имеют более высокий риск развития фиброза печени (УД А1);

- Может использоваться для определения стадии фиброза (табл. 4) и степени стеатоза печени (CAP – Controlled attenuation parameter) (табл. 5);
- Требуется учета ряда факторов, влияющих на показания прибора, таких как повышение ИМТ и/или центральное ожирение, повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), холестаза и отек печени (например, при сердечной недостаточности);
- Для повышения достоверности результатов рекомендовано использовать XL-датчик, особенно у пациентов с избыточным весом;
- При стадии F4 требует проведения ЭГДС для исключения наличия варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- Не проводится у беременных, пациентов с асцитом.

Таблица 4. Гистологическая система оценки НАЖБП по E. Brunt et al, 2010

Суммарная активность		
Компоненты	Характеристика	Балл
Стеатоз	<5%	0
	5–33%	1
	33–66%	2
	>66%	3
Лобулярное воспаление	Нет очагов	0
	<2 очагов в поле зрения при ×200	1
	2–4 очага в поле зрения при ×200	2
	>4 очагов в поле зрения при ×200	3
Баллонная дегенерация	Нет	0
	Единичные клетки	1
	Много клеток	2
НАСГ отсутствует при сумме баллов 0–2, возможен/неясен при сумме 3–4, и имеется при сумме >5 (фиброз не включен в данную систему оценки)		
Стадии фиброза		
1	Перисинусоидальный или перипортальный 1А. Слабовыраженный, в зоне 3, перисинусоидальный 1В. Умеренный, в зоне 3, перисинусоидальный 1С Только портальный/перипортальный	
2	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
3	Мостовидный	
4	Цирроз	

Таблица 5. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии на аппарате Fibroscan для оценки стадии фиброза печени

Стадия фиброза по METAVIR	Размах значений, кПа	
	M-probe	XL-probe
F0	<5,7	<6,0
F1	5,8–7,2	6,0–7,1
F2	7,3–9,5	7,2–9,3
F3	9,6–11,5	9,4–14,4
F4	>11,5	14,5

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямой эластографии на аппарате Fibroscan для оценки степени стеатоза печени

Степень стеатоза	Объем поражения	САР
Минимальная	0–10%	<238
Слабовыраженная	11–33%	238–259
Умеренная	34–66%	260–291
Тяжелая	>66%	≥292

12.6. Дифференциальный диагноз:

Таблица 7. Дифференциальный диагноз НАЖБП

Название нозологии	Отличительные признаки
Алкогольная болезнь печени	Алкогольный анамнез (употребление алкоголя в токсичных дозах, позитивные результаты опросников CAGE и AUDIT), алкогольные «стигмы» – гиперемия крыльев носа, увеличение околоушных желез, контрактура Дюпинитрена, макроцитоз, значение коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) больше 2 при отсутствии тяжелого фиброза/ЦП, повышение ГГТ при нормальной активности щелочной фосфатазы, увеличение концентрации IgA в сыворотке крови
Болезнь Вильсона-Коновалова	Возраст больных моложе 45 лет, наличие кольца Кайзера-Флейшера, снижение сывороточного церулоплазмينا, повышение суточной экскреции меди с мочой, мутации в гене ATP7B
Аутоиммунный гепатит	Диагностические титры аутоантител, IgG, гипергаммаглобулинемия, характерные гистологические изменения
Вирусный гепатит	Наличие факторов риска заражения, выявление маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV), подтвержденных результатами вирусологической диагностики
Недостаточность альфа-1-антитрипсина	Снижение уровня альфа-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки, сывороточно-го альфа-1-антитрипсина, мутации в гене A1AT
Наследственный гемохроматоз	Повышение уровня железа сыворотки, ферритина, снижение ОЖСС, мутации в гене HFE
Лекарственное поражение печени	Прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе в предыдущие 6 месяцев, наличие сопутствующих заболеваний, требующих постоянной терапии

13. Цели лечения:

- остановка прогрессирования стеатоза печени;
- предупреждение развития неалкогольного стеатогепатита;
- предупреждение перехода неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени;
- коррекция осложнений цирроза печени.

14. Тактика лечения:

Так как основным фактором развития неалкогольного стеатоза печени является избыточная масса тела (МТ), то ее снижение является основополагающим условием лечения больных НАЖБП, что достигается изменением образа жизни, включающим диету и физическую активность [1] (УД-А). Кроме того, используется гепатотропная терапия, а также таргетная терапия компонентов метаболического синдрома.

14.1. Немедикаментозное лечение:

Режим:

Обязательным условием лечения больных НАЖБП

12.5. Показания для консультации узких специалистов:

- Эндокринолог – по поводу сахарного диабета, инсулинорезистентности, ожирения;
- Кардиолог – по поводу артериальной гипертонии и ИБС;
- Офтальмолог – для оценки наличия ангиопатии, кольца Кайзера-Флейшера;
- Хирург – для проведения биопсии и выявления показаний для бариатрических операций и трансплантации печени;
- Невропатолог – по поводу нейропатии, энцефалопатии;
- Другие специалисты – по частным показаниям.

является физическая нагрузка, при которой увеличивается поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, что ведет к уменьшению ИР. Степень снижения ИР коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3–5 раз в неделю, продолжительностью 30 минут. При наличии шагомера рекомендуется увеличить количество шагов до 10 000 в день [1] (УД-А).

Диетотерапия:

Не следует употреблять алкоголь в токсических дозах [2] (УД-В).

Снижение массы тела на фоне диеты и физических нагрузок должно составлять около 1 кг в неделю (в целом: потеря веса от 7% до 10% за 6–12 месяцев).

Диетические принципы:

- Ограничение жиров до 25–30% от общей энергетической ценности пищи;
- Избегать потребления простых углеводов;
- Соотношение полиненасыщенных и насыщенных

ЖК в пище более 1 (исключение сливочного масла, животного жира, твердых сортов маргарина, употребление продуктов, богатых полиненасыщенными ЖК, такими как растительное масло, морепродукты, рыба, птица, маслины, орехи с учетом энергетической потребности, а также саплементация препаратами, содержащими омега-3 жирные кислоты в средней суточной дозе 1000 мг);

- Уменьшение потребления продуктов с высоким содержанием холестерина (не более 300 мг в сутки) – исключение субпродуктов (печени, почек), икры, яичного желтка, сырокопченых колбас, жирных сортов мясных и молочных продуктов;
- Уменьшение потребления красного мяса, предпочтение отдавать рыбе;
- Исключение газированных подслащенных напитков, а также сладких фруктовых соков;
- Исключение продуктов, приготовленных в результате такой обработки пищи, как жарка, фритюр и т.д.

14.2. Медикаментозное лечение:

Медикаментозное лечение НАЖБП в зависимости от тяжести заболевания и наличия компонентов ассоциированных компонентов метаболического синдрома представлено в табл.8.

Длительность приема указанных медикаментов определяется индивидуально в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей. В случаях антигипергликемической, антигиперлипидемической, антигипертензивной терапии прием препаратов, как правило, пожизненный.

14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Соответствует табл. 8.

14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Соответствует табл. 8. При тяжелом заболевании печени – в зависимости от осложнений, в соответствии с протоколом диагностики и лечения цирроза печени.

Таблица 8. Медикаментозное лечение НАЖБП

Клинические ситуации	Препараты	Комментарии
Прогрессирующее течение НАЖБП	Пиоглитазон, 30 мг/сутки Токоферола ацетат, 800 МЕ/сутки	<ul style="list-style-type: none"> ↓ гепатоцеллюлярные повреждения и фиброз • Рекомендован для пациентов с более агрессивным НАСГ с неэффективностью мероприятий по изменению образа жизни • Иметь в виду риск застойной сердечной недостаточности, рак мочевого пузыря и снижение плотности костей • Способствует регрессии стеатогепатита • Резервная опция для отдельных пациентов (женщин без СД) с более продвинутым прецирротическим НАСГ и неэффективностью мероприятий по изменению образа жизни
НАЖБП с ожирением	Орлистат, 360 мг/сутки	<ul style="list-style-type: none"> ↓ АЛТ и стеатоза ↓ веса в комбинации с изменением образа жизни при ИМТ >30 кг/м² • Продолжают только при ↓ веса >5% в течение 3 мес.
НАЖБП с сахарным диабетом 2 типа	Инсулиновые синтетайзеры (метформин, тиазолидиндионы, пиоглитазон); антагонисты GLP1: лираглутид, экзенатид	<ul style="list-style-type: none"> • В соответствии с протоколами диагностики и лечения СД 2 типа
НАЖБП с гиперхолестеринемией	Статины (аторвастатин, розувастатин, эзетиниб) Эссенциальные фосфолипиды, 1800 мг/сутки	<ul style="list-style-type: none"> • Подбор дозы статинов – в зависимости от результатов мониторинга уровня холестерина • Иметь в виду возможность повышения активности трансаминаз на фоне приема статинов
НАЖБП с гипертриглицеридемией	Фенофибрат, 145–250 мг/сутки	<ul style="list-style-type: none"> • Дозы зависят от формы выпуска и производителя и определяются в соответствии с инструкцией по применению
НАЖБП с синдромом внутрипеченочного холестаза	Урсодезоксихолевая кислота, 500–750 мг/сутки	
НАЖБП с артериальной гипертензией	Блокаторы рецепторов ангиотензина II (телмисартан, лозартан, ирбесартан), ингибиторы АПФ	<ul style="list-style-type: none"> • В соответствии с протоколами диагностики и лечения артериальной гипертензии • Блокаторы рецепторов ангиотензина II могут способствовать снижению маркеров фиброза и активности сывороточных трансаминаз

14.2.3. Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

В зависимости от осложнений – в соответствии с протоколом диагностики и лечения цирроза печени.

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1. Другие виды, оказываемые на амбулаторном уровне: лечебная физкультура, психотерапия

14.3.2. Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: нет

14.3.3. Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не проводятся.

14.4. Хирургическое вмешательство:

- Бариатрическая хирургия:
 - Не является основной терапией;
 - Лечение ожирения при ИМТ >40 кг/м² или между 35 и 40 кг/м² при наличии других серьезных заболеваний;
 - 1 линия терапии при ИМТ >50 кг/м²;
 - Улучшает чувствительность к инсулину и липидный профиль;
 - ↓ стеатоз, стеатогепатит и фиброз;
 - Обходной желудочный анастомоз более эффективен;
 - Трансплантация печени;
 - Является успешной у пациентов, которые отвечают критериям отбора по общепринятым шкалам.

14.5. Профилактические мероприятия: правильное питание, ежедневные физические нагрузки, исключение неоправданного применения лекарственных препаратов.

14.6. Дальнейшее ведение:

Мониторинг пациентов с НАЖБП представлен в табл. 9.

Таблица 9. Мониторинг пациентов с НАЖБП

Показатели	Кратность
Оценка приверженности к лечению, контроль снижения веса, физической активности, соблюдения диеты	Каждые 6 месяцев
ОАК с подсчетом тромбоцитов Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, ГГТ, альбумин, МНО) Холестерин, триглицериды	Каждые 6 месяцев
Глюкоза, HbA1c	В соответствии с протоколами диагностики и лечения СД
АФП УЗИ печени (скрининг ГЦК)	Каждые 6 месяцев
Непрямая эластография печени (Fibroscan)	Ежегодно (у пациентов без очевидных признаков ЦП)
Другие исследования	По показаниям

15. Индикаторы эффективности лечения:

- Клинический ответ – потеря веса, отсутствие жа-лоб;
- Биохимический ответ – нормализация показателей функциональных проб печени, углеводного, жирового обмена;
- Морфологический ответ – улучшение гистологической картины, регрессия признаков стеатоза при использовании визуализирующих методов исследования, непрямой эластографии печени.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков с указанием квалификационных данных:

1. Нересов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии, НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы.
2. Жанкалова Зульфия Мейрхановна – доктор медицинских наук, доцент кафедры интернатуры и резидентуры по терапии №1, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы.
3. Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и инфекционных болезней, АО «Медицинский университет Астана», главный внештатный гастроэнтеролог, гепатолог МЗСР РК, заместитель Председателя Казахской ассоциации по изучению печени, г. Астана.
4. Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапии №1, НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, г. Алматы.
5. Джумабаева Алмагуль Еркеновна – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии, НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы.
6. Табаров Адлет Берикболович – начальник отдела инновационного менеджмента, клинический фармаколог, РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты:

1. Пальгова Л.К. – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного медицинского университета имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.
2. Исакаев Б.С., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой интернатуры, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы.

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности. ■

Список литературы находится в редакции

Утвержден
 протоколом заседания Экспертной комиссии
 по вопросам развития здравоохранения МЗ РК
 №23 от 12.12.2013

Хронический панкреатит

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Хронический панкреатит.
2. Код протокола:
3. Код(-ы) МКБ-10:

K85.0 – Идиопатический
 K85.1 – Билиарный
 K85.2 – Алкогольный
 K85.3 – Медикаментозный
 K86.0 – Хронический панкреатит алкогольной этиологии
 K86.1 – Другие хронические панкреатиты
 K86.8 – Другие уточненные болезни поджелудочной железы
 K86.2 – Киста поджелудочной железы
 K86.3 – Ложная киста поджелудочной железы

1. **Сокращения, используемые в протоколе:**
 КВЖ – коэффициент всасывания жиров
 КТ – компьютерная томография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ПЖ – поджелудочная железа
 СД – сахарный диабет
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХП – хронический панкреатит
5. **Дата разработки протокола:** апрель 2013 года.
6. **Категория пациентов:** взрослые пациенты с диагнозом хронический панкреатит.
7. **Пользователи протокола:** врач-гастроэнтеролог, терапевт, врач общей практики.
8. **Указание на отсутствие конфликта интересов:** отсутствует.
9. **Определение:**

Хронический панкреатит – характеризуется прогрессирующим необратимым снижением экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы [1].

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Клиническая классификация:

Существует множество различных классификаций ХП.
Клинико-морфологическая классификация

В.Т. Ивашкина и соавт.:

По морфологическим признакам:

- Интерстициально-отечный.
- Паренхиматозный.
- Фиброзно-склеротический (индуративный).
- Гиперпластический (псевдотуморозный).
- Кистозный.

По клиническим проявлениям:

- Болевой вариант.
- Гипосекреторный.

- Астено-невротический (ипохондрический).
- Латентный.
- Сочетанный.

По характеру клинического течения:

- Редко рецидивирующий.
- Часто рецидивирующий.
- Персистирующий.

По этиологии:

- Билиарнозависимый.
- Алкогольный.
- Дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия, гемохроматоз).
- Инфекционный.
- Лекарственный.
- Идиопатический.

Осложнения:

- Нарушения оттока желчи.
- Портальная гипертензия (подпеченочная форма).
- Инфекционные (холангит, абсцессы).
- Воспалительные изменения, частично вызванные повреждающим действием панкреатических ферментов: абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, в т.ч. дистресс-синдром; паранефрит, острая почечная недостаточность.
- Эндокринные нарушения: панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические состояния.

Классификация этиологических факторов хронического панкреатита TIGAR-O (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive):

Токсико-метаболические факторы

- алкоголь
- курение табака
- гиперкальциемия
- гиперпаратиреозидизм
- гиперлипидемия (редко и спорно)
- хроническая почечная недостаточность
- медикаменты
- злоупотребление фенацетином (возможно, вследствие хронической почечной недостаточности)
- токсины
- органические соединения (например, DBTC)

Идиопатический хронический панкреатит

- раннее начало
- позднее начало
- тропический
- тропический кальцифицирующий панкреатит
- фиброкалькулезный панкреатический диабет

- другой
- Генетические факторы**
- аутосомно-доминантные
- катионный трипсиноген (мутации в кодоне 29 и 122)
- аутосомно-рецессивные
- мутации CFTR
- мутации SPINK1
- катионный трипсиноген (мутации в кодонах 16, 22, 23)
- дефицит альфа1-антитрипсина (возможно)

Аутоиммунный хронический панкреатит

- изолированный аутоиммунный хронический панкреатит
- синдромный аутоиммунный хронический панкреатит
- хронический панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена
- хронический панкреатит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника
- хронический панкреатит, ассоциированный с первичным билиарным циррозом

Хронический панкреатит вследствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

- постнекротический (вследствие тяжелого острого панкреатита)
- вследствие рецидивирующего острого панкреатита
- ишемический/вследствие сосудистых заболеваний
- постлучевой
- обструктивные факторы
- pancreas divisum
- расстройства сфинктера Одди (спорно)
- обструкция протока (например, опухолью)
- преампулярные кисты дуоденальной стенки
- посттравматические рубцы панкреатического протока

В 2009 г. М. Buchler и соавт. предложили стадийную (А, В, С) систему классификации хронического панкреатита, учитывающую как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов [2] (таблица 1):

Стадия А: определяется при начальных проявлениях заболевания, когда еще отсутствуют осложнения и нет клинических проявлений нарушения экзокринной и эндокринной функций (нет стеатореи, сахарного диабета). Однако при этом уже могут проявляться субклинические признаки заболевания (например, нарушение толерантности к глюкозе или снижение экзокринной функции без стеатореи).

Стадия В (промежуточная): определяется у пациентов с выявленными осложнениями заболевания, но без признаков стеатореи или сахарного диабета. В диагнозе обязательно требуется указать вид осложнения.

Стадия С: является конечной стадией хронического панкреатита, когда наличие фиброза приводит к клиническим проявлениям экзокринной и эндокринной недостаточности, при этом осложнения могут не диагностироваться. Данная стадия подразделяется на субтипы:

С1 (пациенты с эндокринным расстройством);

С2 (наличие экзокринных нарушений);

С3 (наличие экзо- или эндокринного нарушения и/или осложнений).

Таблица 1. Факторы, используемые при классификации хронических панкреатитов по системе А, В, С

Клинические критерии	Боль Повторные атаки острого панкреатита Наличие осложнений (см. ниже) Стеаторея Сахарный диабет
Осложнения	Обструкция желчного протока или стеноз с холестазом или желтухой Дуоденальная обструкция или стеноз с клиническими проявлениями Сосудистая обструкция или стеноз с клиническими или морфологическими признаками портальной гипертензии или гипертензии селезеночной вены Наличие псевдокист в поджелудочной железе Наличие панкреатической фистулы Панкреатогенный асцит Другие редкие осложнения
Визуализирующие критерии	Изменения в протоковой системе (нерегулярность просвета главного панкреатического протока или ветвей, дефекты наполнения, камни, стриктуры, расширение протока более 3 мм) Паренхиматозные изменения (общее или локальное увеличение железы, наличие кист, кальцификатов, гетерогенность структуры)
Этиология	Алкоголь Наследственность Аутоиммунный характер Тропический Муковисцидоз Обструкция Лекарственный генез Идиопатический

11. Показания для госпитализации:

Тип госпитализации – плановый.

Показания:

- рецидивирующий болевой абдоминальный синдром, не контролируемый в амбулаторных условиях;
- нарастающая трофологическая недостаточность;
- появление признаков осложненного течения;
- отсутствие эффекта от амбулаторной терапии.

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

- ОАК
- АлТ, АсТ, билирубин
- Кал на я/г
- Флюорография
- ЭКГ

13. Диагностические критерии:

13.1 Жалобы и анамнез:

Боль в животе – преобладающий симптом при хроническом панкреатите. При течении заболевания 80–90% пациентов жалуется на боль, тогда как 10–20% отмечается «безболевым панкреатит».

Болевой синдром обычно предшествуют избыточному приему жирной, жареной, мясной пищи, особенно в вечернее и даже ночное время, употребление алкоголя, травма поджелудочной железы, гиперпаратиреоидный криз, приступ желчной колики.

- боль может локализоваться в эпигастрии, левом или правом подреберье, параумбиликально;
- возможна иррадиация боли в спину, опоясывающий характер;
- боль может быть как постоянной, так и перемежающейся, тупой или острой;
- боль усиливается после еды, приема алкоголя, в положении лежа на спине; продолжительность болевого синдрома может широко варьировать: от нескольких дней, до нескольких недель;
- характерной особенностью боли при ХП является обратная зависимость между частотой ее появления и давностью заболевания;
- степень выраженности болевого синдрома также со временем ослабевает и боль переходит в чувство дискомфорта;
- тошнота;
- рвота, которая не приносит облегчение пациенту;
- внешнесекреторная недостаточность (симптомы мальдигестии и мальабсорбции) – обильный стул (полифекалия), кашицеобразный, блестящий, имеющий серый цвет и неприятный запах;
- кал из-за большого содержания нейтрального жира плохо смывается водой и оставляет следы на унитазе;
- частота дефекаций может варьировать от 1–2 до 4–6, а иногда и более раз в сутки;
- снижение массы тела;
- симптомы гипергликемии.

Анамнез: зависит от этиологии ХП.

13.2 Физикальное обследование:

- на коже живота, груди, иногда в области спины можно видеть четко отграниченные ярко-красные пятна – симптом «красных капелек»;
- атрофия подкожно-жировой клетчатки в зоне, соответствующей проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку – симптом Гротта;
- при преходящей или стойкой компрессии общего желчного протока, кожа и слизистые оболочки приобретают желтушную окраску;
- в случае развития анемии (встречается не чаще чем у 30–40% больных ХП) как проявления нарушения всасывания витамина В12 кожные покровы и слизистые имеют бледный оттенок;
- снижение тургора и влажности кожи, кожные покровы приобретают грязно-серый оттенок, появляются участки пигментации на лице и конечностях;
- язык может быть обложенным, сухим со сглаженными сосочками;

- метеоризм (присоединение кишечной диспепсии, гипотонии кишечника);
- при пальпации живота болезненность в холедохопанкреатической зоне Шоффара (правый верхний квадрант живота, кнутри от биссектрисы, разделяющей прямой угол, образованный двумя пересекающимися линиями: передней срединной линией живота и линией, проведенной перпендикулярно к ней через пупок), в точке Дежардена (расположена на границе средней и верхней трети расстояния между пупком и правой реберной дугой по линии, мысленно проведенной от пупка к правой подмышечной впадине) при воспалении головки поджелудочной железы;
- при вовлечении в процесс тела поджелудочной железы отмечается болезненность в зоне Губергрица-Скульского (симметрично зоне Шоффара слева) и точке Губергрица (расположенной на 5–6 см выше пупка на линии, соединяющей его с левой подмышечной ямкой);
- при поражении хвоста поджелудочной железы отмечается болезненность в левом реберно-позвоночном углу (зона Мэйо-Робсона);
- пальпация живота сопровождается болью, иррадиирующей в спину, позвоночник, левое подреберье, надплечье.

13.3 Лабораторные исследования:

- *общий клинический анализ крови* – проводят с целью обнаружить признаки воспаления (повышение количества лейкоцитов, увеличение СОЭ и др.). Изменения ОАК при обострении и в ремиссию ХП неспецифичны или вообще могут не выходить за пределы нормативных значений. Вследствие недостаточного выделения поджелудочной железой протеаз, участвующих в отщеплении цианокобаламина от R-белков, которое необходимо для последующей его связи с внутренним фактором в просвете тонкой кишки, возможно нарушение всасывания витамина В12. Поэтому у части больных ХП может возникнуть гиперхромная макроцитарная (В12-дефицитная) анемия с соответствующими изменениями в клиническом анализе крови;
- *анализ мочи* – обнаружение амилазы в моче также свидетельствует о панкреатите (в основном, при остром панкреатите);
- *биохимический анализ крови* – выявление в некоторых случаях незначительного повышения уровня печеночных проб (АЛТ, АСТ);
- с целью оценки активности воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ) используется – *определение уровней амилазы, липазы*. Уровень амилазы повышается в начале обострения хронического панкреатита, достигая максимума к концу первых суток, на 2–4-е сутки уровень амилазы снижается, на 4–5-е – нормализуется. Уровень липазы чаще возрастает с конца 4–5-х суток и остается повышенным около 10–13 дней, затем снижается. Уровень ферментов должен быть повышен более чем в три раза относительно верхней границы нормы. При этом уровень данных ферментов при ХП чаще всего может быть в пределах нормы и даже ниже;

- с целью определения состояния внешнесекреторной недостаточности проводится: *копрологическое исследование*. Сбор кала в течение 72 часов для определения коэффициента всасывания жиров (КВЖ) является «золотым стандартом» для диагностики стеатореи [3], данный метод более приемлем для научных исследований. Таким образом, в стационаре более предпочтительно проведение однократного анализа кала. Исследование количества (объема) выделенного больными кала, определение наличия/отсутствия стеатореи и креатореи; оцениваются консистенция, цвет, реакция выделяемого кала, микроскопическое исследование с целью выявления непереваренных и частично переваренных мышечных волокон (10 и более в каждом поле зрения – креаторея), нейтрального жира, жирных кислот, мыл (стеаторея). Особенностью стеатореи при ХП является наличие в кале более 50 капель нейтрального жира в каждом поле зрения. Содержание жирных кислот, их солей, а также мыла не превышает нормативных значений. Количество выделяемого с калом жира также может иметь диагностическое значение;
- с целью определения состояния внутрисекреторной недостаточности (инкреторная): проведение *теста толерантности к глюкозе* (после взятия крови натощак исследуемый принимает 50 г глюкозы, с последующим исследованием крови каждые 30 минут в течение 2 часов);
- *определение эластазы 1* кала, фермента, выделяемого поджелудочной железой, который не подвержен разложению во время прохождения по кишечнику, в связи с чем его содержание в кале хорошо коррелирует с выделением в двенадцатиперстную кишку. Иммуноферментный метод определения, опирающийся на применение специфических для человеческого организма моноклональных антител (ELISA), гарантирует, что ферментная заместительная терапия не изменяет концентрацию эластазы 1, и тем самым не влияет на результат. Определения выполняются только в одной пробе кала, в качестве правильной принимается концентрация свыше 200 мкг фермента в 1 г испражнений. Активность эластазы 1 ниже 200 мкг/г свидетельствует о незначительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а значение ниже 100 мкг/г – среднетяжелой степени недостаточности, ниже 50 мкг/г – о тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Чувствительность метода при диагностировании среднетяжелой и тяжелой экзокринной недостаточности достигает 100%.

13.4 Инструментальные исследования:

С целью выявления органических поражений поджелудочной железы и близлежащих органов:

- *обзорная рентгенография* – на уровне 1–3-го поясничных позвонков в двух проекциях информативна лишь в случае кальцификации ткани поджелудочной железы. При этом визуализируется тень, интенсивность которой увеличивается от хвоста к головке, иногда могут быть видны рентгенконтрастные конкременты;
- *ультразвуковое исследование (УЗИ)* – основными критериями диагностики ХП принято считать диффузное или очаговое повышение эхогенности поджелудочной железы при отчетливой визуализации окружающих ее сосудов; увеличение или уменьшение размеров; гетерогенность структуры, нечеткость контуров, кальцификаты; наличие кист (определение эконегативных участков овальной формы, имеющих четкие контуры);
- *компьютерная томография (КТ)* – позволяет выявить изменения структуры железы при хроническом панкреатите, определить толщину стенки кисты, ее структуру, выраженность на всем протяжении;
- *КТ с внутривенным болюсным контрастированием* – выявляет участки сохраненной паренхимы ПЖ, которые накапливают контрастное вещество и становятся гиперденсными в отличие от зон некроза и секвестров при остром и подостром панкреатите. Возможно диагностировать формирующиеся кисты, так как образующаяся вокруг них капсула активно накапливает контрастный препарат. Контрастированные артерии и вены ворот печени и селезенки становятся хорошо видимыми на фоне неравномерно уплотненной клетчатки и жидкостных образований; могут обнаруживаться возможные участки сдавления сосудов отеками инфильтрированными тканями. Отчетливая визуализация кисты на фоне гиперденсной паренхимы позволяет не только определить соотношение кисты с анатомическими отделами железы (головка, тело, хвост), но и оценить количество сохраненной паренхимы в зоне образования кисты. Выявить наличие и выраженность пристеночного тромбоза;
- *магнитно-резонансная томография (МРТ)* – наличие жидкости внутри псевдокисты является естественным контрастом, МРТ дает возможность различать и геморрагический компонент жидкости, который определяется в виде гиперинтенсивного МР-сигнала в T1-РБЕ ВИ;
- *холангиопанкреатография* – неинвазивный метод получения изображений, не требующий экспозиции на йодных контрастных средствах и рентгеновского облучения, чувствительность и специфичность которого при диагностировании ХП составляют соответственно 88–91% и 92–98%;
- *эзофагогастродуоденоскопия с эндоскопической панкреатохолангиографией* – проводится для уточнения состояния протоков ПЖ и желчных протоков. Позволяет выявить: стенозы в протоках, определить локализацию обструктивного процесса, обнаружить структурные изменения мелких протоков и интрадуктулярные кальцинаты и белковые «пробки».

Дополнительные методы исследования:

- с целью выявления опухолей поджелудочной железы – *исследование маркеров опухоли (СА 19-9, РЭА)*;
- *функциональные пробы поджелудочной железы* могут использоваться для диагностики хронического панкреатита в случае, когда метод визуализации не является определяющим: оценка показателей лабораторных методов исследования – секретин-панкреозиминный тест (церулеиновый), бентираминовый тест (ПАБК-тест);

- рекомендованным методом обнаружения ранних изменений ХП является *эндосонография* (EUS) ввиду самой высокой диагностической эффективности (при наличии в клинике эндосонографии). Эндосонография отличается самой высокой чувствительностью (85–100%), специфичностью (85–100%).

13.5 Показания для консультации специалистов:

- Хирург – с целью уточнений к показанию хирургическому лечению
- Онколог – при выявлении образований в поджелудочной железе
- Эндокринолог – при выявлении инкриторной недостаточности с целью коррекции гликемии
- Психотерапевт – при отсутствии эффекта от применения легких антидепрессантов

13.6 Дифференциальный диагноз:

1. Течение ХП по выраженности болевого синдрома имеет сходство с клиникой язвенной болезни желудка и ДПК, рака ПЖ, холецистита, колита и других заболеваний.
2. Боль в левом подреберье, мезогастрии может быть следствием абдоминальной формы инфаркта миокарда. Обычно в анамнезе этих больных есть указание на приступы стенокардии. Объективно обращает на себя внимание приглушенность тонов сердца, как правило, тахикардия, снижение артериального давления, вплоть до шока, возможно развитие различных нарушений сердечного ритма. Обязательным является снятие электрокардиограммы. Наличие типичных признаков подтверждает инфаркт миокарда, в случае вероятностных признаков желательнее провести сравнение полученной электрокардиограммы с предыдущими. Повышение в сыворотке крови содержания трансаминаз также свидетельствует в пользу инфаркта миокарда.
3. Желчнокаменная болезнь характеризуется болью тупого характера в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо, лопатку, тошнотой, рвотой с периодическим ухудшением состояния, часто с печеночной коликой. При обследовании больных обнаруживают болезненность в точке Кера, иногда – напряжение мышц в правом подреберье, положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Мюсси-Георгиевского.
4. Язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки свойственны язвенный анамнез, чередование светлых промежутков с периодами обострения, сезонность боли. Последняя часто возникает при употреблении пищи, натошак (голодный). Заболевание характеризуется гиперсекрецией, повышенной кислотностью желудочного сока, рентгенологически – наличием ниши, при фиброгастроскопии – наличием язвенного дефекта.
5. При хроническом колите отсутствуют признаки нарушения внешней и внутренней секреции поджелудочной железы, появляются боли тупого спастического характера, нарушения стула (запоры). При ирригографии проявляют спастический компонент.
6. Для абдоминального ишемического синдрома характерно наличие боли различного характера в животе,

часто возникает через 15–45 мин. после еды и не снимается спазмолитическими средствами и наркотиками. Больные жалуются на запоры с поносами, часто с прожилками крови. Заболевание сопровождается общими признаками атеросклероза (пульсацией брюшной аорты, систолическим шумом над брюшной аортой), положительным синдромом Блинова – повышением максимального и минимального артериального давления на 40–60 мм рт.ст.

7. При туберкулезе кишечника всегда поражаются терминальный отдел тонкой кишки и слепая кишка. В ранней стадии заболевания выявляют общую слабость, потливость, быструю утомляемость, наличие субфебрильной температуры тела, понос. Первичный очаг туберкулеза всегда содержится в легких. Часто можно пальпировать безболезненный инфильтрат в правой подвздошной области, нередко возникает острая кишечная непроходимость. В анализе крови всегда определяется гипохромная анемия.

14. Цели лечения:

- устранение болей и диспепсических расстройств, в том числе клинических проявлений внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- ликвидация воспалительных изменений поджелудочной железы и сопутствующих поражений других органов, позволяющая в ряде случаев предупредить возникновение осложнений;
- терапия осложнений, требующих хирургического лечения (проведение необходимой операции);
- предотвращение осложнений и реабилитация больных;
- повышение качества жизни.

15. Тактика лечения:

15.1 Немедикаментозное лечение:

1. Отказ от употребления алкоголя рекомендуется для уменьшения боли при хроническом панкреатите (2b, B). Воздержание от употребления алкоголя – важный фактор, влияющий на характер боли у пациентов с алкогольным панкреатитом. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается менее интенсивное угнетение функции поджелудочной железы и лучший ответ на терапию по устранению боли [4–11]. Кроме того, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы не развивается на фоне отказа от употребления алкоголя [8].
2. Отказ от курения умеренно эффективен для снижения частоты приступов боли при хроническом панкреатите (4, C). Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при хроническом панкреатите [12, 13]. Рекомендуется отказ от курения пациентам с хроническим панкреатитом [4].
3. При обострении ХП с выраженным болевым синдромом и высокой ферментемией рекомендуется голод в течение 1–3 дней, прием 1–1,5 л щелочного питья.

4. Основой лечебного питания служит стол N5 (по Певзнеру). Согласно ему, вся пища должна подвергаться механической и химической обработке, быть низкокалорийной (1800–2200 ккал/сутки), приниматься небольшими порциями не менее 5–6 раз в сутки. Предпочтение отдается протертым кашам, овощным супам, нежирным сортам мяса и рыбы в проваренном и перекрученном виде. Овощи и фрукты – только в вареном или запеченном виде. В пищевом рационе резко ограничиваются жиры и углеводы, продукты, содержащие экстрактивные вещества, исключаются сырые овощи и фрукты, мясные и рыбные отвары, бульоны, кофе, какао, газированные напитки и др.
5. В период стихания обострения пищевой рацион расширяется (2-ой вариант стола N5), за счет повышения содержания белка (до 120 г в сутки), более щадящих способов обработки продуктов. Перечень продуктов, которые следует ограничивать или полностью исключать, а также график приема пищи и ее объем остаются прежними. Энергетическая ценность суточного рациона повышается до 2500–2800 ккал.

Основные принципы диеты:

- избегать избыточного приема пищи, особенно в вечернее и ночное время;
- избегать больших интервалов (более 6 часов) между приемами пищи;
- обязательно включать в пищевой рацион жидкую пищу.

15.2 Медикаментозное лечение:

Купирование болевого синдрома. Поэтапное купирование болевого синдрома:

Миотропные спазмолитики:

- дротаверин 2% – 2–4 мл в/м или в/в
- мебеверин 200 мг × 2 раза в сутки

Нестероидные противовоспалительные средства:

- парацетамол – разовая доза 500 мг, макс. суточная доза 2000 мг, при отсутствии патологии печени;
- кетопрофен 2,0 в/м.
- трамадол 5% – 2 мл в/м.

С целью потенцирования действия анальгетиков возможен прием:

- сульпирида 100–300 мг/сутки в первой половине дня;
- медазепам 5 мг 2–3 раза в день, постепенно повышая дозу до 30 мг/сут. (при необходимости – до 40 мг/сут.).

Антисекреторная терапия:

- Ингибиторы протонной помпы (ИПП) назначаются в инъекционной форме курсами до 10 дней. ИПП подавляют цитотоксическое действие и хемотаксис естественных киллеров полиморфноядерных лейкоцитов, что говорит о дополнительном протективном влиянии ИПП при панкреатитах. Рекомендуемая дозировка: пантопразол 40 мг в/в × 2 раза в сутки, эзомепразол 20 мг в/в стр × 2 раза в сутки.

или

- Блокаторы H₂-рецепторов гистамина, 6–10 дней: Фамотидин по 40–60 мг × 2 раза в сутки в/в.

Лечение недостаточности экзокринной функции ПЖ

- назначается после купирования острой фазы панкреатита

- дозы ферментных препаратов зависят от степени панкреатической недостаточности и желая больного соблюдать диету;
- должны назначаться препараты на основе ферментов поджелудочной железы с кишечнорастворимыми микросферами, чувствительными к значению pH, и высоким содержанием липазы (1d; A);
- рекомендуемая доза составляет 25000–40000 единиц липазы на прием пищи (2b; B) (таблица 2);

Таблица 2. Рекомендуемая доза липазы

Возрастная группа	Начальная рекомендуемая доза	Максимальная рекомендуемая доза
Взрослые (>18 лет)	25000–40000 единиц липазы на прием пищи	75000–80000 единиц липазы на прием пищи

- дозы ферментов должны уменьшаться вдвое для легких закусок;
 - ферменты поджелудочной железы должны назначаться во время или сразу после приема пищи;
 - ферментные препараты при ХП с панкреатической недостаточностью могут назначаться пожизненно.
- Снижение панкреатической секреции*
- Октреотид – мощный ингибитор нейроэндокринных гормонов желудочно-кишечного тракта, угнетает стимулированную секрецию ПЖ. В дозе 50–100 мкг (0,05–0,1 мг) 2–3 раза в день п/к, также приводит к уменьшению болевого синдрома.

Витаминотерапия

В группе больных с тяжелой стеатореей дополнительно назначают жирорастворимые витамины (A, D, E, K), а также группы B.

15.3 Другие виды лечения:

15.4 Хирургическое вмешательство:

Показаниями к хирургическому лечению является некупируемая боль, которая не может быть устранена путем медикаментозной терапии.

15.5 Профилактические мероприятия.

Первичная профилактика ХП заключается в устранении действия факторов риска.

Вторичная – предусматривает профилактику рецидивов, осложнений и развития заболеваний других органов и систем.

15.6 Дальнейшее ведение.

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- снятие обострения заболевания;
- купирование болевого и диспептического синдромов.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Список разработчиков протокола:

1. Нерсесов А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии с курсом эндоскопии Казахско-

- го национального медицинского университета им. С. Асфендиярова, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии и НИИ кардиологии и внутренних болезней.
2. Кайбуллаева Д.А. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней.
 3. Раисова А.М. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапии НИИ кардиологии и внутренних болезней.
 4. Джумабаева А.Е. – ассистент кафедры гастроэнтерологии, гепатологии с курсом эндоскопии Казахского национального медицинского университета им. С. Асфендиярова, научный сотрудник

отдела гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней.

5. Новицкая М.С. – младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней.

18. Рецензенты: Калиаскарова К.С. – Главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже чем 1 раз в 5 лет, либо при поступлении новых данных по диагностике и лечению соответствующего заболевания, состояния или синдрома. ■

Список использованной литературы:

1. Талли Н.Дж., Исаков В.А. и др., Гастроэнтерология и гепатология. Клинический справочник, 2012 г.
2. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Хронический панкреатит: классификация и возможности ферментной терапии. Гастроэнтерология, г. Санкт-Петербург, №4, стр. 23–26, 2010 г.
3. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., et al. 13Cmixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 484–8.
4. Witt H., Apte M.V., Keim V., et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 2007; 132: 1557–73.
5. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224–31.
6. Ammann R.W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 1994; 35: 552–6.
7. Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356: 676–84.
8. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology 1988; 95: 1063–8.
9. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 33–8.
10. Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. Z Gastroenterol 2005; 43: 1293–301.
11. Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S., et al. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 159–65.
12. Imoto M., DiMagno E.P. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2000; 21: 115–9.
13. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Muellhaupt B., et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut 2005; 54: 510–4.
14. Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer // Pancreatol. 2011; 11, Suppl. 2: 3–6.
15. Nitsche C., Simon P., Weiss F.U. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig Dis. 2011; 29 (2): 235–242.
16. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L., Smolarz B. The Prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic // Chronic Pancreatitis Dig Dis Sci. 2011. March; 56 (3): 894–901.
17. Tonsi A.F., Bacchion M., Crippa S., Malleo G., Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21 st century: The state of the art // World J Gastroenterol. 2009, June 28; 15 (24): 2945–2959.
18. Srimanjari Kavutharapu, Balakrishna Nagalla, Vidyasagar Abbagani, Shravan K. Porika, Jyothy Akka, Pratibha Nallari, Venkateshwari Ananthapur. Role of Proteases and Antiprotease in the Etiology of Chronic Pancreatitis // Saudi J Gastroenterol. 2012, Nov-Dec; 18 (6): 364–368.
19. Jansen P.L., Thien T., Lamers C.B., Yap S.H., Reekers P., Strijk S. Exocrine pancreatic insufficiency and idiopathic haemochromatosis // Postgrad Med J. 1984, Oct; 60 (708): 675–678.
20. Садоков В.А. Клиническое течение алкогольного панкреатита // Тер. архив. 2003. №3. С. 45–48.
21. Emmrich J., Weber I., Nausch M. et al. Immunohistochemical characterization of the Pancreatic Cellular Infiltrate in Normal Pancreas, Chronic Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma // Digestion. 1998. Vol. 59. P. 1972–1980.
22. Layer P. et al. The different courses of chronic pancreatitis // Gastroenterology. 1994. №107. P. 1481–1487.
23. Owyang C., Matthew J., DiMagno. Chronic pancreatitis // Textbook of gastroenterology/Ed. Tadataka Yamada – Oxford: wiley-blackwell, 2009. Vol. 2. P. 1811–1852.
24. Осипенко М.Ф., Вежина Ю.Ю. Диагностика экзокринной недостаточности поджелудочной железы и подходы к ее коррекции // Медицинский журнал «Фарматека». 2008, №13.
25. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis, 2010 г.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Креон® 25000 № 643 от 14.08.2015

Торговое название: Креон® 25000

Международное непатентованное название: Нет

Лекарственная форма: Капсулы, содержащие минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 300 мг

Состав: Одна капсула содержит активного вещества - панкреатин 300 мг, с минимальной ферментативной активностью: амилазы - 18000 Иод Евр. Ф., липазы - 25000 Ед Евр. Ф., протеазы - 1000 Ед Евр. Ф., вспомогательные вещества

ядро *пеллет:* макрогол 4000, оболочка *пеллет:* гипромеллозы фталат, цетиловый спирт, триэтилцитрат, диметикон 1000, оболочка капсулы: желатин, железа оксид безводный III (E 172), железа оксид гидратированный III (E 172), титана диоксид (E 171), натрия лаурилсульфат.

Описание: Твердые, желатиновые капсулы, размером №0, с красно-коричневой крышечкой и бесцветным корпусом, заполненные коричневыми минимикросферами (пеллетами)

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, способствующие пищеварению (включая ферментные препараты). Пищеварительные ферментные препараты. Панкреатин Код АТХ А09АА02

Фармакологические свойства:

Фармакокинетика

Известно, что интактные энзимы не всасываются, поэтому классические исследования по фармакокинетике Креон® 25000 не проводились. Для осуществления действия панкреатических энзимов не требуется их абсорбции. Напротив, полное терапевтическое действие осуществляется в просвете желудочно-кишечного тракта. Так как они представляют собой белковые молекулы, энзимы в дальнейшем подвергаются протеолитическому перевариванию по мере продвижения по желудочно-кишечному тракту, пока не абсорбируются в виде пептидов или аминокислот.

Фармакодинамика

Креон® 25000 капсулы содержат панкреатин свиного происхождения в форме минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой (кислотоустойчивой) оболочкой. Оболочка капсул быстро растворяется в желудке, высвобождая сотни минимикросфер. При этом минимикросферы перемешиваются с химусом уже в желудке, что значительно увеличивает площадь контакта пищевого комка и панкреатических ферментов. Когда минимикросферы достигают тонкой кишки, их кишечнорастворимая оболочка быстро разрушается (при pH > 5,5) с последующим высвобождением ферментов с липолитической, амилалитической и протеолитической активностью, что в результате приводит к дезинтеграции молекул жиров, крахмалов и белков. Затем продукты панкреатического переваривания подвергаются абсорбции или последующему гидролизу кишечными энзимами.

Результаты клинических исследований
Всего было проведено 30 клинических исследований эффективности Креона® у пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. При этом 10 из них были плацебо-контролируемые или исследования, оценивавшие эффективность лечения относительно исходного состояния, с участием больных муковисцидозом, хроническим панкреатитом или после хирургических вмешательств. Во всех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях первичной конечной точкой было преимущество Креона® перед плацебо по первичному параметру эффективности - коэффициенту поглощения жира (КПЖ). КПЖ рассчитывается в виде процентного соотношения количества поглощенного жира к количеству выведенного из организма жира с фекалиями. В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ) среднее значение КПЖ (%) при лечении Креоном® было выше (83.0%), чем при приеме плацебо (62.6%). В других исследованиях, независимо от дизайна, среднее значение КПЖ в конце лечения Креоном было таким же, как и в плацебо-контролируемых исследованиях.
Во всех исследованиях, вне зависимости от этиологии заболевания, было показано улучшение специфических симптомов (частота и консистенция стула, метеоризм).

Дети

Эффективность препарата Креон® у больных муковисцидозом была продемонстрирована у 288 пациентов в возрасте от новорожденных до подростков. Во всех исследованиях средний показатель КПЖ у детей к концу лечения препаратом Креон® превышал 80% вне зависимости от возраста.

Показания к применению: Заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей и взрослых, связанной с, но не ограниченной только нижеперечисленными состояниями:

- муковисцидоз
- хронический панкреатит
- состояние после панкреатэктомии
- состояние после полной или частичной резекции желудка (гастрэнтеростома по Бильрот-II)
- обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (в том числе, вследствие новообразования)
- синдром Швахмана-Даймонда
- состояние после атаки острого панкреатита в период восстановления энтерального питания

Способ применения и дозы: Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты.

Креон® 25000 капсулы принимают внутрь во время приема пищи или сразу после него. При необходимости приема более 1 капсулы Креон® 25000

1 капсулу принимают до, остальные - во время приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, заливая достаточным количеством жидкости. При затрудненном глотании (например, у детей или больных старческого возраста) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к мягкой пище, не требующей пережевывания, или принимают с напитком. При этом пища или напиток, с которой перемешивают минимикросферы, должны быть с кислым вкусом, чтобы не произошло преждевременного высвобождения и разрушения ферментов (pH < 5.5). Это может быть яблочное пюре, йогурт или фруктовый сок, например, ананасовый, яблочный или апельсиновый. Любая смесь минимикросфер с пищей или с жидкостью не подлежит хранению и ее следует принимать сразу же после приготовления. Разжевывание или повреждение минимикросфер может нарушить защитную кишечнорастворимую оболочку, в результате чего преждевременное высвобождение энзимов может вызвать раздражение слизистой полости рта и/или снизить терапевтический эффект препарата. Также необходимо следить, чтобы минимикросферы не оставались в полости рта после приема пищи. Важно постоянно принимать достаточное количество жидкости, особенно при усиленной ее потере. Недостаточный прием жидкости может стать причиной запора.

Если пациент забыл принять Креон® вовремя, можно принять пропущенную дозу непосредственно после приема пищи. Гораздо более поздний прием не целесообразен. Во время следующего приема пищи необходимо принять обычную дозу препарата. Не следует принимать двойную дозу для компенсации пропущенной дозы.

Выбор дозы для детей и взрослых при муковисцидозе

При муковисцидозе дозировку препарата подбирает лечащий врач. Согласно рекомендациям Американского Фонда Муковисцидоза, дозу препарата Креон® рассчитывают следующим образом:
Дозирование должно быть основано на массе тела и рассчитываться в количестве 1000 единиц липазы на 1 кг массы тела на один прием пищи для детей в возрасте до 4 лет и в количестве 500 единиц липазы на 1 кг массы тела на один прием для возрастной категории старше 4 лет.

Возраст ребенка	Рекомендации
До 4 лет	1000 ед. липазы на 1 кг массы тела
Старше 4 лет	500 ед. липазы на 1 кг массы тела

Дозировку и продолжительность лечения определяют в зависимости от тяжести заболевания, результатов контроля стеатореи и поддержания хорошего статуса питания. У большинства пациентов доза не должна превышать 10 000 единиц липазы/кг массы тела в сутки или 4000 единиц липазы на 1 грамм жира в пище. Дозировка при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Дозировку и продолжительность лечения следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относится степень нарушения пищеварения и содержания жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основными приемами пищи (обед, завтрак или ужин), может варьировать от 25000 до 80000 Ед. липазы (Евр. Ф.), что составляет от 1 до 3 капсул Креон® 25000, а во время приема легкой закуски между основными приемами пищи доза составляет приблизительно половину индивидуальной дозировки, или 1/2-2 капсулы.

Побочные действия:

Очень часто

- боль в животе*

Часто

- тошнота, рвота, метеоризм, диарея, запор*

Нечасто

- сыпь

Частота неизвестна

- реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), кожные аллергические реакции: крапивница, зуд, фиброзирующая коллонопатия**

* Желудочно-кишечные расстройства связаны с основным заболеванием. Частота боли в животе и диареи сходна или ниже, чем в группе, принимавшей плацебо.

** Фиброзирующая коллонопатия описана у больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов, содержащих панкреатин (см. «Особые указания»). В клинических исследованиях с участием пациентов детского возраста не выявлено дополнительных побочных реакций.

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или любому другому компоненту препарата.

Лекарственные взаимодействия: Сообщения о взаимодействии с другими лекарственными средствами или об иных формах взаимодействия не существуют.

Особые указания: Стриктуры илеоцекального угла и толстого кишечника (фиброзирующая коллонопатия) описаны у больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы панкреатина. В качестве меры предосторожности рекомендуется все необычные симптомы или изменения со стороны желудочно-кишечного тракта подвергать тщательной медицинской оценке с целью исключения поражения толстой кишки. Особенно в том случае, если пациент принимает более 10000 единиц липазы/кг массы тела в сутки.

Беременность и период лактации
Креон® 25000 во время беременности назначают с осторожностью.

Ввиду отсутствия системного всасывания панкреатических ферментов, в период грудного вскармливания Креон® 25000 назначают в дозах, необходимых для обеспечения достаточного статуса питания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Креон® 25000 не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению машинами и механизмами.

Передозировка:

Симптомы: дозы Креон® 25000, намного превышающие терапевтические, могут вызвать гиперурикозую и гиперурикемию.

Лечение: отмена препарата, достаточное потребление жидкости, поддерживающие мероприятия.

Форма выпуска и упаковка:

По 20, 50, 100 капсул во флаконах из полиэтилена высокой плотности белого цвета, укупоренных закручивающейся крышечкой с устройством контроля вскрытия. На флаконы наклеивают этикетки из бумаги самоклеющейся. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 25°C в плотно закрытой упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения:

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Не применять по истечении 6 месяцев после вскрытия флакона.

Условия отпуска из аптек: Без рецепта

Наименование и страна организации-производителя: Абботт Лабораториз ГмБХ, Германия. 31535, Нойштадт ам Рюбенберге, Юстус-фон Либих Штрассе, 33.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения: Абботт Лабораториз ГмБХ, Германия

Наименование и страна организации-упаковщика: Абботт Лабораториз ГмБХ, Германия. 31535, Нойштадт ам Рюбенберге, Юстус-фон Либих Штрассе, 33.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции: Представительство компании «Абботт Лабораториз С.А.» в Республике Казахстан, пр. Достык 117/6, Бизнес-центр «ХанТенгри-2», 050059, г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +77272447544, факс: +77272447644. e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Информация предназначена для специалистов.

Пациенты с ВГС генотипа 1: остаются ли прежние проблемы?



Эшли Браун
Имперский колледж Лондона,
Великобритания

За последние 10 лет мы стали свидетелями прорыва в области лекарственной терапии ВГС: со стандартной терапии Интерфероном (УВО=до 6%) в 1991 г. до тройной терапии ПЭГинт + рибавирин + ингибиторы протеаз (УВО=95%) в 2014 г. Причина этого улучшения заключается в том, что впервые за последние годы изменилась тактика лечения: переход от активации иммунной системы к воздействию непосредственно на вирус, от инъекционных форм к таблеткам.

3D-терапия – это безинтерфероновый метод лечения, комбинация трех путей действия для предотвращения вирусной репликации. Безинтерфероновые режимы, включая режим 3D-терапии AbbVie не зарегистрированы в Казахстане (3D режим зарегистрирован с ноября 2015 – ред.). Принципиальная разница 3D-лечения от предыдущих методов лечения заключается в

Вирусный гепатит С – заболевание, которым, по оценкам экспертов страдают в среднем 80 (64–103) миллионов людей. На территории стран СНГ распространенность заболевания составляет от 1,25% до <2,5% населения. В Казахстане примерно 1% населения инфицированы ВГС. Генотипирование также различается по странам. В некоторых центральноазиатских странах преобладает генотип 1b. В течение многих лет пациенты с 1b генотипом ВГС были «трудными» для лечения, но сейчас ВГС G1 имеет хорошие шансы на излечение. Лечение ВГС достаточно дорого, но специалистам здравоохранения следует убеждать правительства в том, что отсутствие лечения повлечет за собой еще большие затраты на осложнения заболевания. Декомпенсированный цирроз, рак печени и трансплантации печени потребуют еще больших денег на лечение. За последнее время наблюдается рост таких состояний в мире. Предполагаемые прямые затраты на ВГС в 2013 г. составили 224,000,000 долл. (Sievert, Razavi, Estes, Thompson et al., J Gastro Hep, 2014). Раннее предотвращение цирроза или трансплантации печени намного более дешевый путь предотвращения эпидемии ВГС. Это не только снижение затрат, но и улучшение исходов, показателей смертности, заболеваемости, предотвращение развития декомпенсации и рака, что влечет повышение производительности труда, качества жизни.

комбинации препаратов прямого противовирусного действия (ППД) с различными механизмами действия. Это позволяет повысить эффективность терапии и избежать развития резистентности ВГС к применяемым препаратам. В состав схемы 3D-терапии входят 3 препарата прямого действия, относящиеся к трем ключевым классам ППД: паритапревир (PTV) (ингибитор протеазы NS3/4A), омбитасвир (OMV) (ингибитор NS5A) и дасабувир (DSV) (ингибитор полимеразы NS5B). Эта уникальная комбинация эффективна. Достижаемое УВО составляет 95–97% для генотипа 1 с или без цирроза и 100% у генотипа 1b без цирроза.

Частота прекращения лечения из-за побочных эффектов составила лишь 0,3–1,2% в Фазах II/III клинических исследований.

Лекарственные взаимодействия хорошо изучены в большом количе-

стве клинических исследований.

Основными исследованиями по эффективности 3D-режима терапии являются следующие:

SAPPHIRE-I и SAPPHIRE-II. Исследовалась комбинация с рибавирином у пациентов, наивных и леченных, с хроническим гепатитом С 1-го генотипа без цирроза при длительности лечения в течение 12 недель. Все исследования были плацебо-контролируемыми, что дает возможность увидеть побочные эффекты, связанные с приемом препаратов.

PEARL-II, III и IV. Схема 3D назначалась не только в комбинации с рибавирином, но и без него. При применении интерферона рибавирин (RBV) предотвращает рецидив, здесь рассматривалась необходимость RBV для профилактики рецидива. Длительность оставалась традиционной и составляла 12 нед. В исследованиях включались данные

как от ранее получавших лечение, так и от наивных пациентов с субтипом 1b ВГС без цирроза.

TURQUOISE-II. В этом исследовании участвовали пациенты с циррозом, 1 генотипа (G1), как получавшие, так и не получавшие лечение ранее.

Все исследования показали, что результат составил больше 95% (рис. 1).

Пациенты с 1b генотипом достигли УВО в 100% случаев. В исследованиях SAPPHIRE – 98–97% у наивных и леченных, в PEARL-I и II – 100% без рибавирина. В этих исследованиях у пациентов без цирроза с генотипом 1b достигаемый УВО составил 100%. Причиной является хороший ответ пациентов на препарат. На 1 неделе наблюдалось подавление РНК ВГС у 40% пациентов, на 2 неделе – 85% подавление вируса, на 4 неделе – у 99%. Подавление вирусной репликации наблюдалось с первой недели лечения. Пациентов, у которых лечение было неэффективным, было очень мало. Менее чем у 2% наблюдался рецидив после лечения, у некоторых пациентов – резистентность к NS5 участку (рис. 2). При этом, независимо от наличия или отсутствия резистентности в начале терапии, это не влияло на исходы лечения, что указывает на то, что многоцелевой режим 3D обеспечивает барьер резистентности, приводящий к высокой частоте УВО.

В исследовании SAPPHIRE среди субъектов, получавших рибавирин (дважды в день) при дозировании по весу, 91,5% не требовали регулирования дозы рибавирина во время терапии. При этом у субъектов со снижением дозы рибавирина было достигнуто УВО 12 = 98,5% по сравнению с пациентами, остававшимися на стартовой дозе до конца лечения (VIEKIRA PAK-RBV Product Information).

При анализе исходных характеристик пациентов мы можем предположить, какие факторы могут влиять на вирусологический ответ: цирроз печени, мужской пол, пожилой возраст, сахарный диабет, избыточная масса тела, не-СС генотип.

Но несмотря на это при 3D-терапии почти все категории па-

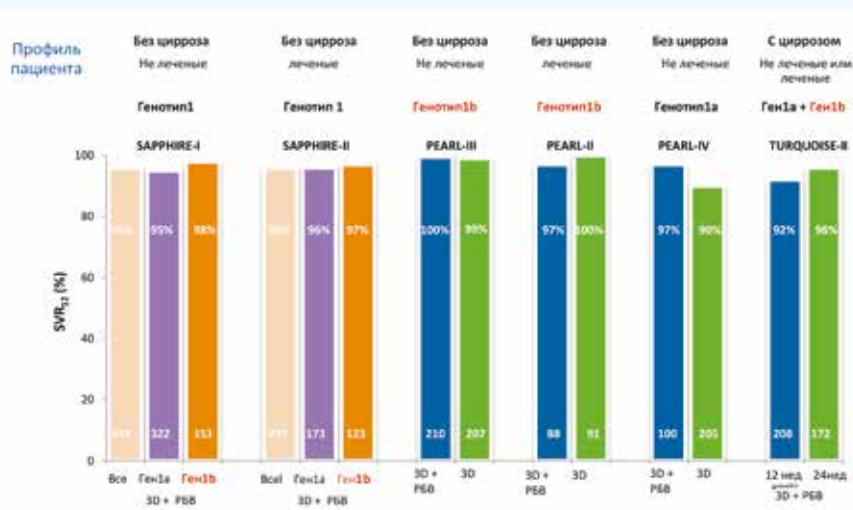


Рисунок 1. Эффективность Фазы III SAPPHIRE-I & II, PEARL-II, III & IV, TURQUOISE-II

Источник: 1. Feld JJ, et al. N Engl J Med 2014; 370: 1594–1603. 2. Zeuzem S., et al. N Engl J Med 2014; 370 (17): 1604–14. 3. Poordad F., et al. N Engl J Med 2014; 370 (21): 1973–82. 4. Andreone P., et al. Gastroenterol 2014; 147: 359–65. 5. Ferenci P., et al. N Engl J Med 2014; 370 (21): 1983–92.



Рисунок 2. Исходы лечения

Источник: Reference: Krishnan P., et al. Hepatology 2014; 60 (Suppl): 1134–1135A.

циентов достигли высокого уровня УВО независимо от начальных характеристик. Так, УВО 12 у мужчин, людей старше 65 лет, с ИМТ >35, с не-СС генотипом составил 96%, 98%, 96% и 97%, соответственно (Reau N., et al. EASL 2015).

Общий анализ по коморбидным состояниям, рассматривавший пациентов с сахарным диабетом, депрессией или биполярными расстройствами, нарушениями свертываемости, внутривенных наркоманов, требовавших модификации дозы RBV, показал высокое УВО12 во всех вышеназванных группах пациентов в ответ на 3D-терапию, составившее в среднем 98% (Reau N., et al. EASL 2015). При рекомендуемых режимах 3D-терапии частота УВО очень высока, включая трудно под-

дающихся лечению пациентов и нулевых ответчиков к ПегИНФ/RBV. Например, у пациентов с 1b генотипом с циррозом и без цирроза она составила 99% и 100%, соответственно; у пациентов с генотипом 1a – 93% и 96%, соответственно. При этом наблюдалась низкая частота вирусологических прорывов (0,5%) и рецидивов после лечения (1,6%).

Таким образом, 3D-терапия характеризуется высокой частотой УВО, что позволяет пролечить большее число пациентов в борьбе с эпидемией ВГС, низкой частотой неэффективности и в целом 12-недельной длительностью терапии, за исключением пациентов генотипа 1a с циррозом и нулевых ответчиков, когда необходимо лечение в течение 24 недель. Кроме того, терапия не

модифицируется в зависимости от выраженности ответа (1. Feld J.J., et al. N Engl J Med 2014; 370: 1594–1603. 2. Zeuzem S., et al. N Engl J Med 2014; 370 (17): 1604–14. 3. Andreone P., et al. Gastroenterol 2014; 147: 359–65. 4. Ferenci P., et al. N Engl J Med 2014; 370 (21): 1983–92).

Профиль безопасности изучался по объединенным данным Фазы 2 и 3 клинических исследований на >2600 субъектах, рассматривавших препараты 3D-терапии в комбинации с RBV и без него. Было показано, что большинство побочных эффектов Фазы 3 клинических исследований были 1 степени по тяжести, единственным идентифицированным побочным эффектом был зуд, который наблюдался у ≥5% субъектов при сравнении субъектов, получавших PTV/r/OMV+DSV, с теми, кто получал и PTV/r/OMV+DSV-RBV, и плацебо. Профиль безопасности PTV/r/OMV+DSV-RBV у субъектов с циррозом был одинаковым с тем, что наблюдался у пациентов без него.

У тех, кто получал PTV/r/OMV+DSV-RBV наиболее частыми побочными эффектами были слабость и тошнота (более 20% субъектов). Распределение побочных эффектов по разным категориям пациентов представлено в таблице 1.

В ходе всех клинических исследований 1,3% (27/2,044 на PTV/r/OMV+DSV-RBV) и 0,5% (3/588 на PTV/r/OMV+DSV) пациентов вынуждены были приостановить те-

рапию по причине побочных явлений и 1,2% (25/2,044 на PTV/r/OMV+DSV-RBV) и 0,3% (2/588 на PTV/r/OMV+DSV) – прекратить лечение по этой же причине. У 7,7% доза рибавирина была снижена из-за побочных явлений. В отсутствие интерферона RBV хорошо переносился, режим PTV/r/OMV+DSV-RBV ассоциировался с низкой частотой клинически значимой анемии. В ходе исследований наблюдалось незначительное количество побочных явлений, большинство из которых не были связаны с приемом препаратов. (Feld J., et al. ISRHLD; June 2015: Berlin, Germany).

Лабораторные анализы показали, что при 3D-лечении возможно бессимптомное, преходящее повышение АЛТ, нечасто повышение билирубина (в большинстве случаев непрямого билирубина), но это явление преходящее. Ни один пациент не прекратил прием препарата из-за нарушений лабораторных показателей.

Известно, что все препараты прямого действия имеют потенциал лекарственного взаимодействия. Для препаратов 3D-терапии все потенциально взаимодействующие средства можно разделить на три группы: применяемые без ограничений, применяемые с осторожностью и противопоказанные /не рекомендованные (табл 2).

Следует обратить внимание на то, что при 3D-терапии нельзя принимать средства, имеющие в со-

ставе Зверобой продырявленный, а метадон не является противопоказанием. Все лекарственные взаимодействия можно проверить на сайте www.hep-druginteraction.org.

Заключение: 3D-терапия имеет 100% эффективность у пациентов G16 без цирроза в течение 12 недель и на 95–97% эффективна для пациентов с G1c или без цирроза. Хороший профиль безопасности и переносимости, низкий уровень побочных эффектов позволяет видеть в этом режиме эффективный инструмент в лечении хронического вирусного гепатита С 1 генотипа.

Клинический случай лечения с использованием 3D-терапии

Пациент, 1971 г.р., родился в Польше. В младенчестве перенес операцию по поводу пилоростеноза. В 2001 году в Варшаве в возрасте 30 лет диагностирован ВГС, биопсия печени показала I степень фиброза. Ему сообщили, что он не нуждается в лечении. В 2007 году переехал в Великобританию и был направлен в клинику с хроническим ВГС. До времени начального диагноза был алкоголиком, сейчас принимает алкоголь только по случаю.

При поступлении пациента в клинику были проведены анализы, показавшие воспаление печени. Результаты анализов 2008 г.:

Биохимия: АЛТ 157, АСТ 125, Щелоч. фосфатаза 145, Билир. 17, альбумин 32

Таблица 1. Побочные эффекты Фазы III

Побочные эффекты	Плацебо-контролируемые исследования (SAPPHIRE-I и II)		С и без РБВ (PEARL-II, III and IV)		Субъекты с циррозом (TURQUOISE-II)
	PTV/r/OMV+D SV-РБВ 12 недель	Плацебо 12 недель %	PTV/r/OMV+DSV-РБВ 12 недель %	PTV/r/OMV+DSV 12 недель %	PTV/r/OMV+DSV-РБВ 12 or 24 недель %
слабость	34,2	26,3	29,9	26,5	38,9
тошнота	22,3	14,9	15,7	8,4	18,9
зуд	15,7	4,3	12,0	6,1**	18,7
бессонница	14,0	7,5	12,2	5,1	16,6
астения	3,5	6,7	9,0	3,9	13,4
анемия	5,3	0	7,5	0,2	8,9
	N=770	N=255	N=401	N=509	N=380

Источник: VIEKIRA PAK-RBV Product Information, Table 14, стр. 45–46.

Таблица 2.

Без ограничений	С осторожностью и/или регулирование доз	Противопоказано или не рекомендовано
Парацетамол Эмтрицитабин, Тенофовир дизопроксил фумарат, Абакавир, Ламивудин Ралтегравир, Долютегравир дигоксин (рекомендуется мониторинг) варфарин (рекомендуется мониторинг) Дюлоксетин, Эсцилатопрам Норэтиндрон Метадон Золпидем Контрацептивы только с прогестинном метформин Сульфаметоксазол/ Триметоприм Диазепам Атазанавир (утром)	Бупренофин/наллоксон Амиодарон, Бепридил, Дизопирамид, Флекаинид, Лидокаин (системно), Мексилетин, Пропрафенон, хинидин, Амлодипин, Альпрозолам Атазанавир/ритонавир (1 раз в д.) Дарунавир/Ритонавир†, рилпивирин† Циклоспорин, такролимус фуросемид Розувастатин (<10 мг/в день) Правастатин (<40 мг/в день) Омепразол, Гидрокодон Кариспрдол, Циклобензаприн Кетоконазол (<200 мг/в день), вориконазол† Флютиказон	St. John's wort (Hypericum perforatum) Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал Эстрадиол- и этинилэстрадиол- содержащие* продукты Алфузозин HCL Гемфиброцил рифампин Орально мидазолам, триазолам Эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин Эфавиренц ловастатин, симвастатин Сиденафил для лечения легочной артериальной гипертензии‡ Лопинавир/ритонавир† Пимозид Сальметерол

*Ethinyl estradiol contraindicated. †Not recommended. ‡Contraindication does not apply to treatment of erectile dysfunction; for ED.

Таблица 3. Mr. AS: лечение

TEST	Исходно	Нед. 4	Нед. 8	Нед. 12	Нед. 4 после	Нед. 12 после
АЛТ	186	43	32	26	24	20
АЛБ	28	32	33	32	35	35
МНО	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4
РНК ВГС	6,3 LOG	1,5 LOG		NEG	NEG	NEG
Тромб	44	54	43	44	50	58
Билир	52	100	72	85	44	34
Нб	144	148	139	135	137	135

Гемоглобин: Нб 145, лейкоциты 4,7, тромбоциты 145, МНО 1,3

Вирусология: Генотип 1b, вирусная нагрузка 3,450,225 копий/мл

УЗИ: Слегка плотная эхоструктура, размеры селезенки – верхний предел нормы

Фиброскан: 11,9 КПа.

На тот момент единственным способом лечения была комбинация ПЭГ-интерферон + Рибавирин, которая и была рекомендована. Умеренная депрессия, пациент был осмотрен психологом, который назначал циталопрам до начала противовирусного лечения.

На 12-ой неделе наблюдалось снижение на 2 log, но на 24 неделе у пациента все еще сохранялась позитивной РНК ВГС. Поэтому лечение было приостановлено по причине неэффективности.

На протяжении всего курса лечения пациент боролся с заболеванием физически и психологически. И к концу лечения результаты биохимического анализа показали снижение гемоглобина, Нб = 97, снижение эритропоэтической функции, тромбоциты 79, МНО 1,4 и альбумин 29.

Что следовало делать дальше? Альтернативного лечения на тот момент не было. В 2012 году до данным ФГДС обнаружено раннее варикозное расширение желудочных вен и фибросканирование показало 26 КРа, альбумины 28, билирубин 41, тромбоциты упали до 69. Были эпизоды декомпенсации. Асцитов с варикозными кровотечениями или энцефалопатии (СРТ А7) нет.

В 2013 году пациент начал 12-недельный курс.

Синтетическая функция улучшилась уже во время лечения.

Результаты биохимического анализа в ходе 3D-терапии

Во время лечения пациент чувствовал себя хорошо, побочных эффектов не наблюдалось, были минимальные изменения гемоглобина. Пациент достиг УВО 12 и УВО 24, под наблюдением на ГЦК. При последнем визите: альбумин 41, билирубин 17, тромбоциты 145. Результат последнего фибросканирования: 8,2 КПа.

Сложно сказать что-либо по поводу долгосрочных осложнений у этого пациента. Но безусловно одно, 3D-лечение реально эффективно для тяжелых пациентов. ■

Воспалительные заболевания кишечника: проблемы и решения

В начале октября 2015 г. в Алматы прошла Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя. В ее работе приняли участие ведущие казахстанские и зарубежные эксперты по проблемам диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одной из активно обсуждаемых проблем явилась тема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), занимающих значимое место в структуре болезней пищеварительной системы. В рамках одной из панельных сессий доктором Кайбуллаевой Д.А. (к.м.н, доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК) был представлен доклад «Медицинская помощь пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в Казахстане», обзор которого мы предлагаем нашим читателям.

Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит и болезнь Крона, обусловлена высокой частотой патологии, распространенностью среди преимущественно молодого и трудоспособного населения, в том числе у детей, трудностями в своевременной постановке диагноза и ранней инвалидизацией пациентов.

Особенность распространенности заболевания заключается в широком варьировании частоты ВЗК в различных популяциях. Так, по данным многих авторов страны Северной Америки, Северной и Центральной Европы, Великобритания характеризуются относительно высоким уровнем заболеваемости ВЗК (>10 на 100 тыс. населения). Азиатские страны отличаются относительно невысокой частотой ВЗК с тенденцией к ее увеличению за последние годы независимо от уровня социально-экономического развития.

К сожалению, Казахстан на данный момент не обладает точными статистическими данными по эпидемиологии ВЗК, что не снижает актуальности данной патологии в республике, напротив вызывает необходимость пристального внимания к данной проблеме со стороны медицинской общественности.



ВЗК являются полиэтиологичным заболеванием. Наряду с генетической предрасположенностью большую роль играют кишечная микробная флора, состояние иммунной системы человека, триггеры внешней среды, основными провоцирующими факторами из которых являются курение, стресс и особенности питания. Вовлеченность множества причин в развитие заболевания обуславливают раннюю манифестацию ВЗК, яркую клиническую симптоматику, варьирование по тяжести течения патологии, наличие большого количества тяжелых проявлений, сложность постановки диагноза на раннем этапе и проблемы подбора оптимальной терапии. Как отметила д-р Кайбул-

лаева Д.А., жизнь пациента с ВЗК представляют собой ежедневную и, при отсутствии правильного лечения, практически непрекращающуюся борьбу с болезнью, которая существенно влияет не только на физическое, но и психологическое состояние пациента, значительно снижает качество жизни и оказывает огромное влияние на окружение больного.

ВЗК являются системными заболеваниями с крайне разнообразной кишечной и внекишечной симптоматикой, что во многом затрудняет и пролонгирует первичную диагностику. Основные признаки и осложнения ВЗК: боль в животе, диарея, кишечное кровотечение, потеря веса, наличие язвенных и вос-

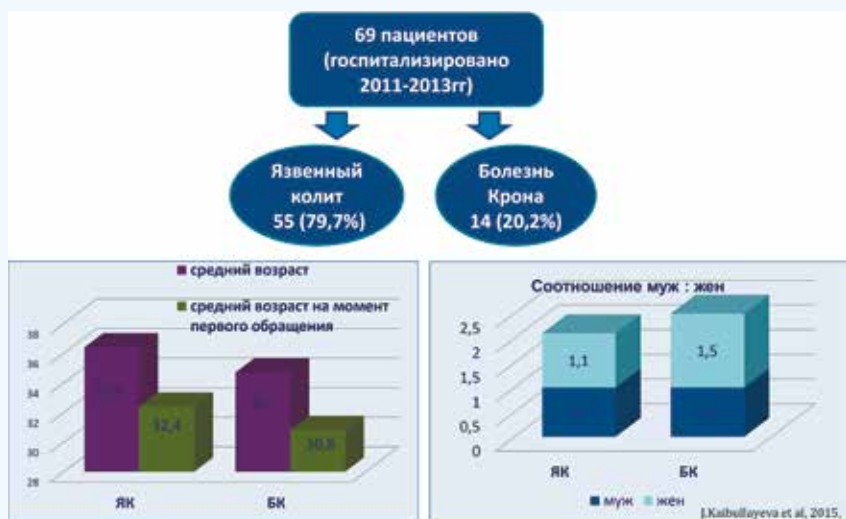


Рисунок 1. Структура пациентов с ВЗК, госпитализированных в НИИ кардиологии и внутренних болезней РК

одинаково встречаются у пациентов обоего пола с небольшим преобладанием пациентов-женщин. Докладчик обращает внимание на тот факт, что правильной диагностике ВЗК предшествовал длительный период без корректного лечения. При ЯК этот период составил 13,6 месяцев, при этом в большинстве случаев пациенты первоначально лечились с диагнозами хронический геморрой (12,7%) и инфекционные колиты (5,4% случаев). При БК период до постановки правильного диагноза длился в среднем 10,9 месяцев, в 40% случаев пациенты наблюдались с диагнозом язвенный колит. Показательным являются данные о специалистах, первых поставивших диагноз ВЗК. В 71,4% случаев правильную диагностику провели гастроэнтерологи, однако анализ анамнеза больных демонстрирует сложный путь пациентов с момента появления первых симптомов до назначения правильного лечения. При этом в данный процесс были вовлечены представители многих специальностей: проктологи (поставили диагноз ВЗК в 21,4% случаев), ревматологи (7,1%), пациенты обращались также к хирургам, семейным врачам, инфекционистам. Отмечено также, что ввиду как вышеизложенных

палительных процессов в кишечнике, поражение множества органов и систем, риск развития злокачественных новообразований, риск проведения операций, в ряде случаев неоднократных, отсутствие эффекта от терапии, пожизненное лечение. Это неполный перечень всех проблем, с которыми сталкивается пациент, его семья, а также специалисты, оказывающие медицинскую помощь.

В своем докладе д-р Кайбуллаева, как один из ведущих специалистов по лечению ВЗК в Казахстане, представила данные по оказанию

медицинской помощи пациентам на базе НИИ кардиологии и внутренних болезней РК (НИИКиВБ). Анализ проведен по данным 69 пациентов с ВЗК, госпитализированных в период 2011–2013 гг.: 55 – с язвенным колитом (ЯК) и 14 – с болезнью Крона (БК).

Проводя анализ данных пациентов, д-р Кайбуллаева отмечает, что наблюдавшиеся с ВЗК – люди молодого возраста, средний возраст больных при ЯК составил 36,4 лет, при БК – 34,7 лет (рис. 1). Кроме того, отмечено, что ВЗК практически

Таблица 1. Диагностика ВЗК

Диагностические манипуляции	ЯК	БК
Анамнез		
Жалобы: кровь/слизь в стуле, тенезмы, ночная диарея, путешествия и факторы питания, кишечные инфекции, НПВС, наследственность	Да	Да курение, аппендэктомия
Клинические проявления: ЧСС, АД, температура, ИМТ, исследование брюшной полости, перианальной области, ректоскопия, внекишечные проявления	Да	Да
Лабораторные тесты		
Воспаление (СОЭ, СРВ, кальпротектин)		
Мальабсорбция (электролиты, Fe, трансферрин, ферритин, альбумин)	p-ANCA	ASCA
Внекишечные проявления (креатинин, ЩФ, печеночные ферменты, билирубин)		
Эндоскопия		
ЭГДС + биопсия	Нет	Да
Илеоколоноскопия с пошаговой биопсией	Да	Да
Методы визуализации		
Ультрасонография брюшной полости и кишечника	Да	Да
МРТ, КТ брюшной полости, MR-Sellink	Нет	Да
Видеокапсульная эндоскопия	Да	Да
MRCP (при подозрении на ПСХ)		
Консультации других специалистов		
Хирург, офтальмолог, дерматолог, ревматолог, гинеколог, уролог	Да	Да

причин, так и ввиду недоступности многих видов лечения на амбулаторном этапе, большинство пациентов (78,6%) наблюдаются в стационаре. Учитывая, что частота рецидивов при ЯК составила в среднем 2 раза в год, а при БК – более 3 в год, становится очевидным, что в действительности этот факт вызывает необходимость частых госпитализаций и создает неудобства для пациентов. Все эти факторы свидетельствуют о наличии проблем в диагностике и лечении ВЗК в регионах Казахстана.

Однако, несмотря на наличие проблем, на данный момент предпринят и реализован ряд мер по оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК в РК.

Так, важным шагом в данном направлении явилось создание регистра пациентов с ВЗК, который в настоящее время составляется и, возможно, с 2016 года будет доступен для практического использования.

Был разработан и внедрен Клинический протокол «Язвенный колит (Неспецифический язвенный колит). Болезнь Крона» (2013 г.), который включает основные методы диагностики и лечения, существующие на современном этапе (Табл. 1).

Уже несколько лет в распоряжении врачей РК имеется такой тест, как фекальный кальпротектин. Тест позволяет оценивать степень выраженности воспалительного процесса и различить органически обусловленные болезни желудочно-кишечного тракта (в том числе болезнь Крона, язвенный колит, злокачественные новообразования) от функционально обусловленных заболеваний. Кальпротектин выделяется в больших количествах с калом при повреждении слизистой оболочки кишечника, является маркером активности лейкоцитов и воспаления и может быть обнаружен даже в небольших (менее 1 г) количествах кала. Воспалительные заболевания кишечника дают резкий скачок показателя, уровень кальпротектина может быть повышен от 5 до нескольких тысяч раз по сравнению со здоровыми людьми. К сожалению, проведение данного

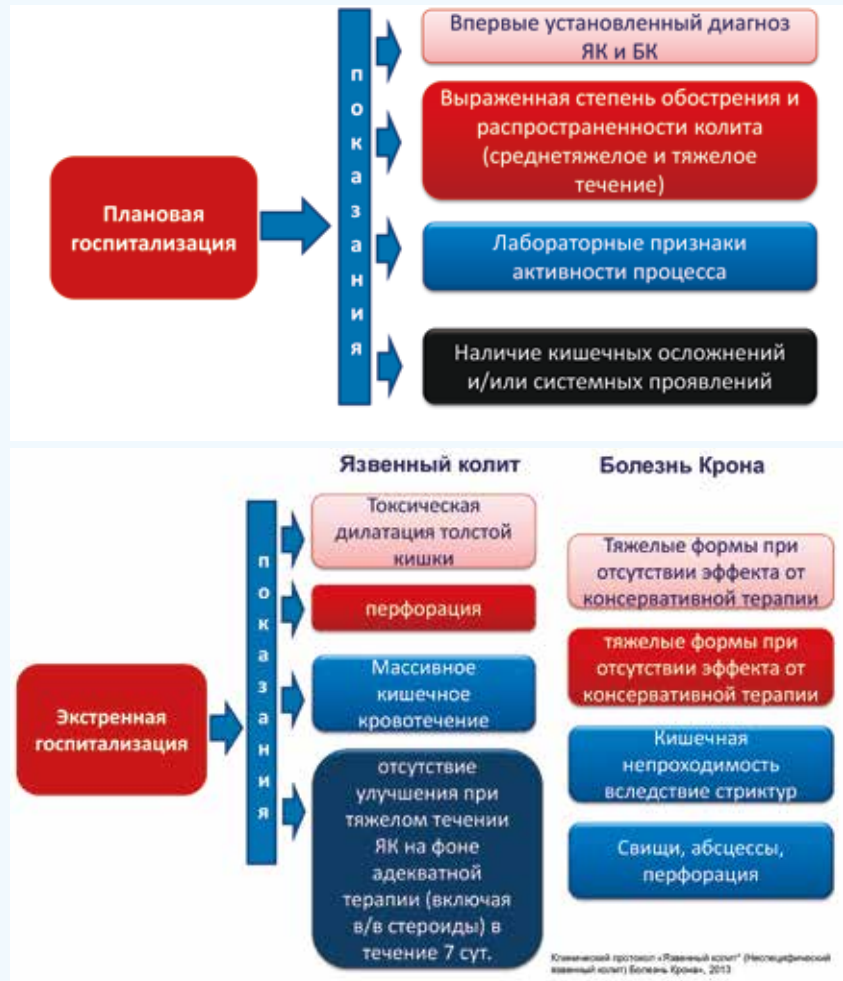


Рисунок 2. Госпитализация при ВЗК в РК

теста не доступно во всех регионах РК. Однако, по мнению Кайбуллаевой Д.А., даже не имея теста на определение кальпротектина, возможно правильно диагностировать ВЗК.

Эндоскопические исследования все еще остаются золотым стандартом диагностики язвенного колита. Этот метод продолжает широко распространяться в РК, однако специалистам необходимо учитывать наличие специфики применения этого метода при ВЗК. Врачу следует помнить о том, что для каждого пациента необходимо проведение полной и качественной эндоскопии с обязательным осмотром за баугиновой заслонкой терминального отдела подвздошной кишки, верхних отделов пищеварительного тракта и биопсии.

С сожалением докладчик отметила, что в Казахстане недостаточно специалистов-морфологов, которые являются важной частью междисци-

плинарной команды при оказании помощи больным с ВЗК.

Докладчик выразила надежду, что применение таких методов, как ультрасонография, МРТ, КТ брюшной полости, которые успешно применяются в Астане и в Алматы, в скором времени помогут оптимизировать ведение пациентов с ВЗК в стране.

Госпитализация пациентов с ВЗК в РК также проводится согласно клиническому протоколу и подразделяется на плановую и экстренную. Докладчик представила показания для проведения стационарного лечения (рис. 2), отметив, что терапия является ступенчатой и, при достижении ремиссии на каком-либо препарате, его оставляют для поддерживающей терапии, за исключением системных гормональных средств, от которых плавно, в течение 3 месяцев, избавляются.

Неясность этиологии ВЗК обуславливает отсутствие этиотропной терапии. В настоящее время лекарственная терапия ВЗК представлена базисными традиционными и биологическими противовоспалительными препаратами. Проблемой лечения пациента является необходимость постоянного индивидуального подбора и мониторинга как режима дозирования, так и длительности применения лекарственных средств, наличие постоянного риска смены препарата ввиду отсутствия эффекта, его потери, развития побочных эффектов. Одной из основных задач является достижение быстрого клинического ответа и поддержание длительной ремиссии путем купирования основных симптомов, достижения заживления слизистой кишечника, избавления от стероидной зависимости, избежания оперативного лечения, улучшения качества жизни пациентов. С учетом вышеизложенного становится очевидным, что пациент должен постоянно находиться под вниманием специалистов, врачам следует иметь все необходимые знания и навыки обо всех современных тенденциях в области менеджмента ВЗК для своевременной оценки состояния больных и эффективности лечения.

Как показывают данные д-ра Кайбулаевой Д.А., из всех госпитализированных пациентов в НИИКиВБ лишь 28,6% получают лекарственную помощь полностью за счет государства, 64,3% – частично за счет государства и 7% вынуждены полностью приобретать лекарства за свой счет. Адекватная терапия воспалительных заболеваний кишечника предполагает гибкий и индивидуализированный подход. В течение многих лет лечение ВЗК было ограничено применением следующих препаратов базисной терапии: аминосалицилатов, глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров. Однако примерно в 35% случаев наблюдается стероидорезистентное или стероидозависимое течение ВЗК, а также развивается резистентность не только к гормонам, но и к иммуносупрессивным

препаратам. Внедрение блокаторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) позволило говорить о болезнью-модифицирующем действии фармакотерапии, поскольку современная биологическая терапия во многих случаях является альтернативой хирургическому вмешательству. К препаратам с доказанной эффективностью в индукции и поддержании ремиссии ВЗК относят, в частности, инфликсимаб, одним из первых, применяемых в РК.

При анализе эффективности биологической терапии было обнаружено, что 85% пациентов отвечают на терапию полностью, что коррелирует с мировыми данными. При этом 5% пациентов на биотерапии показали первичное отсутствие ответа, а 10% утратили ответ через определенное время. При утрате ответа на лечение проводится оптимизация режима терапии тем же лекарственным средством или переводом на другой лекарственный препарат (switch-терапия). И здесь очень своевременно появление в арсенале казахстанского врача других антицитокиновых препаратов, в частности, адалимумаба, широко используемого в мире и в Казахстане при иммунных воспалительных заболеваниях. К преимуществам адалимумаба относят низкую иммуногенность ввиду содержания в молекуле только человеческих рекомбинантных моноклональных антител, подкожный путь введения, что обуславливает большую безопасность и удобство применения при доказанной эффективности как при ВЗК, так и при ряде других иммуноопосредованных заболеваний.

В заключение д-р Кайбуллаева представила путь пациента с ВЗК в РК. Отмечено, что на данный момент не во всех регионах имеются специалисты, имеющие достаточные возможности для правильной постановки диагноза ВЗК и своевременного направления пациентов в центры, которые имеют все ресурсы для комплексной диагностики, подбора и проведения терапии. Хотя, как отмечает докладчик, наличие в каждой поликлинике узкого специалиста по ВЗК не является необходимым, однако все специалисты

должны иметь достаточно знаний, чтобы заподозрить патологию и вовремя предпринять соответствующие меры. Всего в РК около 65 гастроэнтерологов, которые непосредственно занимаются проблемами ВЗК в стране. Существует ряд центров в некоторых регионах и городах РК, где на сегодняшний день проводится диагностика и лечение ВЗК у взрослых, однако всего в Казахстане функционирует 2 центра (ННМЦ в Астане и НИИКиВБ в Алматы), в которых на данный момент имеется весь комплекс диагностических и лечебных мероприятий с необходимым штатом сотрудников.

Таким образом, на современном этапе проблема ВЗК в Казахстане является весьма актуальной. Не имеется точной повсеместной статистики, диагностика и лечение требуют оптимизации, не все современные методы лечения, в частности биологические препараты, доступны для всех пациентов, как на стационарном, так и на амбулаторном этапе. Для получения точных эпидемиологических и статистических данных и улучшения качества диагностики необходимо продолжать работу над внедрением регистра ВЗК. Важным моментом является повышение осведомленности врачей и населения в целом о проблеме, проведение образовательных мероприятий для специалистов, улучшение законодательной базы (расширение списка бесплатного обеспечения, амбулаторного отпуска иммуносупрессантов и антицитокиновых препаратов), внедрение и распространение современных диагностических мероприятий, как лабораторных, так и инструментальных, проведение ряда научных работ для установления популяционных особенностей этиологии и распространения ВЗК. Особое значение имеет создание мультидисциплинарной команды специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, морфологов, специалистов лучевой диагностики и лабораторий, психологов, медицинских сестер и пр.), а также внедрения четкой системы оказания помощи пациентам с ВЗК на всех уровнях организации здравоохранения. ■

Современная роль интерферон–содержащих режимов в лечении гепатита С

По данным ВОЗ в настоящее время в мире живет около 400 миллионов людей с гепатитом, ставшим седьмой ведущей причиной смертности во всем мире. Вместе гепатиты В и С вызывают приблизительно 80% всех случаев смерти от рака печени и убивают около 1,4 миллиона человек ежегодно – больше чем ВИЧ или туберкулез.

Длительный инкубационный период, медленное течение воспалительного процесса – характерные черты хронических вирусных гепатитов, поэтому гепатит С, например, назван «ласковым убийцей». Помимо ухудшения показателей здоровья и качества жизни, заболевания наносят значительный экономический ущерб. Поэтому именно терапии гепатитов было уделено особое внимание на Центрально–Азиатской гастроэнтерологической неделе, прошедшей в Алматы (30.09–03.10.2015 г.), один из спутниковых симпозиумов, проведенный при поддержке ТОО «Рош Казахстан», был посвящен диагностике и лечению хронических вирусных гепатитов с применением эффективных и доступных в реальной практике препаратов. В статье представлено краткое изложение докладов, прозвучавших в рамках этого симпозиума, подготовленное медицинским директором компании Рош, Алией Арыновой.



Джордж Папатеодоридис (George Papatheodoridis), профессор медицины и гастроэнтерологии, заведующий академической кафедрой гастроэнтерологии Больница общего профиля Лайко, г. Афины

За последние два года в арсенале врачей появились новые препараты для лечения хронического вирусного гепатита С. Однако, применение пегилированных интерферонов по-прежнему играет важную роль и как доступная во многих странах мира терапия, и как компонент современных схем терапии предпочтительных для определенных групп пациентов.

В отличие от вируса гепатита В, вирус гепатита С не проникает в ядро гепатоцита, и не имеет долгосрочного или скрытого резервуара. Поэтому при полном ингибировании репликации этого вируса, возможна его эрадикация и полное излечение пациента. Как известно, свидетельством успеха проводимой терапии является устойчивый вирусологический ответ (УВО), который может быть достигнут по истечении 12, 24, 36, 48 недель лечения.

До 2011 года единственным способом лечения ХГС была комбинация пегилированного интерферона с рибавирином. На сегодняшний день двойная терапия Пег-ИФН + рибавирин все еще остается вариантом, доступным для лечения большинства пациентов во многих странах мира.

Длительность двойной терапии определяется в зависимости от генотипа вируса, исходной вирусной нагрузки и вирусологического ответа на 4, 12, 24 неделе лечения. Как правило, вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса РНК ВГС: быстрый вирусологический ответ (БВО) – неопределяемая РНК ВГС (<50 МЕ/мл) на 4-ой неделе лечения; ранний вирусологический ответ (РВО) – отсутствие определяемой РНК ВГС на 12 неделе, при полном РВО РНК ВГС не определяется совсем (<600 МЕ/мл), при частичном – определяется, но значение ее $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем.

Доступным и удобным в реальной практике и в то же время очень важным критерием, определяющим тактику лечения пациентов, является наличие/отсутствие вирусологического ответа.

На примере алгоритма лечения наивных пациентов с 1 или 4 генотипом вируса (рис. 1) видно, что вопрос о целесообразности прекращения или продолжения противовирусной терапии, ее длительности решается в зависимости от того был ли достигнут БВО и РВО. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается у пациентов с исходно низкой вирусологической нагрузкой и БВО, в этом случае можно рассмотреть вопрос о сокращении продолжительности лечения до 24 недель, с вероятностью достижения УВО до 90%. Если у пациента не был достигнут РВО, то вне зависимости от исходной вирусной нагрузки прогноз пессимистичный. В этом случае рекомендовано пре-

кращение двойной потивовирусной терапии. При частичном вирусологическом ответе, когда РНК ВГС на 12 неделе снижается менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл, терапию рекомендуется продолжить до 72 недель. Если РНК ВГС не снижается или все еще обнаруживается на 48 неделе, следует прекратить лечение, потому что вероятность вирусологического ответа составляет 40–45%.

Подобный алгоритм лечения, но с меньшей продолжительностью, рекомендуется и для пациентов с генотипом 2 или 3 (рис. 2).

В течение всего периода применения двойной терапии возникало множество дискуссий по поводу превосходства того или иного пегилированного интерферона. Согласно результатам систематизированного обзора рандомизированных исследований, проведенного авторитетным Кокрейновским сообществом, применение Пег-ИФН-α-2а обеспечивает более частое достижение УВО в сравнении с Пег-ИФН-α-2b. Однако при применении Пег-ИФН-α-2а + РБВ наблюдается более частое развитие нейтропении (рис. 4), хотя в остальном Пег-ИФН-α-2а переносится лучше.

На сегодняшний день, существуют следующие нерешенные вопросы применения комбинации Пег-ИФН-α + РБВ:

- низкая частота УВО, в большей степени, у пациентов с 1 и 4 генотипом вируса;
- низкие шансы на УВО при неудаче предшествующей терапии;
- побочные эффекты и связанное с ними низкое качество жизни;
- сложности с соблюдением режима терапии.

Появление ингибиторов протеазы первого поколения – телапревира и боцепревира, предназначенных для тройной терапии повысила вероятность УВО до 75%, вместе с тем остались следующие проблемы:

- Противопоказание тройной терапии пациентам с декомпенсированным циррозом печени;
- Низкий уровень ответа на терапию «трудных» пациентов (не ответившие на предыдущее лечение, пациенты с циррозом);
- Сложные алгоритмы лечения;
- Необходимость получения достоверных результатов количественных анализов для определения РНК ВГС, выполненных на высокочувствительных анализаторах;
- Серьезные побочные реакции (анемия, сыпь, зуд, дисгевзия и т.д.);
- Сложные схемы применения;
- Значительное увеличение стоимости терапии.

Таким образом, в гепатологии сохранялась потребность в более совершенных лекарственных средствах и схемах терапии.

За последние два года в Европе и США для лечения ХГС были одобрены препараты прямого действия: софосбувир, симепрепир, даклатасвир,



Рисунок 1. Алгоритм лечения Пег-ИФН-α + РБВ у наивных пациентов с 1 или 4 генотипом вируса



Рисунок 2. Алгоритм лечения Пег-ИФН-α + рибавирин наивных пациентов, с 2 и 3 генотипом вируса [5–6]

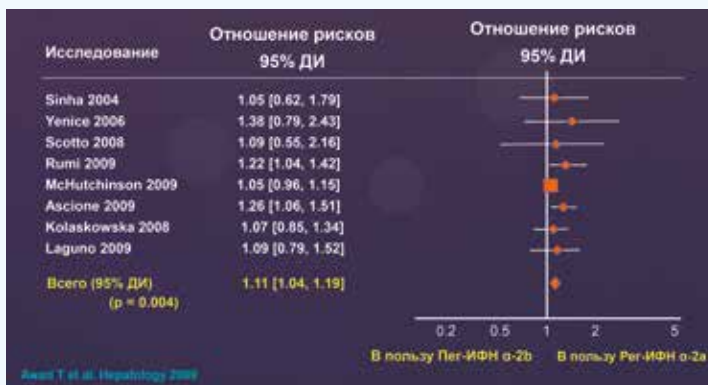


Рисунок 3. Результаты Кокрейновского обзора



Рисунок 4. Сравнение переносимость Пег-ИФН-α-2а и Пег-ИФН-α-2b в комбинации с рибавирином

ледипасвир, фиксированная комбинация омбитасвир + паритапревир + ритонавир, дасабувир, эффективные в отношении всех генотипов вируса гепатита С.

Все перечисленные препараты можно комбинировать, при этом к терапии Пег-ИФН + РБВ могут быть добавлены симепревир, софосбувир и дакталасвир. Что касается телапревира и боцепревира, учитывая неблагоприятный профиль безопасности и наличие более современных молекул, обеспечивающих лучшие результаты терапии, ингибиторы протеазы первого поколения уже не рекомендуются для лечения ВГС (рис. 5).

Наибольший интерес у докторов сегодня вызывают безинтерфероновые схемы терапии. Комбинации в этом случае также могут быть весьма разнообразными (рис. 6).

Итак, за последние 20 лет в противовирусной терапии ХГС произошел ошеломительный прогресс, в 1992 году УВО составлял лишь 6%, а в 2014 году – уже до 95%, и сейчас мы можем лечить практически всех.

В 2014 году были опубликованы многие исследования, показавшие очень высокую частоту УВО. Например, комбинация ледипасвир/софосбувир ± РБВ в течение 12 или 24 недель у пациентов с 1-м генотипом – 95,5–100% (Afdhal N. et al. New Engl J Med 2014; 370: 1889–98); комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир + РБВ в течение 12 недель для пациентов с 1-м генотипом – 96%–98% (Feld J.J. et al. New Engl J Med 2014; 370: 1594–603). Следует также отметить высокую безопасность этих препаратов. Однако остались некоторые нерешенные вопросы по эффективности новых схем.

Применение софосбувира позволяет добиваться УВО у 90–95% пациентов, за исключением следующих групп:

- Пациенты с 3 генотипом, особенно, ранее леченые пациенты с циррозом;
- УВО (80–89%) у пациентов с декомпенсированным циррозом.

Поскольку по известным данным 3 генотип вируса гепатита С в Казахстане встречается примерно в 30% случаев, мы рассмотрим исследования в этой группе пациентов.

Результаты различных исследований (Lawitz E. et al., NEJM 2013; 368: 1878–87. Jacobson I.M. et al., NEJM 2013; 368: 1867–77. Zeuzem S. et al., AASLD 2013, Abstr. #1085) показали, что при использовании схемы лечения софосбувир + рибавирин у пациентов с 3 генотипом частота достижения УВО колебалась от 19–21% (у пациентов с циррозом печени, при лечении в течение 12 недель) до 94% (у наивных пациентов без цирроза печени при лечении в течение 24 недель). Более подробно результаты на рис. 7.



Рисунок 5. Интерферон-содержащие схемы терапии, основные стратегии лечения



Рисунок 6. Безинтерфероновые схемы терапии, основные стратегии лечения

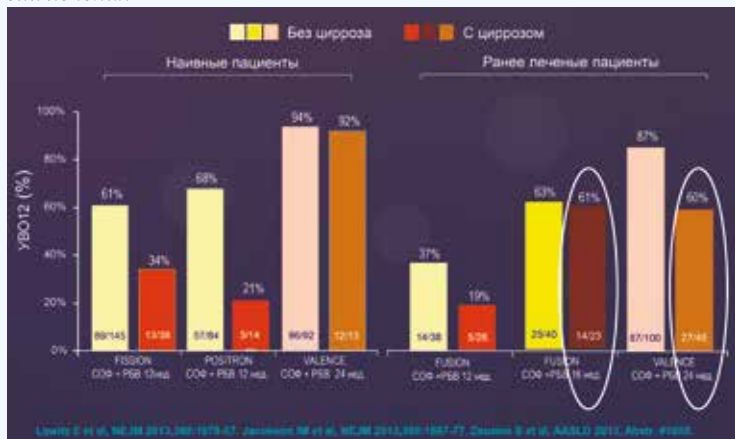


Рисунок 7. УВО 12 у пациентов с 3 генотипом ВГС получающих терапию софосбувир + рибавирин

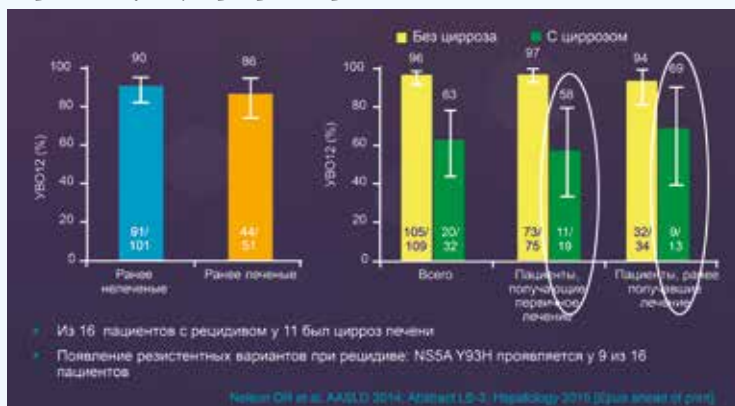


Рисунок 8. Исследование ALLY-3, УВО у пациентов с 3 генотипом получающих софосбувир и дакталасвир в течении 12 недель

При использовании комбинации софосбувир + даклатасвир в течение 12 недель, согласно исследованию ALLY-3 (Nelson D.R. et al. AASLD 2014, Abstract LB-3; Hepatology 2015 Epub ahead of print) у пациентов с 3 генотипом ХГС частота достижения УВО колебалась от 58% у наивных пациентов с циррозом, до 97% у наивных пациентов без цирроза (рис. 8). Возможно, частота УВО повысится при добавлении к этой схеме рибавирина.

Интересные результаты были получены в сравнительном исследовании FISSION (Lawitz E. et al. N Engl J Med 2013). Пациенты со 2 и 3 генотипами ХГС получали либо комбинацию софосбувир + рибавирин в течение 12 недель, либо комбинацию Пег-ИФН- α -2а + рибавирин в течение 24 недель. УВО 12 у пациентов с 3 генотипом вируса ХГС был достигнут у 53% пациентов, получающих софосбувир и рибавирин и у 63% пациентов, получающих Пег-ИФН- α -2а с рибавирином. В этой группе пациентов пегилированный интерферон показал большую эффективность, чем софосбувир (рис. 9).

Обнадёживающие результаты в лечении пациентов со 2 и 3 генотипами ХГС продемонстрированы в исследовании BOSON (G. Foster et al. EASL 2015, Abstr. LB 05). Авторы сравнили частоту достижения УВО при применении различных схем терапии: софосбувир и рибавирин в течение 12 недель; эти же препараты в течение 24 недель; 3-я схема терапии включала софосбувир, Пег-ИФН и рибавирин в течение 12 недель. У пациентов со 2-м генотипом ХГС были получены ожидаемые результаты и частота УВО составила 87%, 100% и 94% соответственно описанным схемам. Среди пациентов с 3-м генотипом УВО был достигнут у 71% пациентов, получающих софосбувир и рибавирин, в течение 12 недель; у 84% пациентов, получающих софосбувир и рибавирин, 24 недели (это значительно ниже частоты УВО при лечении пациентов с другими генотипами). В группе пациентов, получавших софосбувир, Пег-ИФН и рибавирин в течение 12 недель частота УВО составляет 93%. Следует отметить, что при этой схеме терапии высокая частота УВО достигается при сокращении продолжительности и стоимости лечения вдвое (рис. 10).

Таким образом, учитывая результаты приведенных выше исследований, на сегодняшний день комбинацию софосбувир, Пег-ИФН и рибавирин можно считать предпочтительной для пациентов, страдающих ХГС вызванным 3-м генотипом вируса.

Помимо комбинации с софосбувиром, Пег-ИФН показывает неплохие результаты в сочетании с симпревиром. Например, исследования QUEST-1 и QUEST-2 (Jacobson I. et al. Lancet 2014; 384: 403–13 & Manns M. et al. Lancet 2014; 384: 414–26) по применению симпревира, Пег-ИФН и рибавирина у пациентов с генотипом 1 показали частоту достижения УВО

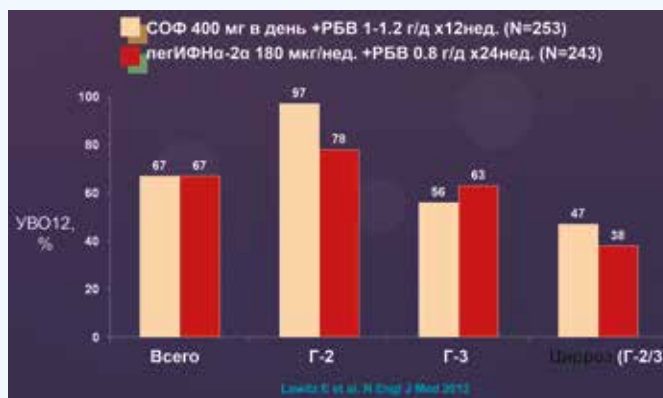


Рисунок 9. Частота УВО у пациентов со 2 и 3 генотипами ВГС в исследовании FISSION

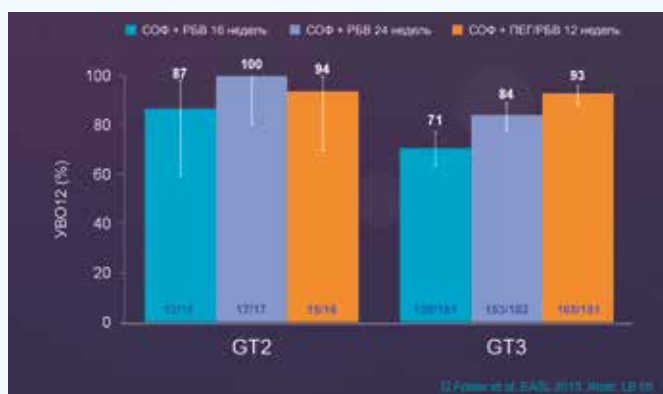


Рисунок 10. Частота достижения УВО в исследовании BOSON

82% у пациентов без цирроза и у 58% пациентов с компенсированным циррозом печени.

В заключении своего выступления профессор Папатеодоридис поделился опытом своей страны и рассказал о том, как складывается ситуация с лечением ХГС в Греции: «Научные исследования говорят о том, что мы должны отдавать предпочтение пациентам с фиброзом F3–F4, реципиентам трансплантатов, пациентам с ВИЧ и т.д. Но согласно протоколам лечения схема следующая: если у пациента нет доступа к новым лекарствам, имеется умеренный фиброз, пациент ранее не лечился, имеет соответствующий генотип, при котором с высокой вероятностью можно достичь УВО, назначается лечение Пег-ИФН + РБВ в течение 24 или 48 недель. Софосбувир и дасабувир – для тех, у кого более продвинутая стадия заболевания, и кто ранее не ответил на Пег-ИФН. Пациентам с ХГС вызванным 2-м и 3-м генотипами, даже при наличии цирроза, рекомендуем Пег-ИФН. Софосбувир и рибавирин назначаются, если ранее не было ответа на лечение. Сегодня в Греции Пег-ИФН и рибавирин – это единственный выбор для наивных и ранее леченых пациентов с умеренным фиброзом».

Заключение: Пегилированные интерфероны сохраняют свое значение в лечении хронического гепатита С. Режимы, содержащие Пег-ИФН, все еще присутствуют в самых амбициозных рекомендациях по лечению ХГС. Комбинация Пег-ИФН + рибавирин + софосбувир увеличивает эффективность лечения трудноизлечимых пациентов, в особенности при ХГС вызванном 3-м генотипом вируса.

Интерферон в лечении хронического гепатита В: Когда это первая линия терапии?



Кристоф Саррацин
(Christoph Sarrazin)
Больница
университета Гете,
г. Франкфурт-на-
Майне

Поскольку эрадикация вируса гепатита В невозможна, целью лечения является предотвращение прогрессирования болезни до цирроза печени, декомпенсации цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерти. Это возможно при подавлении репликации вируса и достижения устойчивого иммунного контроля.

Как определяется иммунный контроль?

Контроль определяется количеством HBe- и HBs-антигенов и концентрацией ДНК вируса гепатита В, являющихся маркерами инфекции и активности заболевания. Пациенты с сероконверсией HBe-Ag имеют меньшую частоту развития циррозов по сравнению с пациентами, у которых не удалось добиться сероконверсии. Эрадикация HBs-Ag также свидетельствует о более благоприятном прогнозе. Например, гепатоцел-

люлярная карцинома значительно реже встречается у пациентов без HBs-Ag. А у пациентов без HBe-Ag, но с определяемым HBs-Ag, сохраняется высокая частота развития ГЦК. Если у пациента определяются и HBe-Ag и HBs-Ag, риск развития ГЦК еще выше.

Как добиться иммунного контроля?

Сегодня существуют две тактики лечения:

- Иммуномодуляторная терапия с применением Пег-ИФН.
- Ингибирование репликации вируса с использованием аналогов нуклеозидов/нуклеотидов.

Обе тактики имеют свои плюсы и минусы. Согласно руководству EASL (Европейская ассоциация по изучению печени), иммуномодуляция с применением Пег-ИФН позволяет добиться сероконверсии HBe-Ag и, реже сероконверсии HBs-Ag. Однако при этой терапии наблюдаются побочные явления и недостаточная супрессия репликации ДНК вируса. Лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (АН) эффективно подавляет репликацию, но при прекращении лечения репликация возобновляется на более высоком уровне, вызывая рецидив заболевания. В большинстве случаев эту терапию нужно продолжать неограниченное время. У HBe-Ag позитивных пациентов применение АН характеризует эффективность в подавлении репликации, в то же время Пег-ИФН – эффективен в достижении сероконверсии HBeAg.

Та же картина наблюдается и у HBe-Ag негативных пациентов. АН также эффективно блокирует репликацию у этих больных, а Пег-ИФН эффективен в обеспечении клиренса HBs-Ag (EASL practice guidelines HBV, J Hepatol 2009).

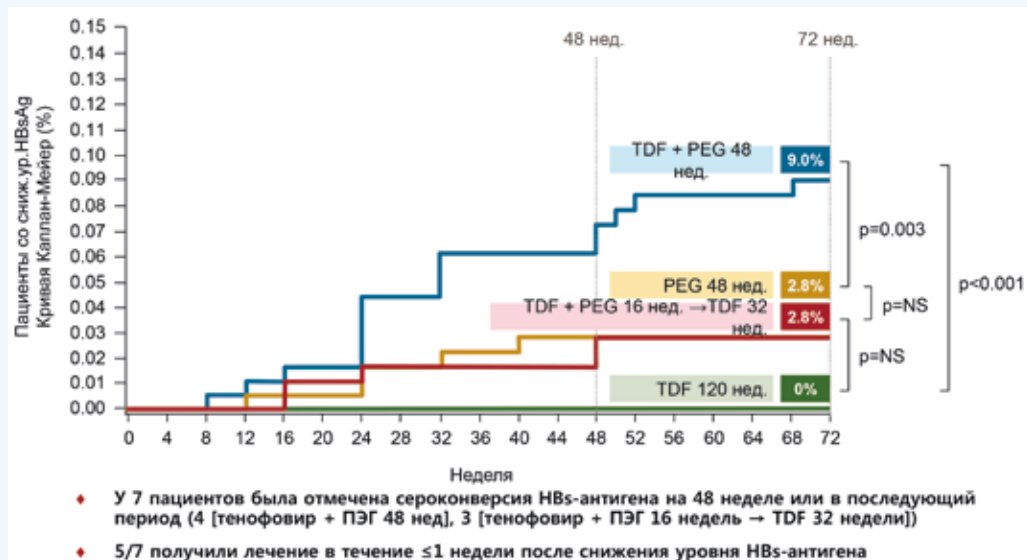


Рисунок 11. Снижение уровня HBs-Ag на 72 неделе

Стратегии комбинированной терапии

Ряд исследователей сравнивали комбинированную терапию Пег-ИФН + АН и препараты в монотерапии. Так, в сравнительном исследовании (P. Marcellin et al. AASLD 2014; A193) рассматривалось применение тенофовира и Пег-ИФН в комбинации, монотерапии и в разной последовательности: тенофовир + Пег-ИФН; тенофовир + Пег-ИФН, затем только тенофовир; или тенофовир 120 недель и Пег-ИФН 48 недель в монотерапии. Результаты исследования показали, что лучшее снижение HbS-Ag достигалось при комбинации тенофовира с Пег-ИФН в течение 48 недель (9%), в то время как тот же показатель для режимов тенофовир + Пег-ИФН в течение 16 недель, затем только тенофовир до 48 недель; монотерапия тенофовиром и монотерапия Пег-ИФН составил 2,8%; 0% и 2,8%, соответственно (рис. 11).

Итак, на основании международных исследований, можно сделать следующие выводы:

- Хронический вирусный гепатит В является пожизненным заболеванием;

- HbS-Ag, HBe-Ag и концентрация ДНК ВГВ являются маркерами инфекции и активности заболевания;
- Устойчивый иммунный контроль ассоциируется с лучшими исходами заболевания;
- Пег-ИФН позволяет обеспечить устойчивый иммунный контроль у значительной части пациентов при лечении в течение 48 недель;
- Пег-ИФН это первая линия терапии у всех HBe-Ag позитивных пациентов;
- Хуже у HBe-Ag негативных пациентов:
- Аналоги нуклеозидов эффективно подавляют репликацию ВГВ, однако ряд этих препаратов ассоциируется с резистентностью (LAM, LDT, ADV);
- Менеджмент терапии Пег-ИФН основанный на снижении уровня HbS-Ag, позволяет обеспечивать оптимальные исходы терапии;
- Применение Пег-ИФН в качестве средства дополнительной терапии может усилить снижение уровня HbS-Ag.

Роль определения количественного РНК при противовирусной терапии ХГС препаратами прямого действия: клиническая значимость и особенности



Д-р Бенжамин Маасуми
(Benjamin Maasoumi)
Медицинская школа
Ганновера, г. Ганновер

Определение РНК ВГС является важным инструментом для мониторинга противовирусной терапии, так как влияет на продолжительность лечения. Были представлены данные исследования (Jacobson I.M., et al. Lancet, 2014), где определение вирусной нагрузки РНК ВГС (количественный анализ ПЦР) на 4-ой и 12-ой неделях во время ответ-ориентированной терапии с симепревиrom позволило сократить продолжительность лечения в 91% случаев. В результате пациенты получили 24-х недельный курс терапии, вместо 48 недельного, и достигли УВО.

В повседневной практике мониторинг вирусной нагрузки во время проведения противовирусной терапии помогает выявить пациентов, у которых проводимая терапия не приводит к снижению уровня РНК ВГС, а значит

продолжение лечения применяемыми препаратами у этого пациента нецелесообразно. Это позволяет сократить расходы на лечение, как у государства, так и у пациентов.

Таким образом, мониторинг РНК ВГС во время ПВТ является предиктором УВО и помогает врачу в принятии решения о целесообразности продолжения терапии или о ее длительности.

Важно отметить что, все критерии для «ответ-ориентированной терапии» основаны на данных клинических исследований с применением ПЦР тест-системы с нижней границей определения РНК ВГС 25 МЕ/мл (Roche HPS/CTM). ■

Подготовила Елена Сон

Список литературы

1. Awad T. et al. Hepatology 2009.
2. Afdhal N. et al. New Engl J Med 2014; 370: 1889–98.
3. Feld J.J. et al. New Engl J Med 2014; 370: 1594–603.
4. Lawitz E. et al. NEJM 2013; 368: 1878–87.
5. Jacobson I.M. et al. NEJM 2013; 368: 1867–77.
6. Zeuzem S. et al. AASLD 2013, Abstr. #1085.
7. Nelson D.R. et al. AASLD 2014; Abstract LB-3.
8. Hepatology 2015. Epub ahead of print.
9. Lawitz E. et al. N Engl J Med 2013.
10. G. Foster et al. EASL 2015; Abstr. LB 05.
11. Jacobson I. et al. Lancet 2014; 384: 403–13.
12. Manns M. et al. Lancet 2014; 384: 414–26.
13. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015; J of Hepatology 2009.
14. EASL practice guidelines HBV, J of Hepatology 2009.
15. P. Marcellin et al. AASLD 2014; A193.
16. Harrington et al., Hepatology, 2012.

Современная терапия ГЭРБ

«Без кислоты нет язвы» – сказал еще в 1910 году Карл Шварц. Но оказалось, что без кислоты нет не только язвенной болезни, но и хронического гастрита (гастродуоденит), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также пищевода Барретта, синдрома Золлингера–Эллисона, НПВП–гастропатии и хронического панкреатита.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное попаданием желудочного и/или кишечного содержимого в пищевод вне зависимости от того, развивается при этом воспаление его слизистой или нет.

«Для установления диагноза ГЭРБ зачастую нам требуются все более сложные аппаратные, лабораторные методы исследования. Но также есть простой способ, отличающий изжогу от ГЭРБ, который зависит от частоты проявления изжоги. Пациенту с ГЭРБ свойственна изжога и/или регургитация слабой интенсивности с частотой как минимум 2 раза в неделю или умеренные/выраженные симптомы с частотой хотя бы 1 раз в неделю. Если больной предъявляет жалобы на изжогу, но более редкую, то это так называемая «эпизодическая» изжога, что не является болезнью», – пояснил д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (СПбГМА), проректор по научной работе, председатель Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания, член правления Научного общества гастроэнтерологов России, член Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации **Успенский Юрий Павлович.**

В своем выступлении профессор Успенский Ю.П. привел эндо-

скопическую классификацию ГЭРБ (Лос-Анжелес, 1997 г.), которой чаще пользуются для определения степени и глубины поражения слизистой оболочки пищевода. Несмотря на утверждение, что ГЭРБ – болезнь 21 века, ее симптомы беспокоили человечество и в прошлом: приведенный пример диалога Обломова с доктором из одноименного романа И.А. Гончарова явился иллюстрацией:

«Обломов печально потрянул головой. – Плохо доктор. Желудок почти не варит, под ложечкой тяжесть, изжога замучила, дыханье тяжело. – «А кашель есть? – По ночам, особенно когда поужинаю. – Если будете все лежать, есть жирное и жареное – вы умрете ударом». Современная медицина доказала прямую связь между висцеральным ожирением или избыточным весом и появлением изжоги – основного симптома ГЭРБ. Как правило, у таких пациентов наблюдается комплекс соматических заболеваний, что требует комплексного лечения.

Другой распространенной проблемой сегодняшнего дня с точки зрения гастроэнтеролога является увеличение количества пациентов, длительно и порой бесконтрольно принимающих препараты класса НПВП. В докладе приведена цитата Лапиной Т.Л. (Т.Л. Лапина, 2008): «Местный повреждающий эффект НПВП в клинической практике подтверждается тем, что покрытые кишечнорастворимой оболочкой препараты вызывают значительно



менее выраженное изменение слизистой оболочки желудка в первые 1–2 нед. применения. Однако, при длительном применении энтеросолюбильных форм также наблюдается появление желудочных язв, что является, по-видимому, результатом системной супрессии синтеза простагландинов». И необходимость длительного приема является чаще всего проблемой пожилых пациентов. Более того, у таких пациентов возрастает частота развития ГЭРБ. По данным А.Е. Каратеева (А.Е. Каратеев, ГУ Института Ревматологии РАМН, 2002–2006 гг.), из 5608 больных ревматоидным артритом, принимавших длительно НПВП, у 35% развилась ГЭРБ. В настоящее время в арсенале врача есть несколько классов лекарственных средств. Но «золотым стандартом» лечения ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП). В докладе подробно рассмотрены риски и преимущества приема ИПП и сделан вывод, что на выбор препарата в данном случае должны повлиять такие свойства, как высокая селективность, хорошая переносимость,

КОНТРОЛОК контрол

Пантопразол



ПОВТОРЯЮЩАЯСЯ ИЗЖОГА ПОД КОНТРОЛЕМ!

1 таблетка
в сутки



Показания к применению: кратковременное лечение рефлюксных симптомов, таких как изжога, отрыжка кислым. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза составляет 20мг Контролок Контрола (одна таблетка) в сутки. Для купирования симптомов может быть необходимо принимать препарат в течение 2-3 дней. После того, как симптомы исчезли, проводимое лечение может быть прекращено. Если нет облегчения симптомов в течение 2-х недель после непрерывной терапии, пациент должен обратиться к врачу. Лечение не должно превышать 4-х недель без консультации врача. Кишечнорастворимые таблетки Контролок Контрол 20 мг не следует жевать или раскусывать; они должны проглатываться целиком и запиваться достаточным количеством жидкости. Прием препарата необходимо осуществлять перед едой. Больные не должны одновременно принимать другие препараты - ингибиторы протонного насоса или H₂-антагонисты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препара-

та, совместное применение пантопразола с атазанавиром.

Применение в педиатрии: Из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется использование препарата Контролок Контрол при лечении детей и подростков до 18 лет. **Беременность и период лактации:** Контролок Контрол не должен применяться во время беременности, если в этом нет очевидной необходимости. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. **Побочные действия:** нечасто (от 1/1000 до 1/100): головная боль, головокружение; сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие и дискомфорт живота, диарея, запор; кожная сыпь, зуд, экзантема; астения, утомляемость и недомогание; повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, GT); нарушения сна. **Условия отпуска из аптек:** Без рецепта

Производитель: Такеда ГмбХ, Германия.
В целях контроля безопасности и качества препаратов компании «Такеда» необходимо сообщать любую информацию о нежелательной реакции и претензии по качеству продукта по адресу:

Представительство в Республике Казахстан:
«Takeda Osteuropa Holding GmbH», г. Алматы, ул. Шашкина, 44
Тел. +7 (727) 2444004, Факс +7 (727) 2444005, E-mail: DSO-KZ@takeda.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

доказанная эффективность. Этим качествам отвечает известный ИПП пантопризол («Контролок»).

В стандартах о диагностике и терапии кислотозависимых заболеваний, включенных в материалы 4 Московского соглашения X съезде НОГР 5 марта 2010 года, сказано:

«Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг, лансопризол 30 мг, пантопризол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 40 мг), назначаемые 1–2 раза в сутки за 20–30 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 6–8 недель. У пожилых больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, а также при наличии внепищеводных синдромов его продолжительность увеличивается до 12 недель. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопризола, что делает его наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для лечения сопутствующей патологии (клопидогрель, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин, варфарин и др.)».

Эти данные подтверждены исследованием Н. Blume (Н. Blume et al., 2006): «Пантопризол метаболизируется печеночными ферментами CYP2C19 и CYP3A4, но имеет более низкую афинность к этим ферментам по сравнению с другими ИПП, что объясняет более ограниченные потенциальные возможности пантопризола к лекарственным взаимодействиям».

И поэтому клиницисту важно учитывать не только наличие исследований, проведенных по принципу доказательной медицины и подтверждающих эффективность только оригинальных препаратов, но и вопросы эффективности и без-

опасности, которые возникают при лечении пациентов с несколькими соматическими заболеваниями.

И пациент, и лечащий врач при лечении ГЭРБ сталкиваются с еще одной проблемой – приверженностью к лечению. Согласно зарубежным и отечественным протоколам, прием ингибиторов протонной помпы должен быть регулярным и длительным. При этом обращается особое внимание на время приема препарата по отношению к режиму питания: для достижения максимального результата необходима активизация всех протонных помп, находящихся в париетальных клетках желудка, что достигается при приеме препаратов за 30 минут до еды, так, чтобы ко времени максимальной активизации всех помп (после приема пищи) ингибитор уже присутствовал в крови. Это определяет жесткость привязки приема ИПП к приему пищи, что не всегда приемлемо для пациентов без регулярного режима питания, динамичных, иногда «мало дисциплинированных». Но отсутствие регулярной и адекватной кислотосупрессии приводит к отрицательному результату лечения и разочарованию пациента в назначенной терапии. Для таких пациентов препаратом выбора может стать новый ИПП «Дексилант» (декслансопризол), представляющий собой энантиомер лансопризола, новый ИПП с технологией двухфазного высвобождения гранул.

Данная технология двухфазного высвобождения декслансопризола обеспечивает:

- Первый пик в плазме через 1–2 часа после приема²
 - Второй пик в плазме через 4–5 часов после приема². Это приводит к:
 - Продлению времени концентрации в плазме и фармакодинамических эффектов декслансопризола¹
 - Более длительному поддержанию уровня pH>4 в желудке¹
- Декслансопризол может приме-

няться в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

В качестве резюме проф. Успенский дал ответы на некоторые вопросы: «Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является Контролок?»:

- Пожилые пациенты, люди старше 40–50 лет: из-за pH-селективности минимизируется угроза развития побочных эффектов терапии ИПП, особенно высокой у лиц старшего возраста;
- Полиморбидные больные, получающие несколько лекарственных препаратов, включая ИПП, одновременно: уменьшение риска нежелательных лекарственных взаимодействий.

На вопрос «Когда препаратом выбора лечения ГЭРБ является Дексилант?» последовал ответ:

- Когда на фоне кислотосупрессивной терапии сохраняется изжога в ночное время суток, что приводит к развитию хронической бессонницы;
- Когда требуется гарантированное достижение высокой клинической эффективности при всех формах ГЭРБ;
- Когда пациент не может/не хочет принимать ИПП по самой оптимальной схеме – за 30 минут до еды.

Этот препарат был одобрен Управлением США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) 30 января 2009 года. Дексилант представлен в капсулах 30 мг и 60 мг, принимаемых внутрь один раз в день вне зависимости от приема пищи.

Поскольку новые технологии позволяют врачу расширить возможности терапии, повышают качество и результативность лечения, приносят облегчение пациентам от симптомов ГЭРБ, информация, представленная во время доклада, является практически полезной, а предложенные варианты лечения клинически обоснованы и доступны и практикующему врачу. ■

¹ Behm B.W. and Peura D.A. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5: 439–452.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Пер. уд. ЛП 002477 от 26.05.14

Причины дисбактериоза кишечника

«Современные болезни мало похожи на болезни прошлого, если не считать того, что от них мы также умираем»

Агнесс Реплиер

Дисбактериоз – это изменение состава и количественных соотношений нормальной микрофлоры (микроорганизмов), которые заселяют человеческий организм. Возникнуть дисбактериоз может в любой системе: дыхательной (дисбактериоз носоглотки), пищеварительной (дисбактериоз кишечника), мочеполовой (дисбактериоз влагалища) и т.д. Очень часто в медицинской практике во всех областях применяются антибиотики, но ведь это не всегда хорошо. Неоднократное и повторяющееся воздействие различных антибактериальных средств изменило микробиоту человека, особенно в индустриально развитых странах.

Неконтролируемое применение антибиотиков – глобальная проблема человечества. Ежегодно употребляется около 13 200 т. антимикробных препаратов (АМП), из этого количества 1/3 используется в ветеринарии, в том числе так называемые «кормовые» АМП – стимуляторы роста домашних животных.

Заболевания внеозологических категорий, ассоциированные с состояниями, не входящими в состав канонизированных нозологических кластеров, но имеющих как самостоятельное, так и опосредованное сочетание с другими заболеваниями, клиническое и прогностическое значение: метаболический синдром (МС) и дисбактериоз кишечника. Исследования, проведенные в Америке и Европе, показали, что МС ассоциируется с удвоенным риском сердечно-сосудистой смертности в сравнении с лицами без МС. В исследовании PAMELA,

которое продолжалось 11 лет, на большой популяции итальянцев было выявлено, что лица с МС имели в 2–3 раза выше риск сердечно-сосудистой и общей смертности в сравнении с лицами без метаболических нарушений.

По данным скандинавских исследователей, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) была в 3 раза выше у лиц с МС, которые находились под наблюдением почти 7 лет.

В Финляндии (Lakka H.M., 2002) проведено наблюдение 1209 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет: среди пациентов, у которых был выявлен МС, смертность от ИБС была в 3–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту контрольной группе. После проведения регрессионного анализа полученных данных авторы пришли к выводу, что наличие МС представляет высокий риск раннего развития ИБС, однако прогностическая значимость это-

го явления представляется суммой составляющих метаболического синдрома.

Следовательно, оправдано создание концепции кардиометаболического риска!

«Люди перестали умирать от инфекции, но продолжают умирать от сердечно-сосудистых заболеваний. Потому что наши кардиологи ведут себя как ортодоксы, ищут уже состоявшиеся заболевания. Все их исследования уже с жесткими конечными точками, выжил – не выжил. Наша задача заключается в профилактике болезней» – утверждает Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Для профилактики дисбактериоза необходимо правильное питание, повышение иммунитета и поддержка микро-

флоры при помощи продуктов функционального питания. Микрообам свойствен социальный альтруизм, это когда часть микробов жертвует собой, чтобы не все микробы погибли. Они могут «общаться» между собой. Все виды микроорганизмов, к сожалению, неизвестны, но те, которые исследованы, подразделяются на «хорошие» (бифидобактерии, лактобациллы) и «плохие» (кандида, золотистый стафилококк). Ныне доказано, что микробиота функционирует в работе всего организма человека и участвует в разнообразных обменных процессах (липидном, углеводном обмене и т.д.).

Дисбактериоз кишечника – клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

С современных позиций дисбактериоз кишечника является основой развития метаболических заболеваний человечества, ожирения и сахарного диабета.

Данные, полученные в лаборатории Нью-Йоркского Университета, свидетельствуют, что изменения кишечной микрофлоры после приема антибиотиков являются во многом необратимыми. Это может приводить к значительному увеличению риска возникновения таких заболеваний, как ожирение, диабет, аллергия, астма и др.

Созданная теория атеросклероза д.м.н., профессором, академиком АН и АМН СССР, президентом АМН СССР Н.Н. Аничковым в настоящее время дополняется новыми данными о метаболических нарушениях вследствие нарушений микрофлоры. «Смерть начинается в кишечнике» – впервые сказал Гиппократ.

Также микробиота способствует окислению холестерина

до желчных кислот в печени. Способствует ассимиляции холестерина, уменьшению активности ключевых ферментов синтеза холестерина в печени, системы коэнзим. Умеет действовать, так же, как и статины.

Метаболический синдром – пандемия XXI века

Среди населения старше 30 лет распространенность МС составляет 10–30%. В возрасте старше 60 лет доля лиц с метаболическим синдромом составляет 42–43,5%. Предполагается, что к 2025 г. прирост пациентов, имеющих метаболический синдром, составит примерно 50%.

Последствия метаболического синдрома очень опасны и в будущем можно ожидать, что артериальная гипертония может наблюдаться в возрасте 15 лет, сахарный диабет в 23 года, хроническая почечная недостаточность в 32 года, первый инфаркт миокарда (ИМ) в 35 лет, хроническая сердечная недостаточность в 37 лет и повторный ИМ в 40 лет. Все вышеуказанные заболевания способствуют ранней смертности среди населения.

Причинами, способствующими развитию метаболического синдрома, могут быть урбанизация, в результате чего население сталкивается с постоянными стрессами, с которыми человек справляется путем различных аддикций. К числу аддикций, способствующих формированию метаболических нарушений, относятся курение, алкоголь, нарушенное пищевое поведение. Кроме того, из списка профакторов МС нельзя исключить ятрогению: антибактериальные средства с негативным влиянием на микробиоту, о чем мы говорили ранее, и лекарственные препараты с токсическим эффектом на печень.

Сегодня очень остро стоит вопрос: есть или не есть, нежели пить или не пить. Потому что количество смертей от неправиль-

ного образа жизни, связанного с переяданием и с потреблением гиперхолестериновой пищи, превалирует над избыточной алкоголизацией.

По данным Министерства здравоохранения РК, в стране около 45% взрослых имеют ожирение, с которым необходимо бороться не во взрослом возрасте, а уже с малых лет прививать ребенку привычку правильно питаться. Необходимо обучать матерей здоровому питанию, чтобы они не допускали ожирения у детей.

Только в США насчитывается 320 000 компаний, выпускающих пищевые продукты, подвергшиеся технологической обработке, и прохладительные напитки. Из них 116 000 были открыты после 1990 г. В последние годы отмечается всплеск интереса к данной проблеме, что обусловлено, в частности, увеличением частоты патологического ожирения среди населения промышленно развитых стран и последовавшим за этим ростом заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП). С учетом этих оговорок распространенность НЖБП во взрослой популяции составляет 20–30% в странах Западной Европы и 15% – в странах Азии. НЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) строго ассоциируются с наличием и степенью ожирения. Среди больных с выраженным ожирением распространенность НЖБП и НАСГ составляет 91 и 37%. Сахарный диабет (СД) 2 типа – вторая главная причина, с которой ассоциируется НЖБП; она отмечается не менее чем у 70% пациентов. Даже при отсутствии СД и ожирения НЖБП ассоциируется с другими компонентами метаболического синдрома. Так, при обследовании больных с НЖБП без СД около 18% пациентов с нормальной массой тела и 67% больных с ожирением отвечали критериям метаболического синдрома. В последние годы наблюдается тревожная тенденция

к увеличению частоты НЖБП среди детей. По имеющимся данным, НЖБП встречается примерно у 3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением.

При АБП наблюдаются эпизодические отклонения в анализах крови, желтуха, ухудшение самочувствия связаны с предшествующим алкогольным эксцессом, а при НЖБП – не прогрессирующее или медленно прогрессирующее течение.

Существует маркер, который показывает, употребляет ли человек алкоголь – это гамма-глутамилтранспептидаза. Дело в том, что у больных алкогольной зависимостью этот уровень повышен более чем в 10 раз от нормы. А при НЖБП не более чем в 2 раза.

Гамма-глутамилтранспептидаза – фермент (белок) печени и поджелудочной железы, активность которого в крови повышается при заболеваниях печени и злоупотреблении алкоголем.

По результатам исследования была установлена значимость всех анализируемых факторов риска, причем наиболее распространенными факторами в популяции НЖБП были: наличие АГ, дислипидемия, отклонение от нормы холестерина и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Распространенность дислипидемии при НЖБП намного выше, чем при АБП.

НЖБП – маркер сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышенный риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов, атерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза. НЖБП независимо от наличия МС и СД изменяет кинетику тромба, способствует тромбозу и ослаблению раство-

рения тромба при добавлении тромбина.

У больных ССЗ неалкогольная жировая болезнь печени и в качестве единственного проявления нарушений липидного обмена, и как составляющая часть метаболического синдрома, не только служит фактором риска развития заболеваний ССС, но, как утверждается в последних исследованиях, определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени. Можно с уверенностью констатировать, что НЖБП в подавляющем большинстве случаев представляет собой проявление метаболического синдрома.

Также помимо избыточного питания, чрезмерного потребления алкоголя существует такая проблема, как лекарственное поражение печени (ЛПП). Разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, вызванных лекарственными средствами (ЛС), которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями. При применении 5 препаратов одновременно риск развития побочных эффектов составляет 4%, 5–10 препаратов – 10%, более 10 – до 80%. Основными факторами лекарственного поражения печени являются дети, у которых часто бывают передозировки, пожилые люди, также чаще страдают женщины хронические заболевания печени (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, НАСГ), заболевания органов ЖКТ (лекарственные гепатиты развиваются в результате приема лекарственных средств при заболеваниях ЖКТ в 37% случаев) и генетическая предрасположенность.

Одним из эффективных препаратов из группы гепатопротекторов является «Эсливер Н» – это эссенциальные фосфолипиды в лекарственной субстанции. Эссенциальные

фосфолипиды представляют собой диглицеридные эфиры фосфатидных и ненасыщенных жирных кислот (в основном олеиновой и линолевой). Являются важным структурным элементом клеточных мембран и мембран органелл гепатоцитов. Фосфолипиды регулируют проницаемость мембран, активность мембраносвязанных ферментов, обеспечивая нормальные процессы окислительного фосфорилирования. Препарат нормализует биосинтез фосфолипидов и общий липидный обмен при повреждениях гепатоцитов различной этиологии. Восстанавливает мембраны гепатоцитов двумя путями: 1) путем структурной регенерации и 2) за счет конкурентного ингибирования окислительных процессов (встраиваясь в биомембраны, ненасыщенные жирные кислоты способны принимать на себя токсикогенные воздействия вместо мембранных липидов). Способствует регенерации клеток печени, стабилизирует физико-химические свойства желчи. Применяется для обеспечения терапевтического эффекта в медицине, специально разработана в Германии в начале 50-х годов 20 века, очищена от масел и нежелательных примесей, ведущим активно действующим началом является полиненасыщенный фосфатидилхолин, содержание которого путем специальной технологической обработки увеличивается в 4–5 раз по сравнению с содержанием в природном лецитине и достигает 76%. Отличительная особенность «Эсливер Н» – особая технология производства препарата (отсутствие перекисного окисления в процессе синтеза молекулы, бесшовные капсулы, которые позволяют оставаться «хрупким» фосфолипидам неизменными, «нативными»).

На сегодняшний день в мире проведено 121 исследование на различных типах экспери-

ментальных моделей (30 типов моделей, 7 различных видов животных), которые доказали эффективность полиненасыщенных фосфолипидов. Проведено 217 клинических исследований с использованием клинических, биохимических, гистологических методов и электронной микроскопии с участием 13 435 пациентов с хроническим гепатитом, жировой инфильтрацией печени, фиброзом, циррозом печени, а также перенесших печеночную кому, в т.ч. 18 двойных слепых исследований; 132 – проведенные с целью оценки 3 групп критериев (субъективные, клинические и биохимические); 42 – дополнительно оценивавших гистологические признаки; 4 – в которых были использованы дополнительно электронно-микроскопические признаки; 15 – были выполнены на новорожденных и детях. Фосфолипиды встраиваются в дефекты мембраны гепатоцита и восстанавливают структуру мембраны клетки, при этом нормализуется транспорт веществ через мембрану клетки, восстанавливается функция гепатоцита.

В 2005 г. были опубликованы кокрейновский анализ и систематический обзор многоцентровых исследований, проведенных в Великобритании, Германии, Испании, Польше, Чехии, Китае, США, посвященные эффективности применения препаратов эссенциальных фосфолипидов при жировой инфильтрации печени алкогольного и неалкогольного генеза.

«Эссливер Н» назначается при токсических, алкогольных поражениях печени, лекарственных поражениях печени, жировой инфильтрации печени (НЖБП), сочетании метаболического синдрома и НЖБП с целью гепатопротекции и коррекции дислипидемии, как стартовая терапия при дислипидемиях у пациентов без риска сердечно-сосудистых осложнений, комбинированная терапия со статинами с целью

уменьшить гепатотоксичность статинов, функциональное питание больных, получающих гиполипидемическую диету.

Немаловажно назначать пациенту пробиотики или пребиотики в комплексе с антибиотиками. Помните, что пребиотики действуют медленно, способствуют росту собственной индигенной микрофлоры (которая возможно истощена или повреждена), следовательно, область применения пребиотиков – это оптимизация эндоэкологии кишечника при легких степенях ее нарушения, тогда как пробиотики – это средство профилактики и лечения как легких, так и тяжелых форм дисбактериоза кишечника, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, когда требуется немедленная мобилизация возможностей бактериального антагонизма.

Одновременное назначение пробиотиков с антибиотиками повышает эффективность антибактериальной терапии и значительно увеличивает ее безопасность!

Опыт использования пробиотиков на основе метаболитов *Vacillus subtilis* показал, что они высокоэффективны при острых кишечных инфекциях (сальмонеллез, дизентерия, кампилобактериоз), регрессия клинических проявлений наступает быстрее, чем при применении бифидосодержащих пробиотиков и достигнуты позитивные возможности не только коррекции микробного дисбаланса кишечника, но и течения синдрома раздраженного кишечника, атопического дерматита и крапивницы.

Есть уникальный комплекс дополняющих друг друга трех природных компонентов – «Бактистатин». Он содержит комплекс биологически активных веществ:

Метаболиты с антибактериальной активностью (бактериоцины, лизоцим) угнетают патогенные и условно-патогенные

микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника.

Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению.

Иммуноактивные факторы стимулируют синтез интерферона, повышают иммунозащитные функции организма человека.

А природный сорбент (цеолит) избирательно сорбирует и выводит токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами. Уменьшает различные виды интоксикации, нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы.

И третий пребиотический компонент (гидролизат соевой муки) обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

Генетически модифицированные линии сои НЕ используются!

Эффективность «Бактистатина» клинически доказана и применяется во многих медицинских областях. Таких как:

- Гастроэнтерология: коррекция нарушений микрофлоры кишечника, назначение для повышения эффективности эрадикации *H. pylori*, использование у больных целиакией, лечение хронического панкреатита, воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника.
- Кардиология: коррекция нарушений липидного обмена.
- Психосоматическая медицина: коррекция психологических нарушений у пациентов с гастроэнтерологической патологией.
- Иммунология: иммуностропные эффекты препарата.
- Дерматология: лечение псориаза.

Амина Джаксылыкова



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.

bactistatin.com

Представительство АО «Нижфарм» в Республике Казахстан
г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б; тел. 269-16-23, 269-16-33

Энтеропатии



Московский
клинический
научный центр

Парфенов А.И.
Московский клинический научно-практический центр,
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
ДЗМ, г. Москва

Энтеропатии (ЭП) – общее название болезней, объединяемых патологическими (воспалительными, геморрагическими эрозивно-язвенными и атрофическими) изменениями тонкой кишки. Современные методы исследования позволяют получить информацию о патоморфологических и функциональных изменениях кишки, однако из-за их сходства при многих нозологических формах дифференциальная диагностика ЭП остается одной из сложнейших в клинике внутренних болезней.

Приведены классификация ЭП, методы лабораторно-инструментальной диагностики и алгоритм дифференциальной диагностики. Изложены принципы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

АГД – аглютенная диета

АТДПГ – антитела к диамиди-
рованному пептиду глиадина
АТгТГ – антитела к тканевой
трансглутаминазе

БК – болезнь Крона

ГГГС – гипогаммаглобулине-
мическая спру

ГЦ – глютенчувствительная
целиакия

ИГ – иммуноглобулин

КТ – компьютерная томогра-
фия

МРТ – магнитно-резонанс-
ная томография

МЭЛ – межэпителиальные
лимфоциты

НПВП – нестероидные про-
тивовоспалительные средства

НЭО – нейроэндокринная
опухоль

ПЭТ – позитронно-эмисси-
онная томография

СОТК – слизистая оболочка
тонкой кишки

УЗИ – ультразвуковое иссле-
дование

ЭП – энтеропатия

Цель настоящей статьи заклю-
чается в нозологической система-
тизации ЭП, изложении принципов
дифференциальной диагностики и
лечения. В таблице 1 представлены
наиболее известные ЭП и вызываю-
щие их этиологические факторы.

Из таблицы 1 видно, что ЭП могут
быть: (1) известной и неизвестной
этиологии, (2) первичными и вто-
ричными, связанными с патологией
других органов и систем, (3) острыми
(инфекционные, токсические, аллер-
гические) и хроническими.

Этиология

К ЭП известной этиологии
(специфическим) относятся глю-
тенчувствительная целиакия (ГЦ),
ЭП, вызываемые бактериями, виру-
сами, грибами и паразитами, лекар-
ствами (нестероидные противовос-
палительные препараты – НПВП,
антибиотики и др.), пищевыми
аллергенами. ЭП могут вызывать
физические факторы (радиация,
токсины), аномалии развития и
приобретенные нарушения прохо-
димости артериовенозных и лимфа-
тических сосудов (мальформации),
васкулиты, болезни печени, почек,
эндокринной и иммунной системы.
Правильно установленный нозоло-
гический диагноз при ЭП известной
этиологии дает возможность до-

биться выздоровления с восстанав-
лением структуры СОТК или глу-
бокой клинко-морфологической
ремиссии при условии исключения
влияния этиологического фактора и
выполнения оптимальной програм-
мы лечения [1].

Наиболее тяжелыми и прогно-
стически сомнительными являют-
ся ЭП неизвестной этиологии, т.е.
неспецифические. К ним относят-
ся целиакия, не чувствительная к
глютену (рефрактерная), гипогам-
маглобулинемическая спру (ГГГС),
коллагеновая спру, аутоиммунная
ЭП с образованием антител к энте-
роцитам, гранулематозный энтерит
(болезнь Крона), идиопатический
негранулематозный еуноилеит, эо-
зинофильный гастроэнтерит, ЭП,
развивающаяся при реакции транс-
плантат против хозяина. Хотя при-
чины этих ЭП остаются неизвест-
ными, но механизмы понимания
патологического процесса находят-
ся на молекулярном уровне, а био-
логическая терапия оказалась на-
столько эффективной в подавлении
воспаления, что конечной точкой
ремиссии может быть достижение
полного восстановления структуры
и функции тонкой кишки.

Патоморфология

Патоморфология ЭП не имеет
строго патогномичных нозоло-

Таблица 1. Наиболее известные ЭП

Нозологическая форма	Этиология
Глютенчувствительная целиакия (син.: глютенная ЭП)	Непереносимость глютена
Рефрактерная спру (син.: рефрактерная целиакия)	Неизвестна
Коллагеновая спру	Неизвестна
Гипогаμμαглобулинемическая спру	Неизвестна
Тропическая спру	Бактериальная инфекция
Аутоиммунная ЭП	Неизвестна
Инфекционные ЭП	Бактерии (в том числе микобактерии туберкулеза и псевдо-туберкулеза, <i>cl. difficile</i> , <i>tropheryma whippelii</i>), вирусы, грибы, лямблии, амебы, кишечные паразиты
Гранулематозный илеит, еунит (болезнь Крона)	Неизвестна
Эозинофильный гастроэнтерит	Неизвестна
Идиопатический негранулематозный еуноилеит	Неизвестна
Аллергическая ЭП (син.: пищевая аллергия)	Аллергены
ЭП, ассоциированная с дисахаридазной недостаточностью	Дефицит лактазы и др. ферментов тонкой кишки
Токсическая ЭП	Алкоголь, тяжелые металлы и др.
Антибиотико-ассоциированная ЭП	Дисбиоз кишечника
НПВП-ассоциированная ЭП	Нестероидные противовоспалительные препараты
Ишемическая ЭП (син.: ишемический энтерит)	Артериальная и венозная ишемия тонкой кишки
Радиационная ЭП (син.: радиационный энтерит)	Облучение органов брюшной полости
ЭП при геморрагическом васкулите	Болезнь Шенлейн-Геноха Криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С
ЭП при васкулите Бехчета	Болезнь Бехчета
ЭП при портальной гипертензии	Цирроз печени
Уремическая ЭП	Почечная недостаточность
ЭП при реакции трансплантат против хозяина	Иммунная
ЭП при заболеваниях крови	Многофакторная
Экссудативная ЭП (син.: ЭП с потерей белка)	Синдром при патологии кишечника, печени, правожелудочковой недостаточности сердца и др. внутренних органов
ЭП, ассоциированная с мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов СОТК	Врожденное и приобретенное нарушение артериовенозной и лимфатической проходимости сосудов тонкой кишки
ЭП, ассоциированная с гамартиями (синдром Пейтца-Эггера, синдром Кронхайт-Канада и др.)	Врожденная аномалия развития
ЭП, ассоциированная с первичным и вторичным иммунодефицитом	Врожденная или приобретенная иммунная недостаточность
ЭП, ассоциированная с НЭО	Нейроэндокринная опухоль (НЭО)

гических критериев. Тем не менее, патогистологическая картина ГЦ, болезни Уиппла, ГГТС, коллагеновой спру, гранулематозного илеита Крона и некоторых других позволяет установить точный нозологический диагноз.

Для ГЦ характерно снижение высоты ворсинок (атрофия), углубление (гиперплазия) крипт, инфильтрация лимфоцитами и плазмочитами собственной пла-

стинки и эпителиоцитов (межэпителиальные лимфоциты – МЭЛ). Исключение из пищевого рациона растительного белка глютена, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене, постепенно приводит к постепенному восстановлению СОТК. Если лечение не оказывает заметного влияния на СОТК, то речь должна идти о рефрактерной форме целиакии. Различают 2 типа рефрактерной целиакии. При

1 типе СОТК инфильтрирована нормальным лимфоплазмочитарным фенотипом. При 2 типе МЭЛ представлены аберрантным клоном лимфоцитов, предрасположенных к развитию Т-клеточной лимфомы.

При ГГТС структура СОТК сходна с таковой при ГЦ, но отличается почти полным отсутствием в инфильтрате плазматических клеток, продуцирующих основные

классы иммуноглобулинов – ИГ. При коллагеновой спру СОТК также атрофирована, а под базальной мембраной энтероцитов образуется слой коллагена, существенно нарушающий пищеварительно-транспортную функцию тонкой кишки (рис. 1). Лечение больных ГГС и коллагеновой спру аглютенной диетой (АГД) не оказывает влияния на СОТК.

К редким формам относится аутоиммунная ЭП. Для нее характерны хроническая диарея, тяжелый синдром нарушенного всасывания, сходная с целиакией атрофия ворсинок и гиперплазия крипт, лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки СОТК с повышенным количеством МЭЛ. У некоторых снижен ИГ А. Патогенез аутоиммунной ЭП связан с появлением антител к собственным энтероцитам, больные не отвечают на лечение АГД, течение болезни отличается плохим прогнозом.

При болезни Уиппла в макрофагах собственной пластинки СОТК поселяются бактерии Уиппла (*Tropheryta whipplei*). Скопления макрофагов, заполненных PAS-положительными гранулами бактериального происхождения, служат диагностическими маркерами болезни Уиппла (рис. 2). Их находят также в лимфатических сосудах тонкой кишки и других органов у людей с нарушенной функцией макрофагов, не отвечающих на присутствие бактерий выработкой специфических антител. В результате развивается синдром экссудативной ЭП, поражение суставов, нервной системы и других органов.

Болезнь Крона (БК) характеризуется развитием воспаления стенки кишки с формированием гранулем в подслизистом слое, содержащих гигантские эпителиоидные клетки Пирогова-Лангханса. Уже на ранней стадии появляются поверхностные язвы (афты) (рис. 3), которые не являются специфическими и отражают лишь тяжесть воспалительной реакции и ее протяженность.

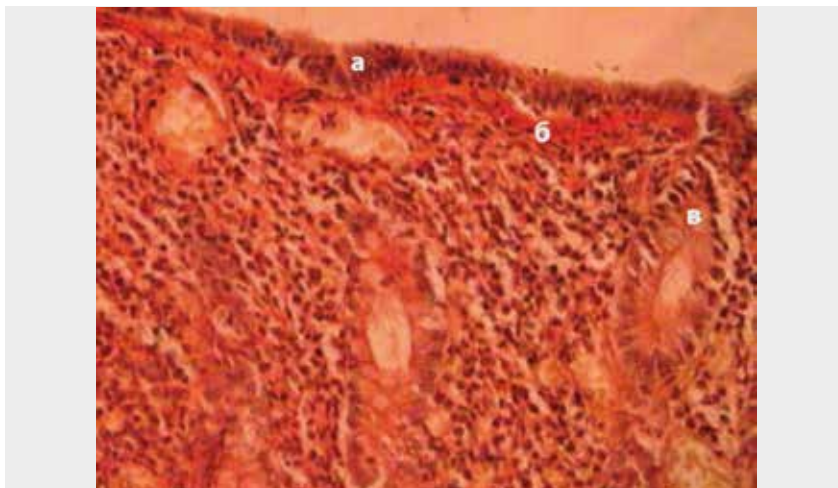


Рисунок 1. Микрофотография. Коллагеновая спру. Пласт коллагеновых волокон под базальной мембраной. Окраска по Ван Гизону. а – поверхностный эпителий, б – пласт коллагеновых волокон, в – крипта

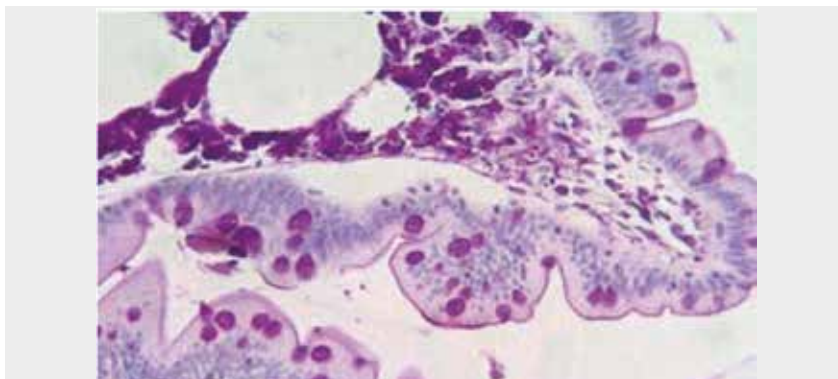


Рисунок 2. Микрофото. Болезнь Уиппла. Отечная ворсинка слизистой оболочки тонкой кишки с PAS-включениями. PAS-реакция

В редких случаях язвенный еунит (илеит) развивается без гранулематозного воспаления и классифицируется как негранулематозный еуноилеит неизвестной этиологии.

Экссудативная ЭП может быть первичной (вследствие аномалии развития) и вторичной. Вторичный синдром экссудативной ЭП развивается в результате механической или функциональной блокады лимфатического аппарата кишечника воспалительной или опухолевой природы. Он может сопутствовать болезни Уиппла, васкулитам, правожелудочковой сердечной недостаточности. Гистологическими признаками экссудативной ЭП служат ворсинки, заполненные лимфой. В собственной пластинке СОТК видны расширенные лимфатические сосуды, приобретающие вид лимфатических «озер» (рис. 4).

Клиническая картина

Клиническая картина энтеропатий характеризуется хронической диареей, симптомами мальабсорбции и аутоиммунными нарушениями. Болевой синдром отсутствует или незначительный, но при нарушении проходимости тонкой кишки может быть ведущим в клинической картине.

При инфекционной ЭП диарея водянистая, является следствием избыточной секреции воды и электролитов в просвет кишки. Основными активаторами секреции являются бактериальные токсины, вирусы, лекарства и биологически активные вещества.

В механизме диареи при мальабсорбции ведущую роль играет повышение осмотического давления неабсорбированного химуса, вызывающего задержку воды в просвете кишки. Стул становится обильным с большим количе-



Рисунок 3. Болезнь Крона тонкой кишки: афты СОТК

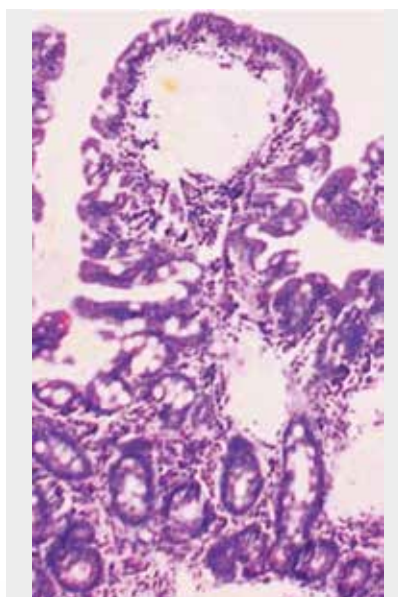


Рисунок 4. Микрофото. Лимфангиэктазия. Окраска гематоксилином и эозином. Объяснение в тексте

ством продуктов гидролитического расщепления нутриентов. При исследовании крови часто выявляется микроцитарная или V_{12} -дефицитная анемия, причиной которой является снижение всасывания железа, витамина V_{12} и фолиевой кислоты. Снижение в сыворотке крови ионов калия, кальция, магния и хлора, белка и холестерина указывает на плохое всасывание их в тонкой кишке.

В патогенезе диареи при БК, инфекционных и других энтеропатий с повреждением СОТК, а также вследствие гамартий (синдромы Пейтца-Эгерса и Кронхейта-Канада) преобладает экссудация воды, электролитов и белка в просвет кишки. Стул жидкий, часто с кровью и гноем. Характерны боли в животе, лихорадка,

анорексия, похудение и отеки. В анализах крови наблюдается лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, повышение С-реактивного белка, фекального кальпротектина, гипоальбуминемия и гипопропротеинемия.

БК характеризуется прогрессирующим течением. Различают три ее фенотипа или формы: воспалительную (люминальную), стенозирующую и пенетрирующую (экстралюминальную), осложняющуюся межкишечными и иными свищами, абсцессами и инфильтратами в брюшной полости. В отличие от БК негранулематозный неспецифический еюноилеит не имеет склонности к стенозам и экстралюминальным осложнениям.

Основным проявлением ЭП, ассоциированной с артериовенозными мальформациями кровеносных и лимфатических сосудов, могут быть рецидивирующие кровотечения, источником которых служат повреждения (изъязвления) артериовенозных ангиоэктазий. При лимфангиоэктазиях возникает избыточная потеря белка в просвет кишки.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Нозологическая диагностика болезней тонкой кишки улучшается по мере усовершенствования иммунологических, рентгенологических и в особенности – эндоскопических методов [2]. На схеме 1 показаны возможности каждого из них в распознавании энтеропатий.

Основное значение для установления нозологического диагноза целиакии, коллагеновой и тропической спру, болезни Уиппла, ГГС, эозинофильного гастроэнтерита имеет гистологическое исследование биоптатов СОТК, полученных из дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Тем не менее, надо иметь в виду, что сходная с целиакией атрофия ворсинок слизистой оболочки вблизи луковицы две-

надцатиперстной кишки развивается у некоторых больных кислотозависимыми заболеваниями вследствие влияния на нее пептического фактора. Диагностике ГЦ в этих случаях помогают иммунологические исследования на антитела к тканевой трансглутаминазе (АТгТГ), и антитела к диамирированному пептиду глиаина (АТДПГ), которые отсутствуют при пептических дуоденитах [3].

Атрофию ворсинок, напоминающую таковую при ГЦ, можно также увидеть у больных с общим вариабельным иммунодефицитом, особенно при наличии симптомов мальабсорбции. В этом случае речь идет о ГГС [1]. Для эозинофильного гастроэнтерита характерна эозинофильная инфильтрация стенки кишки, не имеющая отношения к аллергии пищевого или паразитарного происхождения.

Сложности диагностики ГЦ объясняются также тем, что: (1) атрофия ворсинок распределяется неравномерно, поэтому требуется исследовать не менее 3–5 биоптатов, полученных из дуоденальной слизистой оболочки; (2) АТгТГ, характерные для ГЦ, на момент постановки диагноза могут отсутствовать [4]; (3) СОТК восстанавливается под влиянием АГД иногда очень медленно; (4) у некоторых больных рефрактерной целиакией 2 типа с клональной экспансией МЭЛ с aberrантным фенотипом, не отвечающих на лечение АГД, развивается Т-клеточная лимфома, ассоциированная с ЭП. Правильный диагноз в этих случаях устанавливают при гистохимическом исследовании биоптатов, полученных из патологически измененной СОТК, а также с помощью УЗИ, КТ или МРТ.

Ответ на АГД является тестом на целиакию, хотя некоторое клиническое улучшение может наблюдаться и при ЭП, не связанной с глютенем [5]. Поэтому этот симптом следует оценивать с осторожностью, как диагностический

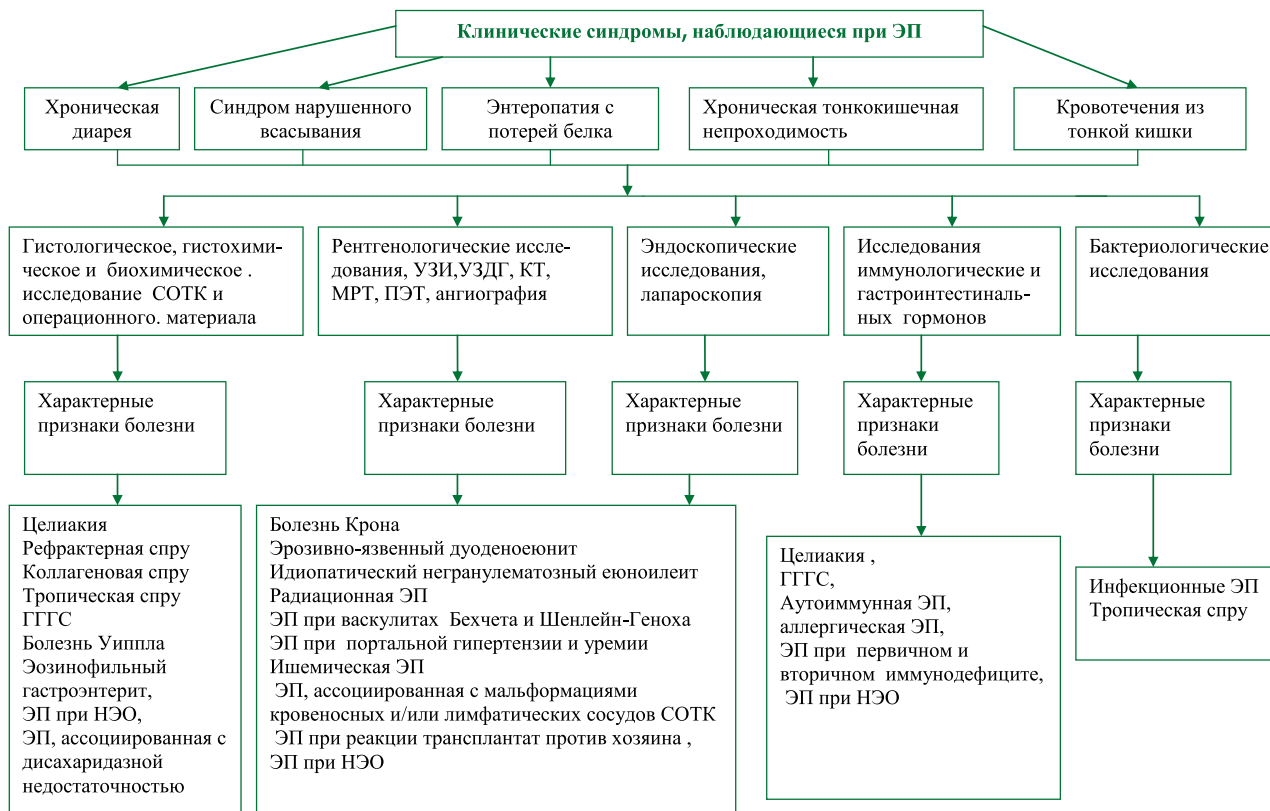


Схема 1. Лабораторные и инструментальные методы, применяемые для диагностики ЭП

признак. У больных с незначительным повышением АТтТГ ИГА и АТДПГ рекомендуется проводить тест на HLA-DQ2/DQ8. Диагностика целиакии с использованием генотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 основана на тесной связи между ГЦ и определенными типами HLA: более чем у 95% больных DQ2 положительные, а почти все остальные – DQ8-положительные.

К ЭП, не связанной с глютенем, относится ее аутоиммунная форма. Диагноз аутоиммунной ЭП является правомочным, если пациент с клинической картиной целиакии и аутоиммунными манифестациями не отвечает на АГД. Диагностике помогают первоначальные результаты серологических тестов на ГЦ, определение антител к энтероцитам или бокаловидным клеткам, HLA DQ2/DQ8 тестирование, повторная биопсия и сравнение гистологической картины с ранее выполненной биопсией СОТК.

Современные методы хотя и расширили возможности распознавания ЭП, но не решили многих проблем дифференциальной диагностики. Это связано с тем, что па-

томорфологические признаки ЭП (изменения слизистой оболочки, формы и высоты складок, просвета кишки, ее тонуса) не являются специфичными и увидеть при ЭП у больных с НПВП-ассоциированной энтеропатией и другими заболеваниями тонкой кишки.

Визуализация пораженного участка кишки, осуществляемая с помощью эндоскопического, рентгенологического и ультразвукового методов, дополняет друг друга. Глубокая эндоскопия тонкой кишки и капсульная эндоскопия обладают высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении воспалительных проявлений СОТК. Более глубокие слои кишечной стенки доступны оценке при изображении кишки в поперечном сечении, позволяющем обнаружить стриктуры, свищи и абсцессы. Поэтому при БК одинаково важное значение имеет как осмотр поверхности кишки, позволяющий увидеть афты, изменение рельефа и диаметра просвета кишки, доступные эндоскопическому методу, так и оценка толщины всей стенки кишки с помощью

УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенно с использованием контрастных растворов, введенных внутривенно.

Особенные трудности представляет распознавание ЭП, причиной которой служит вилома, гастринома, карциноид и другие нейроэндокринные опухоли (НЭО). Основным клиническим проявлением ЭП при НЭО является хроническая диарея, преимущественно водянистая, резистентная к терапии. При диффузном типе распределения нейроэндокринных опухолевых клеток в СОТК диагноз особенно трудный и основан на выявлении в крови повышенной концентрации соответствующего гастроинтестинального гормона (гастрина, вазоактивного интестинального пептида, серотонина и др.), а также хромогранина А – высокочувствительного и специфичного маркера НЭО [6] с последующей верификацией самой опухоли в кишечнике или поджелудочной железе.

На схеме 2 показан алгоритм дифференциальной диагностики

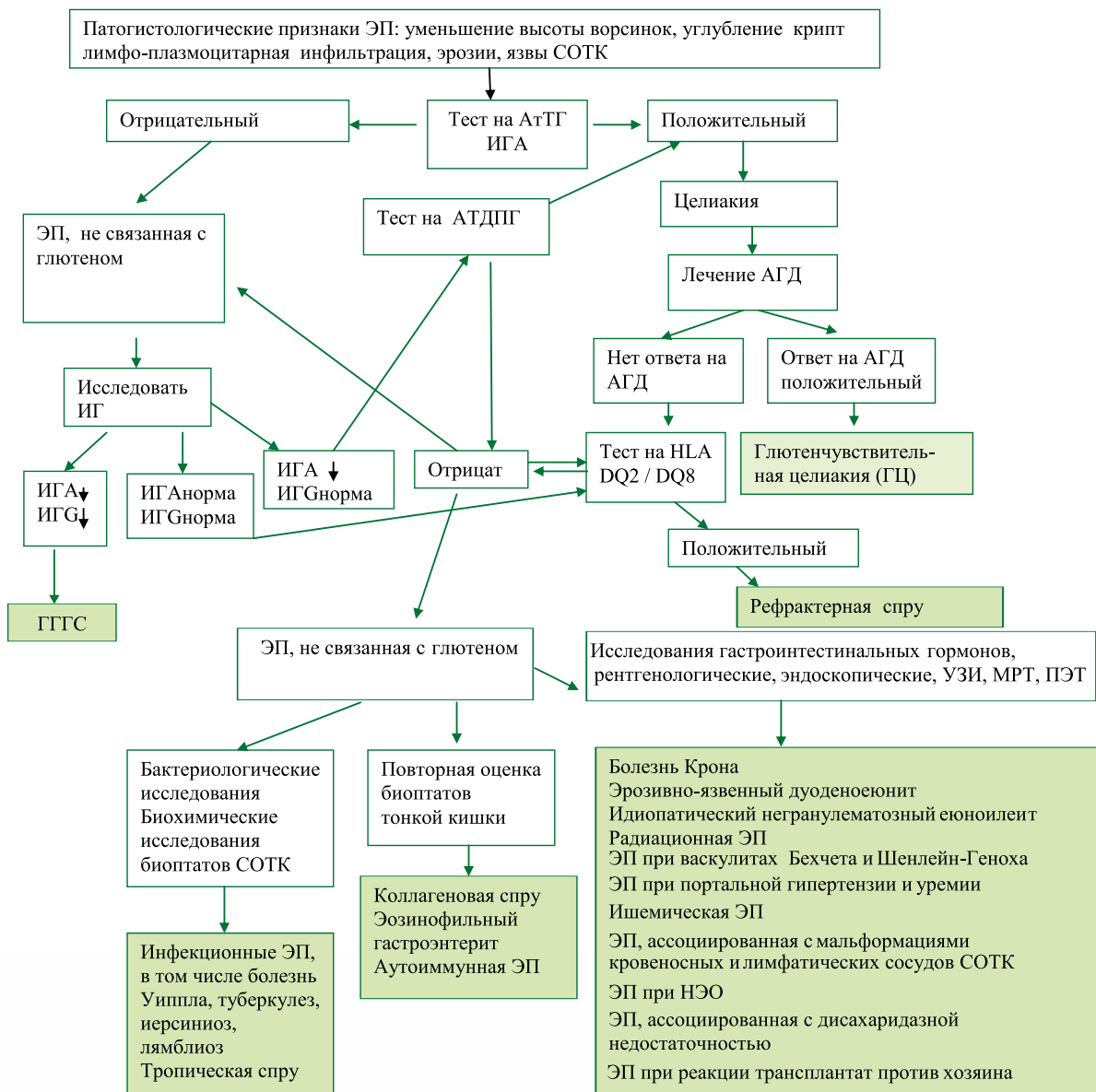


Схема 2. Алгоритм дифференциальной диагностики ЭП

ЭП, созданный нами, на основе предложенного К. Pallav и соавт. алгоритма диагностики нецелиакичной ЭП [7]. Больному с патогистологическими признаками ЭП проводят серологические тесты на целиакию. Повышенный уровень АТТГ и/или АТ ДПГ позволяет установить ГЦ и назначить лечение с обязательным соблюдением АГД. Положительный ответ на лечение, наступающий обычно уже через 10–15 дней, подтверждает диагноз ГЦ и больному пожизненно назначается АГД. При отсутствии улучшения необходимо провести генетическое исследование на HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Положительные результаты типирования

у больного с атрофией ворсинок и гиперплазией крипт дают основание для диагностики целиакии, не связанной с глютеном, т.е. рефрактерной спру. У больного, не имеющего гаплотипов DQ2 или DQ8, необходимо оценить иммунный статус. При снижении ИГА нужно провести тест на АТ к ДПГ и при положительных значениях антител можно подтвердить у больного ГЦ, а при отсутствии их – ЭП, не связанную с глютеном. Окончательный диагноз устанавливают после повторной оценки гистологических препаратов с целью исключения коллагеновой спру, тропической спру, болезни Уиппла, эозинофильного гастроэнтерита

и аутоиммунной ЭП. Обследование больных рефрактерной целиакией следует проводить, памятуя о высоком риске развития у них Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с ЭП.

При выявлении у больного с атрофией ворсинок СОТК общего переменного иммунодефицита и нормальном уровне альбуминов, правомерным является диагноз ГГГС.

Дифференциальную диагностику со специфическими ЭП инфекционной этиологии осуществляют с применением бактериологических исследований. ЭП, связанную с дефицитом лактазы или др. ферментов тонкой кишки,

верифицируют с помощью биохимических тестов с определением их в биоптатах СОТК.

В заключение отметим, что только после исключения всех форм ЭП, у больного с хронической диареей допустимо установить функциональное нарушение кишечника – функциональную диарею или синдром раздраженного кишечника при наличии соответствующих клинических критериев и отсутствии других клинических синдромов, указанных на схеме 1.

Лечение

Лечение больных ЭП может быть этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. В таблице 2 приведены принципы терапии.

Этиотропная терапия. В основе этиотропной терапии ГЦ лежит строгая пожизненная приверженность АГД. Соблюдение этого принципа, наряду с безусловно положительными влияниями, несет в себе много проблем. Они связаны с ограничениями социальных и бытовых условий жизни больного. Исключение из рациона пшеницы, ржи и ячменя, существенно сужает качественный состав пищевого рациона, затрудняет его обеспечение, тем более, что многие из продуктов (мясные, кисломолочные и другие изделия) содержат глютен, делает его более дорогим. В большинстве развитых стран налажена марки-

ровка продуктов на содержание глютена, больные получают денежные дотации. Специалисты в области пищевой промышленности работают над созданием генетически модифицированных сортов пшеницы, лишенных иммуногенных антигенных детерминант. Фармацевтическая промышленность приступила к созданию ферментных препаратов, способных расщеплять глиадин: проходит клинические испытания пролилэндопептидаза. Испытываются агенты, типа октапептида АТ-1001, которые блокируют рецепторы зонулина, тем самым уменьшают проницаемость межэпителиальных соединений и приток глютена в собственную пластинку СОТК.

Больным аллергическим гастроэнтеритом из рациона исключают пищевые аллергены. При болезни Уиппла применяют диету, бедную длинноцепочечными и обогащенную среднецепочечными триглицеридами, которые содержатся в продуктах энтерального питания (нутризон, портаген, энтрицион, изокал и др.). Больным с нарушением всасывания назначают диету с повышенным количеством белка (до 130 г/сут.). Основным методом устранения гипопроteinемии является длительное внутривенное введение белоксодержащих растворов, в первую очередь альбумина и γ -глобулина. Всем больным показаны препараты калия,

кальция, железа. Дважды в год назначают курсы лечения витаминами.

Пациентам с ЭП инфекционной этиологии назначают антибиотиков.

При болезни Уиппла и ЭП, ассоциированной с лимфангиэктазиями, лечение начинают с введения цефтриаксона по 1 г в/в или в/м каждые 24 ч. в течение 2 недель. Затем назначают антибиотики, которые способны к проникновению через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относится сочетание триметоприма по 160 мг/сут. с сульфаметоксазолом по 1,6 г/сут. внутрь. Лечение обычно продолжается от 1 до 2 лет и прекращается только после исчезновения PAS-положительных макрофагов в СОТК.

Пациентам с тропической спру и инфекционными гастроэнтеритами назначают обычно антибиотики из группы хинолонов II поколения (ципрофлоксацин) и нитрофураны (фуразолидон и др.).

Патогенетическая терапия. В лечении ЭП неизвестной этиологии (БК, аутоиммунная ЭП, коллагеновая спру, рефрактерная спру, ГГГС) применяют системные и топические кортикостероиды (будесонид), препараты 5-аминосалициловой кислоты (пентаса), иммунодепрессанты (азатиоприн и др.), ингибиторы α -фактора некроза опухоли (ин-

Таблица 2. Этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия ЭП

Этиотропная	Патогенетическая	Симптоматическая
<ul style="list-style-type: none"> • Элиминационные диеты: аглютенная диета (АГД), алактозная диета, гипоаллергенная. • Антибиотики • Кишечные антисептики • Противопаразитарные средства 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-аминосалициловая кислота • Глюкокортикостероиды системные и топические • Иммунодепрессанты: азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат. • Ингибиторы α-фактора некроза опухоли: инфликсимаб, адалимумаб. • Мезенхимальные стромальные стволовые клетки • Энтеропротекторы: энтеросан • Пре- и пробиотики: бактистатин 	<ul style="list-style-type: none"> • Ферментные препараты: креон, лактаза. • Энтеросорбенты: смекта, фильтрум • Регуляторы моторики: тримебутин, лоперамид. • Регуляторы кишечной секреции: сандостатин

фликсимаб, адалимумаб). В ЦНИИГ нами успешно применяется трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых стромальных клеток [8]. В случае осложнения рефрактерной целиакии развитием Т-клеточной лимфомы можно добиться полной ремиссии заболевания с помощью высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток [9].

С целью восстановления структуры и пищеварительно-транспортной функции СОТК применяются энтеропротекторы.

Энтеропротектор энтеросан зарегистрирован в России в 1998 г, как оригинальное лекарственное средство, содержащее природную смесь полимеризованного секрета мышечного отдела желудка птиц. Он содержит гликопротеины, полисахариды, гликозоаминогликаны, сиаломуцины, регуляторные пептиды, желчные и нуклеиновые кислоты, протеолитические ферменты. Каждый из компонентов оказывает влияние на морфологию и функцию эпителиоцитов СОТК. Энтеросан способен повышать барьерную функцию кишечника, улучшать активность и синтез пищева-

тельных ферментов тонкой кишки, способствует улучшению всасывания, восстановлению нормальной кишечной микрофлоры, устранению избыточного роста микробной флоры в тонкой кишке. Препарат назначают по 1-й капсуле (0,3 г) × 3 раза в день за 15 мин. до еды. Курс лечения продолжался 3 недели [10].

К препаратам с патогенетическим механизмом, направленным на улучшение структуры и функции кишечника, относятся также пробиотики. Вырабатываемые симбионтной микрофлорой короткоцепочечные жирные кислоты оказывают разнонаправленное действие на клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз эпителиоцитов кишечника, индукцию продукции антимикробных пептидов, нейротрансмиттеров, гормонов, подвижность кишечника, иммунитет, межклеточные взаимоотношения и т.д. [11]. Поэтому пробиотики (бифиформ, пробиформ и др.), пребиотики (инулин, лактулоза, лиозим и др.) или их комбинации (бактистатин) находят все большее распространение в терапии болезней кишечника. Длительность приема – 2–3 нед.

Симптоматическая терапия.

Симптоматические средства используются при лечении всех ЭП. Для улучшения кишечного пищеварения показаны ферментные препараты, улучшающие кишечное пищеварение (креон, лактаза), энтеросорбенты (смекта, фильтрум), регуляторы моторики кишечника (тримебутин, лоперамид), регуляторы кишечной секреции (соматостатин).

Заключение

Нозологическая диагностика ЭП остается одной из сложных в клинике внутренних болезней. Особенно трудными для распознавания являются формы целиакии, нечувствительные к глютену (рефрактерная, коллагеновая и ГГГС) и аутоиммунные ЭП. Значительные сложности представляет дифференциальная диагностика гранулематозных и негранулематозных ЭП, эрозивно-язвенных поражений СОТК различной этиологии. Тем не менее, существующие лабораторно-инструментальные методы исследования и предложенный алгоритм позволяют у значительного числа больных установить причину ЭП, назначить этиотропное лечение и добиться выздоровления. ■

Список литературы

1. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: МИА. 2009.
2. Щербаков П.Л. Успехи эндоскопии в диагностике и лечении болезней тонкой кишки. Тер. арх. 2013. 85 (2): 93–95.
3. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Значимость антител к диамирированному пептиду глиадина при целиакии взрослых. Сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ» Мудьтидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам. Москва. 2013. С. 98–99.
4. Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. Am J Gastroenterol 2010. 105: 2520–4.
5. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2011; 106: 508–14.
6. Zatelli C., Torta M., Lean A. et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. Endocrine-Related Cancer 2007. 14: 473–482.
7. Pallav K., Leffler D.A., Tariq S. et al. Noncoeliac Enteropathy. The Differential Diagnosis of Villous Atrophy in Contemporary Clinical Practice. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2012. 35 (3): 380–390.
8. Князев О.В., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Эффективность аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных с рефрактерной формой болезни Крона. 5 лет наблюдения. Сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ» Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам. Москва. 2013. С. 98–99.
9. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Успешная терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, с применением высокодозной полихимиотерапии аутологичных стволовых кровяных клеток. Тер. арх. 2013. 85 (7): 103–107.
10. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Энтеросан – перспективный лекарственный препарат для лечения больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2011. 3: 102–104.
11. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013. 1–2: 21–50.

Впервые опубликовано в журнале «Гастроэнтерология», спецвыпуск №1, 2014 г., стр. 32–38.

Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии



Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

Рассмотрены пути оптимизации антагеликобактерной терапии (АХТ) в контексте увеличения эффективности и безопасности лечения. Рассмотрены перспективы применения джозамицина в схемах АХТ первой линии. Обозначена целесообразность включения висмута трикалия дицитрата в стандартную тройную схему АХТ.

С момента открытия этиопатогенетической роли микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в формировании ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) прошло более четверти века. Пройденный временной период ознаменовался существенными шагами вперед как в области диагностики, так и в области лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. При этом на сегодняшний день приходится констатировать, что интерес к проблеме инфекции *H. pylori* в мировом медицинском научном сообществе не угасает. Данной проблематике посвящено огромное количество научных работ, освещаемых на ведущих международных и национальных конгрессах [1, 2]. Такой интерес далеко не случаен, ведь уровень инфицированности данным микроорганизмом превышает 50% человеческой попу-

ляции, что, учитывая ее связь с заболеваниями, опасными своими исходами (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, аденокарцинома желудка и др.), возводит ее в класс социально значимых проблем [3, 4].

Широкая интеграция тактики выявления и последующего проведения антихеликобактерной терапии (АХТ) с целью эрадикации инфекции в ряде стран Западной Европы, США, Японии и Австралии позволила существенно снизить уровень инфицированности и заболеваемости *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [1, 3, 5, 6]. Однако сегодня стоит признать, что современный этап клинического применения АХТ характеризуется рядом негативных тенденций и в первую очередь снижением эффективности классической тройной схемы эрадикационной терапии [7, 8].

Причины вариабельной эффективности АХТ

Действительно, за последние годы эффективность стандартной тройной АХТ в силу различных причин прогрессивно снижается и уже давно «не дотягивает» до рекомендованного известным Маастрихтским соглашением (Маастрихт III, 2005) 80-процентного уровня [7, 9]. В свою очередь даже применение схем второй линии АХТ, а также альтернативных не дает 100-процентной уверенности в эффективности лечения [8]. Так почему же схемы АХТ, гарантирующие стабильно максимальный уровень эрадикации микроорганизма, отсутствуют в принципе?

На сегодняшний день известно, что эффективность АХТ может зависеть от целого ряда факторов. Работы ведущих отечественных и зарубежных специалистов показывают, что на эффективность АХТ

в негативном ключе может оказывать влияние достаточно большой спектр гетерогенных факторов, основными из которых являются низкий комплаенс пациентов и снижение чувствительности бактерии к антибиотикам [3, 7, 8, 10–14]:

- индивидуальные особенности микроорганизма;
- резистентность штамма к антибактериальным препаратам;
- высокая бактериальная нагрузка;
- вариабельность вирулентности штамма бактерии;
- ситуации, когда не достигается необходимая концентрация антибактериального препарата в желудке;
- состояния, ассоциированные с гиперсекрецией соляной кислоты;
- синдром Золлингера-Эллисона;
- идиопатическая гиперсекреция соляной кислоты;
- системный мастоцитоз;
- негативное влияние на фармакокинетику ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- полиморфизм гена CYP2C19;
- полиморфизм гена MDR1;
- вариабельность индивидуально-иммунного ответа организма хозяина на проводимое лечение;
- полиморфизм гена ИЛ-1 β ;
- полиморфизм гена ИЛ-8;
- полиморфизм гена ИЛ-10;
- полиморфизм гена ИЛ-12;

- полиморфизм гена ФНО- α ;
- низкий комплаенс пациента;
- некорректное назначение АХТ.

Безусловно, из всего многообразия перечисленных выше факторов антибиотикорезистентность *H. pylori* стоит выделить как наиболее значимую причину нестабильности эффективности АХТ с тенденцией к ее снижению. Тем более рядом исследователей выявлена четкая корреляционная связь между снижением эффективности классической тройной АХТ и ростом резистентности *H. pylori* к основным антибактериальным препаратам, применяемым в схемах эрадикации микроорганизма первой линии, и в первую очередь к кларитромицину [7, 8]. Данная негативная тенденция прослеживается в странах Европы, где общая резистентность к этому антибиотику увеличилась с 9% (1998) до 17,6% (2008–2009) [15, 16]. Такой динамике роста кларитромициновой резистентности способствует широкое применение этого антибиотика в качестве монотерапии респираторных инфекций [17]. Ярким отражением этой картины является Япония, где рост клинического применения кларитромицина в период с 1993 по 2000 гг. был прямо пропорционален росту резистентности *H. pylori* к этому антибиотику [18].

К сожалению, в России на текущий момент отсутствуют конкретные данные федерального уровня

касательно резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Ориентируясь на ряд региональных исследований в этом направлении, можно сделать вывод, что показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России по обобщенным данным приближается к рубежу в 15–20% [19–21].

Безусловно, на актуальном этапе становления персонифицированной медицины у рядового врача отсутствуют возможности по идентификации индивидуальных генетических детерминант эффективности АХТ у больного, а методики определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам пока не вошли в рутинную клиническую практику [22, 23]. При этом необходимо помнить, что повышение приверженности пациента к терапии имеет гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое совершенствование конкретных методов лечения [24]. Ввиду этого приоритетной задачей клинициста для обеспечения оптимального уровня эффективности АХТ у индивидуального пациента является достижение высокой комплаентности в сочетании с корректным назначением АХТ. Низкая приверженность пациента к проводимому лечению является одной из основных причин неэффективности антихеликобактерной терапии [12, 25]. В исследовании J. Wermeille семидневная тройная АХТ позволяла

Таблица. Актуальные возможности оптимизации АХТ: сравнительный анализ

Метод оптимизации АХТ	Повышение эффективности протокола	Влияние на частоту побочных эффектов	Минусы/ограничения
Пролонгация курса	3–5%	Повышение	Снижение комплаентности. Негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Использование двойных доз ИПП	6–10%	–	Ситуация «off label»
Добавление ВТД четвертым компонентом в схему	15–20%	–	–
Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков	До 13%	Снижение	Ограниченный выбор препаратов с доказанной эффективностью на территории России

добиться эрадикации в 69,6% случаев при высокой приверженности пациентов к проводимой терапии (приняли >85% рекомендованных доз), тогда как у пациентов с низким комплаенсом (приняли ≤85% рекомендованных доз) этот показатель составил лишь 33% [26].

Факторы, влияющие на приверженность пациента к лечению, разнообразны и многогранны. К ним относят информированность и отношение к вопросам лечащего врача, уровень мотивации и информированности пациента, большую длительность и сложность схем АХТ, развитие нежелательных реакций, а также контроль процесса лечения со стороны клинициста [11, 12].

Основным инструментом повышения комплаенса пациента, доступным любому практическому врачу, является простая беседа с подробным обсуждением основных проблем *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, пользы и потенциальных отрицательных сторон АХТ. Дополнительную помощь могут оказать информационные листки и брошюры, а также дневник приема препаратов [25].

Важным моментом является использование лекарственных препаратов с оптимальными дозировками активного вещества, что позволяет уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток или капсул. Примером может служить препарат Флемоксин Солютаб®, имеющий дозировку амоксициллина 1000 мг, обеспечивающую удобство и возможность выбора комфортного способа приема (таблетку можно проглотить, разжевать, растворить). Помимо этого, диспергируемая таблетка Солютаб имеет наиболее высокую степень всасывания амоксициллина (93%) в сравнении с амоксициллином в капсулах или таблетках (75%) [27]. Это уменьшает воздействие препарата на микрофлору толстой кишки и снижает риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ [28].

Оптимизация АХТ

С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для ле-

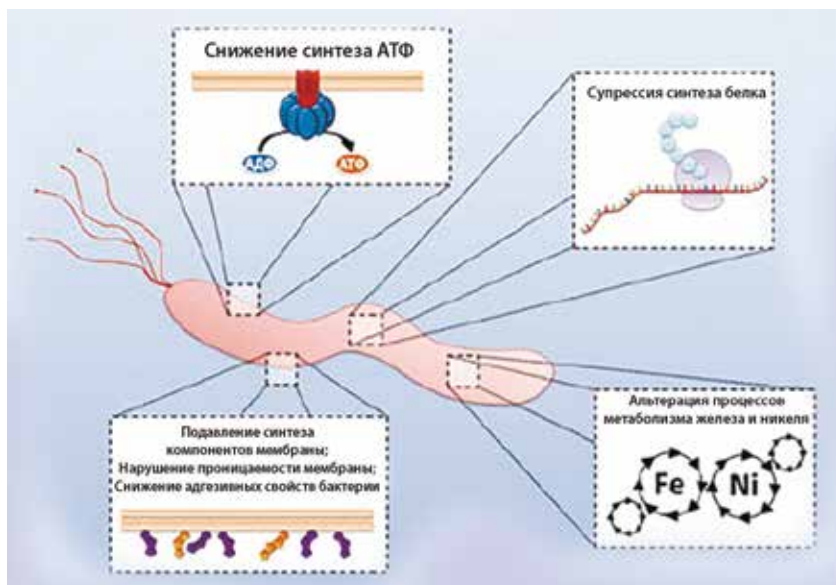


Рисунок 1. Механизмы антихеликобактерного действия ВТД [3, 22, 32–36]

чения инфекции *H. pylori* особую актуальность приобретают аспекты оптимизации существующих схем АХТ [23, 29, 30]. При этом под словом «оптимизация» необходимо понимать не только повышение эффективности АХТ, но и улучшение аспектов безопасности и переносимости протоколов лечения, которые могут в свою очередь влиять на увеличение комплаентности.

В современной клинической практике наиболее доступными методами оптимизации АХТ являются:

- пролонгация протокола АХТ;
- включение висмута трикалия дицитрата (ВТД) в состав схем АХТ;
- применение высоких доз ИПП;
- применение джозамицина в схемах АХТ;
- использование адьювантной терапии с применением пробиотиков.

Пролонгация протокола АХТ

Пролонгация курса АХТ является самым распространенным и изученным способом повышения эффективности лечения [29]. Тем не менее, в эру растущей антибиотикорезистентности актуальность этого способа снижается. Если ранее согласно выводам консенсуса Маастрихт III (2005) пролонгация

курса АХТ с 7 до 10–14 дней повышала уровень эффективности на 9–12%, то в настоящее время этот шаг обеспечивает всего 3–5% преимуществ при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения ИПП и антибактериальными препаратами) [9, 31]. Помимо этого, пролонгация курса АХТ, как правило, увеличивает частоту нежелательных побочных явлений от лечения, оказывая негативное влияние на комплаентность пациента [25].

Включение ВТД в состав схем АХТ

На сегодняшний день можно констатировать, что включение ВТД (Де-Нол) в состав схем АХТ является одним из наиболее эффективных и доступных способов оптимизации лечения инфекции *H. pylori*.

Важно отметить, что ВТД является единственным антихеликобактерным средством, к которому не было отмечено формирования резистентности микроорганизма [7, 22]. Во многом это объясняется многокомпонентным механизмом действия ВТД на *H. pylori*, за счет чего микроорганизм не может модифицировать все эффекторные цели ВТД, а, следовательно, развить устойчивость.

К сегодняшнему дню известно, что ВТД обладает выраженным прямым и опосредованным антихеликобактерным действием за счет целого спектра механизмов, делающих данный препарат одним из средств выбора для проведения АХТ [32, 33]. Так, ВТД нарушает обменные процессы внутри бактерии, в первую очередь за счет альтерации метаболизма железа и никеля [34, 35]. Нарушение обменных процессов приводит к снижению синтеза АТФ, белка и компонентов мембраны *H. pylori* (рис. 1) [3, 32, 34]. Помимо этого, ВТД, преципитируясь на мембране бактерии, приводит к снижению подвижности и адгезивных свойств *H. pylori* [36]. При этом важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на бактерии, находящиеся внутри клеток [33].

Помимо антибактериального эффекта ВТД также обладает свойствами цитопротекции. В частности, благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, ВТД образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [3, 34]. Помимо этого, ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции, за счет стимуляции синтеза простагландинов группы Е, повышения выделения HCO_3^- -мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [3, 32, 33].

Другим доказанным эффектом ВТД является выраженное антиоксидантное действие. Препарат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Данный аспект особенно интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация молекул ДНК – прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани [37].

Стоит отметить, что ВТД рассматривается как перспективное средство для преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам [38]. Так, в контексте антибиотикорезистентности интересны результаты исследования Q. Sun и соавт. (2010), продемонстрировавшие повышение эффективности эрадикации на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину в случае увеличения длительности использования стандартной тройной АХТ с дополнительным включением препарата висмута с 7 до 14 дней [39] (т.н. альтернативная висмут-содержащая квадротерапия). В то же время в недавнем исследовании J.H. Yoon и соавт. (2012) классическая висмут-содержащая квадротерапия не привела к приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней (83,5% и 87,7% соответственно (ИТТ; $p > 0,05$)) [40]. Таким образом, специфическое повышение эффективности лечения, при использовании препаратов висмута, может быть объяснено преодолением резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Недавние работы российских авторов также наглядно демонстрируют, что добавление ВТД повышает эффективность эрадикации на 20%, подчеркивая актуальность данного способа оптимизации АХТ [41, 42].

Другим наглядным примером существенного преимущества включения ВТД в схемы АХТ являются данные из Турции. Почти 30 исследований, проведенных в период с 2001 по 2005 год, продемонстрировали несостоятельность эффективности классической тройной АХТ, не превышающей 65% [43]. В свою очередь недавнее исследование В. Ergil и соавт. (2013) показало существенное увеличение эффективности тройной схемы АХТ при включении ВТД до 90,7% [44].

Таким образом, применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также четвертым компонентом в схемах стандартной тройной АХТ первой линии, в целях оптимизации эффективности эрадикационного

протокола. Эта позиция поддерживается современными российскими рекомендациями (2012–2013 гг.) [45, 46], базисом которых являются результаты исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации на 15–20% при включении ВТД четвертым компонентом в схему стандартной тройной АХТ. Помимо этого, недавний клинический опыт зарубежных коллег демонстрирует нам целесообразность включения ВТД в схемы последовательной терапии [47].

Применение высоких доз ИПП

Концепция назначения ИПП в высоких дозах (удвоенная относительно стандартной в прежнем режиме – дважды в сутки) является еще одним решением проблемы снижающейся эффективности стандартной тройной АХТ первой линии [30, 48, 49]. На настоящий момент целесообразность удвоения доз ИПП подтверждена серьезной доказательной базой. Среди первых доказательных работ в этом направлении нужно вспомнить мета-анализ M. Vallve и соавт. (2002), в котором удалось показать, что использование стандартных доз ИПП дает 6,2% (ИТТ) – 8% (анализ по протоколу) преимуществ в эффективности эрадикации над половинными дозами (для ИПП первых генераций – омепразола, пантопразола, лансопразола и рабепразола) [50]. С момента публикации этой работы применение ИПП в стандартных дозах (омепразол, эзомепразол и рабепразол – 20 мг, лансопризол – 30 мг и пантопризол – 40 мг) 2 раза в сутки стало базой для всех схем АХТ [3, 8, 9, 30]. Подтверждение результатов вышеназванного исследования демонстрировалось и в более поздних работах. Так, по результатам мета-анализа, проведенного A. Villoria и соавт. (2008), двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества над стандартными дозами ИПП (рис. 2) [51].

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации на-

шла свое отражение и в последнем мета-анализе A.G. McNicholl и соавт. (2012), включавшем 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа показала достоверные преимущества более мощных в плане антисекреторного эффекта эзомепразола и рабепразола над ИППП первых генераций в схемах АХТ на 4,7% и 4,1% соответственно (отношение шансов 1,32 (95% ДИ: 1,01–1,73) и 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,42) соответственно) [52].

Таким образом, более выраженное антисекреторное действие двойных доз ИППП определяет значимое повышение эффективности схем АХТ первой линии за счет различных факторов, среди которых наиболее важным можно признать повышение устойчивости кларитромицина и амоксициллина при слабокислых значениях рН [48]. Действительно, согласно экспериментальным данным, добиться 100% эрадикации инфекции *H. pylori* можно только в том случае, если среднесуточный рН в желудке достигает 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше среднего рН в желудке у лиц с неэффективным лечением (5,2 (2,2–6,2), $p=0,0131$). Кроме того, 100% эрадикация возможна только у тех пациентов, у которых отмечался уровень рН в теле желудка выше 4 на протяжении 90% времени и более в течение суток даже в присутствии кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* [53]. Так, в исследовании G. Manes и соавт.

(2005) увеличение дозы омепразола до 80 мг/сут. давало 20% преимущество у лиц с кларитромицин-резистентными штаммами [54].

Происходит ли аналогичный эффект при использовании иных схем, а также растет ли эффективность при утроении и большем увеличении доз ИППП на сегодняшний день остается предметом изучения. Необходимо отметить, что несмотря на рекомендации Маастрихт IV и Российской гастроэнтерологической ассоциации, удвоение доз ИППП в схемах АХТ не отражено в инструкциях к применению ИППП, соответственно, следование подобным рекомендациям трактуется как «off label».

Использование джозамицина в схемах тройной АХТ

Для *H. pylori* характерна перекрестная резистентность ко всем существующим макролидам, тем не менее, применение более передовых представителей этой группы антибактериальных средств может иметь ряд терапевтических преимуществ.

Как известно, в формировании резистентности *H. pylori* к макролидам играют роль не только точечные мутации, изменяющие конформацию 23 S рРНК, но и экспрессия эффлюкс-помп RND-семейства [7, 17, 55]. Последние представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию

(эффлюкс, выброс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым, не давая антибиотику связаться с рибосомой [56]. Джозамицин в отличие от кларитромицина имеет более сложную пространственную и химическую структуру, состоящую из 16-членного лактонного кольца и длинной боковой цепи [57]. Данные структурные особенности снижают эффективность эффлюксных механизмов по отношению к джозамицину. Таким образом, к джозамицину не развивается резистентность, связанная с экспрессией эффлюкс-помп и характерная для других макролидов [58]. Однако этот новый активно изучаемый механизм несет пока лишь теоретические преимущества джозамицина в эрадикации инфекции *H. pylori*, что следует доказать ожидаемыми исследованиями.

Конкурентное ингибирование CYP3A4 при одновременном применении макролидов и других лекарственных средств, метаболизирующихся этим изоферментом, может привести к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий. Джозамицин имеет меньшую аффинность к CYP3A4, ввиду чего риск формирования лекарственных взаимодействий у него меньше, чем у кларитромицина [57, 59].

Важно отметить, что джозамицин характеризуется способностью воздействовать на микроорганизмы, расположенные внутриклеточно.

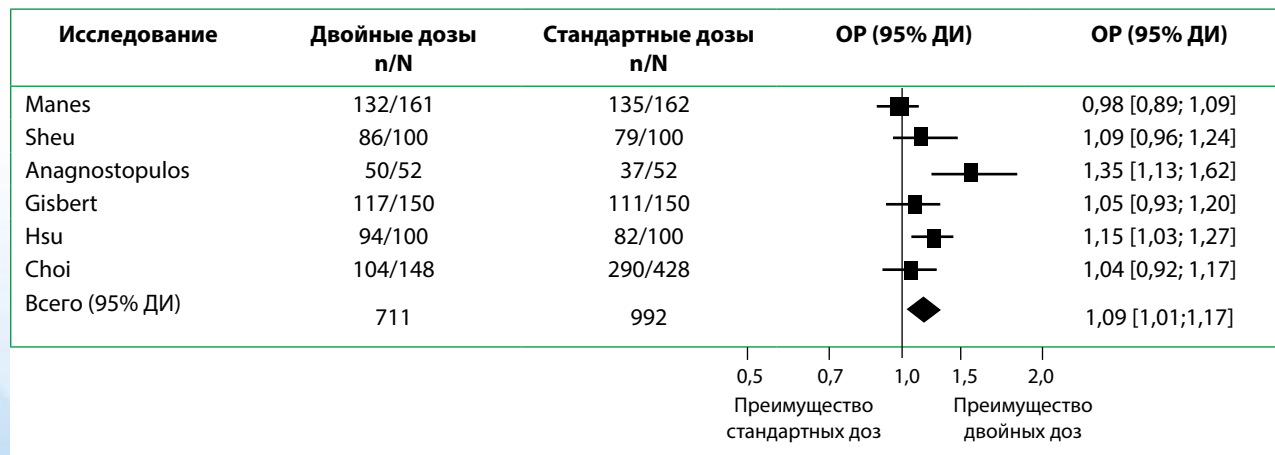


Рисунок 2. Результаты мета-анализа (6 исследований, 1703 пациента), направленного на оценку эффективности АХТ при использовании 7-дневной тройной терапии первой линии: кларитромицин и амоксициллин (5 исследований) и кларитромицин и тинидазол (1 исследование) в сочетании со стандартными и двойными дозами ИППП [51]

точно, однако низкая степень связывания с белками плазмы (~15%) позволяет препарату хорошо распространяться в тканях, что весьма актуально при лечении *H. pylori*. При этом джозамицин более устойчив к кислой среде желудка [57], что также усиливает теоретическую базу его преимуществ.

Положительный клинический опыт отечественных и зарубежных специалистов по применению джозамицина в схемах лечения инфекции *H. pylori* позволяет рассматривать этот препарат как перспективную альтернативу кларитромицину [60–63]. Так, опираясь на открытые исследования и теоретическую базу вышеперечисленных преимуществ, существуют российские рекомендации, регламентирующие использовать джозамицин в схемах первой линии АХТ в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [46].

Использование адьювантной терапии с применением пробиотиков

За последнее десятилетие было опубликовано большое количество работ по использованию пробиотиков в схемах АХТ. Действительно, на настоящий момент адьювантная терапия с включением пробиотиков в стандартные схемы АХТ является многообещающим направлением оптимизации протоколов лечения [23, 29, 64].

В некоторых работах была показана антагонистическая роль

ряда пробиотиков по отношению к *H. pylori* как *in vitro*, так и *in vivo* [65]. К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят [65–67]:

- выработка веществ, ингибирующих процессы метаболизма *H. pylori*;
- подавление адгезивных свойств *H. pylori*;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в т.ч. ингибирование высвобождения интерлейкина ИЛ-8 в ответ на инвазию *H. pylori*.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus spp.*, а также *Bifidobacterium lactis* и *bifidum* [64]. На сегодняшний день сразу несколько мета-анализов (2009, 2010, 2013) демонстрируют, что добавление вышеназванных пробиотических средств в стандартные схемы АХТ увеличивает частоту эрадикации на 13%, а также снижает частоту побочных эффектов, связанных с АХТ, особенно диарею и нарушения вкусового восприятия [68–70]. При этом следует отметить, что большинство исследований, включенных в упомянутые выше мета-анализы, проводились с целью минимизации риска антибиотикоассоциированной диареи путем добавления пробиотиков в схемы. Поскольку механизмы, позволяющие пробиотикам увеличивать эффективность АХТ, до сих пор не извест-

ны, этот эффект может объясняться ростом комплаентности на фоне лечения, минимизирующего риск появления и выраженность кишечной диспепсии. Единственным изученным в схемах эрадикационной терапии контролируемыми исследованиями пробиотиком, доступным на территории России, является препарат, содержащий *Saccharomyces boulardii* [71].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно выделить несколько практических рекомендаций по достижению максимальной эффективности АХТ:

- оптимальная длительность АХТ должна составлять 7–10 дней; пролонгация до 14 дней неадекватна;
- для оптимизации стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин/джозамицин) целесообразно:
- использование двойных доз ИПП или использование более передовых представителей ИПП (повышение эффективности эрадикации на 6–10%);
- добавление ВГД четвертым компонентом в схему (повышение эффективности эрадикации на 15–20%);
- использование адьювантной терапии с применением пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*) с доказанной эффективностью (повышение эффективности эрадикации на 13%). ■

Список литературы

1. Mandeville K.L., Krabshuis J., Ladeb N.G. et al. Gastroenterology in developing countries: issues and advances // World J Gastroenterol. 2009; 15 (23): 2839–2854.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // РЖГГК. 2012; 4: 17–26.
3. Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori*. 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 50.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. 2013; 8: 4–12.
5. Nakajima S., Nishiyama Y., Yamaoka M. et al. Changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years // J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25 (Suppl. 1): S99–S110.
6. Wang A.Y., Peura D.A. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world // Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011; 21 (4): 613–635.
7. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Медицинский совет. 2013; 10: 11–15.
8. Gasparetto M., Pescarin M., Guariso G. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Availabilities // ISRN Gastroenterol. 2012; 2012: 186734.

9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut*. 2007; 56: 772–781.
10. De Francesco V, Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3 (4): 68–73.
11. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии // *Consilium Medicum*. 2013; 8: 5–9.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии // *РЖГГК*. 2013; 6: 62–72.
13. Маев И.В., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А. и др. Генетический полиморфизм интерлейкина-8 у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008; 6: 3–8.
14. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 4: 128–132.
15. Glupczynski Y., Megraud F, Lopez-Brea M. et al. European multicentre survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20: 820–823.
16. Megraud F, Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut*. 2013; 62 (1): 34–42.
17. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication // *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 723183.
18. Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // *Helicobacter*. 2002; 7: 306–309.
19. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2012; 5 (приложение 40): 36.
20. Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Неумоина М.В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2012; 5 (приложение 40): 37.
21. Лазебник Л.Б., Рустамов М.Н. Резистентность к кларитромицину при эрадикации *HP* у больных дуоденальной язвой. Тез. докл. XII съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Классическая и прикладная гастроэнтерология» 1–2 марта 2012 г. М., 20.
22. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов // *Лечащий Врач*. 2014; 2: 34–39.
23. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) // *Вестник практического врача*. 2012; 1: 23–30.
24. Sabate E., ed. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
25. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // *Therap Adv Gastroenterol*. 2009; 2 (5): 273–279.
26. Wermeille J., Cunningham M., Girard L. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? // *Gastroenterol Clin Biol*. 2002; 26 (3): 216–219.
27. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа пенициллинов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. 3-е издание. Смоленск: МАКМАХ. 2007.
28. Богомильский М.Р., Фейгин В.М. Диагностика и эмпирическое лечение острых синуситов у детей // *Лечащий Врач*. 2000; 1: 4–8.
29. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 36–42.
30. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем // *Фарматека*. 2013; 10: 11–17.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut*. 2012; 61 (7): 646–664.
32. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics*. 2012; 4 (3): 239–243.
33. Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2005; 1: 71–75.
34. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48 (6): 1983–1988.
35. Cun S., Li H., Ge R. et al. A histidine-rich and cysteine-rich metal-binding domain at the C terminus of heat shock protein A from *Helicobacter pylori*: implication for nickel homeostasis and bismuth susceptibility // *J Biol Chem*. 2008; 283 (22): 15142–15151.
36. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J Antimicrob Chemother*. 1999; 43 (5): 659–666.
37. Grisham M.B., Jour'dheuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism-implications in DNA damage and mutagenesis // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2000; 14 (Suppl. 1): 3–9.
38. Williamson R., Pipkin G.A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998/Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998. P. 416–425.
39. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2010; 15 (3): 233–238.

40. Yoon J.H., Baik G.H., Kim Y.S. et al. Comparison of the Eradication Rate between 1-nd 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication // Gut Liver. 2012; 6 (4): 434–439.
41. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2012; 8: 92–97.
42. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2012; 5: 99–106.
43. Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Cemil Savas M., Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years // Clin Ther. 2006; 28 (11): 1960–1966.
44. Ergul B., Dogan Z., Sarikaya M., Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study // Helicobacter. 2013; 18 (6): 454–458.
45. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. 2012; 1: 87–89.
46. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение) // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2013; 5: 3–11.
47. Uygun A., Ozel A.M., Sivri B. et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population // Helicobacter. 2012; 17 (6): 486–490.
48. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы – путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии // Лечебное дело. 2012; 1: 36–42.
49. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. 2013; 3: 9–14.
50. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P., Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 (6): 1149–1156.
51. Villoria A., Garcia P., Calvet X., Gisbert J.P., Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28 (7): 868–877.
52. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36 (5): 414–425.
53. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy // Helicobacter. 2007; 12 (4): 317–323.
54. Manes G., Pieramico O., Perri F. et al. Twice daily standard dose of omeprazole achieves the necessary level of acid inhibition for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized controlled trial using standard and double doses of omeprazole in triple therapy // Dig Dis Sci. 2005; 50 (3): 443–448.
55. Hirata K., Suzuki H., Nishizawa T. et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* // J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25 (Suppl. 1): S75–S79.
56. Paulsen I.T. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution // Curr Opin Microbiol. 2003; 6: 446–451.
57. Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? // Antibiotika monitor. 2004; 4: 1–22.
58. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клин. фармакол. и тер. 2005; 4: 66–70.
59. Рачина С.А., Судилова Н.Н. Группа макролидов. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. 3-е издание. Смоленск: МАКМАХ. 2007.
60. Liu W.Z., Xiao S.D., Hu P.J. et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine // Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14 (11): 1519–1522.
61. Маев И.В., Верткин А.Л., Вовк Е.И. и др. Клиническая эффективность сочетанного применения джозамицина и ранитидина в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. 2000; 3: 46–50.
62. Кирика Н.В., Бодрут Н.И., Буторов И.В., Буторов С.И. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер. арх. 2004; 2: 18–22.
63. Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. Pylori* детей. Автореферат дисс. к.м.н. СПб: СПбГПМА, 2008.
64. Kuo C.H., Kuo F.C., Hu H.M. et al. The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012 // Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 168361.
65. Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B. et al. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics // Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45 (11): 3156–3161.
66. Lesbros-Pantoflickova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A.L. // *Helicobacter pylori* and probiotics J Nutr. 2007; 137 (3 Suppl. 2): 812S–8S.
67. Zhou C., Ma F.Z., Deng X.J. et al. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide-activated Toll-like receptor 4 // World J Gastroenterol. 2008; 14 (32): 5090–5095.
68. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Helicobacter. 2009; 14 (5): 97–107.
69. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32 (9): 1069–1079.
70. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-Analysis of the Efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // J Clin Gastroenterol. 2013; 47 (1): 25–32.
71. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике // Consilium Medicum. 2013; 8: 35–38.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №4, апрель 2014 г., стр. 2–8.

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.

Синдром избыточного бактериального роста: взгляд на проблему



Кляритская И.Л., Кривой В.В.
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь

В современной медицине нередко обсуждаемые проблемы находятся на стыке нескольких дисциплин, требуя для своего решения участия нескольких специалистов. Одним из таких обсуждаемых вопросов гастроэнтерологии являются дисбиотические нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), распространенность и клиническая значимость которых возводят это состояние в ранг серьезной общетерапевтической проблемы, рассматриваемой с позиции клиницистов и микробиологов.

Нормальная микрофлора человека (микробиота) – совокупность множества микробиоценозов, занимающих различные экологические ниши (биотопы) на коже и слизистых оболочках всех полостей организма, открытых внешней среде. Общая численность бактерий у взрослого человека составляет 10^{15} клеток, что более чем в 10 раз превышает количество собственных клеток макроорганизма.

Постоянство видового и количественного состава микрофлоры биотопов ЖКТ обеспечивается состоянием иммунной системы слизистых оболочек, кислой желудочной средой, нормальной моторно-эвакуаторной функцией ЖКТ, фагоцитарной активностью макрофагов слизистой оболочки, секрецией IgA, бактериальными колицинами и микроцинами (эндогенными пептидными антибиотиками микробного происхождения), наличием анатомических сфинктеров ЖКТ, постоянного уровня внутрипросветного pH в разных биотопах, бактерицидных веществ, вырабатываемых слизистыми оболочками (лизоцим, лак-

тоферрин и др.).

В ЖКТ человека обитает более 400 видов бактерий – представителей 17 различных семейств. Максимальная плотность микробного обсеменения достигается в толстой кишке, где общая биомасса микробных клеток составляет приблизительно 1,5 кг, что соответствует 10^{11} – 10^{12} КОЕ/мл, и представлена бактероидами, эубактериями, бифидобактериями, пептострептококками, руминококками, клостридиями, лактобактериями. Количество микроорганизмов в верхних отделах кишечника находится в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого. Они представлены бактероидами, лактобактериями, кокками.

Микрофлора всех биотопов ЖКТ выполняет важные метаболические, защитные, антимутогенные и антиканцерогенные функции. Метаболические и антиканцерогенные функции преимущественно реализуются флорой толстой кишки, а в антитоксической, защитной и иммунной функциях, поддержании колонизационной резистентности

и микробного антагонизма по отношению к патогенам участвует микрофлора всех биотопов.

Несмотря на относительно небольшое количество микроорганизмов в проксимальных отделах тонкой кишки, они выполняют важные функции поддержания просветного pH и иммунного статуса слизистой оболочки, продукции витаминов, веществ, обеспечивающих колонизационную резистентность, и обладают мощным ферментативным аппаратом.

В отечественных публикациях устаревший микробиологический термин «дисбактериоз», рассматриваемый ранее как отдельная нозологическая единица, сегодня заменен общепринятым за рубежом термином «дисбиоз кишечника».

При этом последний является не самостоятельной нозологической формой, а только синдромом, возникающим вследствие основного заболевания. Поэтому клинический диагноз «дисбиоз (дисбактериоз) кишечника» неприемлем и в МКБ-10 как отдельная нозология не выделяется.

Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что у отечественных и зарубежных специалистов подходы к определению самого понятия «дисбиоз», а также диагностики и коррекции дисбиотических изменений кардинально отличаются. В странах СНГ под дисбиозом кишечника подразумевают изменения микробной флоры преимущественно толстой кишки, в то время как зарубежные специалисты, рассматривая дисбиотические нарушения, говорят в первую очередь о дисбиозе тонкой кишки, называя его синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), или избыточного микробного обсеменения – bacterial overgrowth syndrome.

Под этим синдромом понимают обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки более 10^5 КОЕ/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенной микробиоты толстой кишки, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂.

На данный момент отсутствуют точные данные о распространенности СИБР, так как его клинические проявления накладываются на симптоматику другой патологии, проявляющейся мальабсорбцией и диареей. Распространенность СИБР среди здоровых лиц молодого и среднего возраста низкая, в то время как среди представителей старшей возрастной группы его удельный вес возрастает (до 14,5–15,6%). Эти уровни, однако, зависят от используемых диагностических методик и сопутствующей патологии.

Распространенность СИБР в различных популяциях пациентов варьирует в широких пределах.

Этиология

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

В литературе последних лет активно обсуждается роль СИБР в появлении симптомов СРК. Многие симптомы СРК неспецифичны (вздутие, абдоминальный дискомфорт,

схваткообразные боли) и могут мимикрировать проявления СИБР, а высокий удельный вес пациентов с СРК, положительно отвечающих на терапию плацебо, не дает возможности точно оценить влияние пробиотиков и противомикробных препаратов. Потенциально СИБР может возникнуть у больных СРК по причине характерных расстройств моторики, стимулирующих его развитие, имеющих у этих больных (нарушение транзита кишечного содержимого).

Метаболические расстройства

При длительно протекающем сахарном диабете развиваются повреждения энтеральной нервной системы и вторичные расстройства моторики тонкой кишки в виде диабетического гастропареза и нейропатии тонкой кишки.

Приблизительно 20–43% случаев хронической диареи у больных сахарным диабетом может быть связано с СИБР, а назначение антибиотиков приводит к значимому улучшению симптоматики в 75–80% случаев (M. Virally-Monod, 1998).

Возрастные особенности

По данным многоцентровых исследований, СИБР у пожилых лиц встречается в 15–30% случаев. Чаще всего причиной его развития является снижение моторики тонкой кишки, обусловленное не возрастными особенностями, а приобретенными состояниями: сахарным диабетом; увеличением приема лекарств по разным причинам, вследствие которого нарушается пропульсивная деятельность; изменениями диеты и нарушениями иммунной функции. СИБР у этих пациентов не всегда манифестируется нарушением абсорбции нутриентов, являясь скрытым состоянием; мальабсорбция в этой популяции развивается при наличии приобретенных расстройств моторики кишечника и/или гипо-ахлоргидрии желудка.

Целиакия

Длительно протекающая целиакия приводит к нарушению моторики кишечника даже на фоне

безглютеновой диеты. Симптомы СИБР сходны с таковыми основного заболевания, а его проявления существенно улучшаются после проведения деконтаминации тонкой кишки антибиотиками.

Дисфункция внутренних органов

При почечной недостаточности нарушения моторики тонкой кишки, обусловленные нейропатией, и развитие СИБР наблюдаются в 45–50% случаев.

У больных циррозом печени различных градаций по Child-Pugh обнаруживаются нарушения мигрирующего моторного комплекса (ММК) и увеличение числа кластерных сокращений мышц тонкой кишки. Это приводит к развитию стаза и обуславливает избыточный рост бактерий у 30–60% пациентов. Острый и хронический панкреатиты также способствуют нарушению функции ММК и вторичному развитию СИБР в тощей кишке в 30–40% случаев. Хроническая алкогольная зависимость является причиной возникновения этого синдрома в 60–90% случаев.

Обструкция или нарушение моторики тонкой кишки

Этот механизм развития СИБР свойствен различной патологии тонкой кишки: болезни Крона, радиационной энтеропатии, туберкулезу, склеродермии, кишечной псевдообструкции, поражению кишки при муковисцидозе, сахарном диабете.

Дуоденальные и еюнальные дивертикулы

Избыточный бактериальный рост при этих состояниях является частым явлением, особенно у пациентов с гипо- или ахлоргидрией.

Синдромы иммунодефицита

Описано развитие СИБР при иммунодефицитных синдромах: лимфолейкозе, дефиците продукции Ig.

Другие состояния

Развитие СИБР при миотонической мышечной дистрофии, фибромиалгии, синдроме хронической

усталости описано в различных источниках, однако патофизиология этого процесса не исследована.

Кислотосупрессивная терапия

Длительное использование ингибиторов протонной помпы является фактором риска развития СИБР, особенно если они применяются у больных с имеющимися нарушениями структуры и моторной функции тонкой кишки.

Патогенез

Контаминация тонкой кишки фекальной микрофлорой вызывает тесно взаимосвязанные местные и системные патологические процессы.

Местно бактериальная флора толстого кишечника, сменив биотоп и став в ряде случаев условно-патогенной, вызывает нарушение барьерной функции и повреждение слизистой оболочки тонкой кишки, воспалительные изменения, инактивацию пищеварительных ферментов, бактериальный гидролиз белков с образованием аммиака и кетонных кислот, окисление жирных, деконъюгацию желчных кислот, образование из углеводов короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), что наряду с сохранением гиперосмолярности химуса снижает всасывание воды и электролитов.

Свободные соли желчных кислот и бактериальные токсины путем активации аденилатциклазы обуславливают секреторный характер диареи, особенно выраженный при антибиотикассоциированной диарее, когда в патологический процесс вовлекаются практически все отделы кишечника. Развивающееся при этом нарушение всасывания белка и жира приводит к снижению массы тела, диарее, стеаторее, образованию оксалатных камней в почках, недостаточности витаминов А, D, Е, К. Повышенное потребление бактериальной флорой витамина В₁₂ может сопровождаться развитием макроцитарной анемии.

При прогрессировании местного воспаления и нарушения проницаемости слизистой оболочки для

бактерий, вирусов и их токсинов избыточный рост бактерий в тонкой кишке приводит к явлениям эндогенной интоксикации. Помимо токсемии, в ряде случаев на фоне глубоких нарушений иммунитета (СПИДа, обширных ожогов, оперативных вмешательств и проч.) может наблюдаться транслокация бактерий в кровь и лимфу с развитием гнойных воспалительных процессов в различных органах и тканях.

Клинические симптомы

Клинически СИБР проявляется той или иной выраженностью секреторной и осмотической диареи, метеоризма и явлений мальабсорбции. Диарея часто характеризуется типичными признаками тонкокишечного нарушения пищеварения и всасывания (стеаторея и полифекалия). Одновременно наблюдаются повышенное газообразование и нарушение рассасывания газов, возникающие вследствие воспаления и нарушения микроциркуляции, что приводит к появлению выраженного метеоризма, провоцируемого приемом пищи. Метеоризм может вызывать и дистензионный болевой синдром (ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области, уменьшающаяся после отхождения газов или дефекации).

Синдром мальабсорбции в большинстве случаев развивается после определенного периода (например, при формировании анастомоза бок в бок – в среднем через 4–5 лет).

Клиническая картина дополняется симптомами хронического эндотоксикоза, вплоть до появления в ряде случаев токсических синдромов – гемолитического, уремического, нейротоксикоза, полиорганной недостаточности. На начальных стадиях хроническая эндогенная интоксикация длительно протекает латентно или с маловыраженными симптомами, влияя на работоспособность, вызывая астенизацию больных, снижение иммунитета. Пациенты в этот период часто предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, внимания, нарушение сна, головные боли.

Классификация

Четкой классификации СИБР на сегодня не разработано. Существующее подразделение СИБР по степени выраженности в зависимости от характера и обсемененности фекальной микрофлорой тонкой кишки (I степень – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры (>10⁵–10⁶ КОЕ/г); II – увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появлении анаэробных бактерий (>10⁶–10⁷ КОЕ/г); III – преобладание анаэробной флоры – обсемененность на уровне ≥10⁹ КОЕ/г) требует обязательного получения аспирата тонкой кишки с последующей оценкой состава микрофлоры, что затруднительно в рутинной практике.

Диагностика

Предположительный диагноз СИБР устанавливают на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание, антибиотикотерапия), клинической картины; с помощью инструментальных методов (рентгенологического, эндоскопического исследования, УЗИ и др.) подтверждают наличие нарушений, способствующих развитию СИБР.

Золотым стандартом верификации данной патологии является аспирация кишечного содержимого из проксимальных отделов тонкого кишечника с последующей микроскопией с оценкой количества микробных тел в 1 мл жидкости. В связи с инвазивностью данной процедуры, возможностью контаминации аспирата микрофлорой ротовой полости, пищевода при введении зонда, трудностью последующего получения культур микроорганизмов в микроаэрофильных условиях для последующей оценки видового состава флоры были разработаны неинвазивные методики, позволяющие косвенно – по продуктам жизнедеятельности микроорганизмов – судить о наличии СИБР. С этой целью используются приборы, оснащенные датчиками, которые регистрируют в выдыхаемом воздухе повышение уровня метана или водорода при применении в качестве реактива глюкозы или

лактозы. При наличии СИБР реактивы, используемые для данных тестов, активно расщепляются бактериальной флорой с выделением большого количества метана и водорода, всасывающихся в микроциркуляторном русле кишечной стенки и выдыхаемых с воздухом, отражая повышение числа бактерий в тонкой кишке.

О наличии СИБР можно судить по содержанию летучих КЖК, а также уксусной, пропионовой, валериановой, масляной, капроновой, неконъюгированных желчных кислот в аспирате из тощей кишки.

Посев кала не является информативным в выявлении избыточного бактериального роста и дисбиотических нарушений кишечника, так как сама процедура этого исследования не позволяет получить материал, отражающий состав пристеночной микрофлоры в тонкой и толстой кишке. Исследование кала в первую очередь необходимо для исключения инфекционной патологии, глистной инвазии.

Лечение

Лечение пациентов с СИБР заключается в устранении избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, восстановлении микробиотоза кишечника, нормализации кишечного пищеварения. Кроме того, параллельно проводится симптоматическая терапия с целью ликвидации или уменьшения выраженности основных симптомов заболевания. Во многих случаях на первый план выступает лечение, направленное на устранение основной причины заболевания (нарушений двигательной функции ЖКТ, ликвидации свищевых сообщений, коррекции недостаточности функции илеоцекального клапана).

При минимальной симптоматике, а также при наличии рефрактерности к антибиотикам или непереносимости последних возможна монотерапия пробиотиками на фоне соответствующей диеты.

Диетические требования у больных с данной патологией заключаются в использовании продуктов естественного происхождения, ока-

зывающих при систематическом применении биокорректирующее действие. Показано ограничение потребления легкоусвояемых углеводов и исключение из рациона молока (особенно пресного). Основными элементами такого лечебного питания являются продукты, содержащие пищевые волокна (пищевые отруби и проч.), бифидобактерии (бифидосодержащие кефир, йогурт), олигосахариды растений, молочных продуктов и синтетического происхождения (лактоза). Особую патогенетическую роль в питании больных с СИБР играют пищевые волокна, которые не только являются хорошим пищевым субстратом для сахаролитических анаэробов, способствующим поддержанию их количества на нормальном уровне, но и усиливают моторику кишечника, корректируя основной патологический механизм развития СИБР. При отсутствии противопоказаний целесообразно употребление овощей, фруктов, ягод и пряностей, обладающих бактерицидным действием (редька, редис, лук, чеснок, хрен, морковь, малина, клубника, земляника, черника, абрикосы, яблоки, черноплодная рябина, гранат, гвоздика, корица, лавровый лист).

При наличии СИБР возникает необходимость проведения селективной микробной деконтаминации кишечника – санации препаратами, селективно подавляющими рост чужеродной флоры и не влияющими на нормальную микрофлору кишечника. С целью деконтаминации применяют антибактериальные средства, пробиотики (непатогенные грибы, споросодержащие препараты на основе факультативной флоры) и микробные метаболиты.

Антибиотики, используемые для деконтаминации тонкой кишки и устранения СИБР, характеризуются минимальной абсорбцией из кишечника, могут создавать высокую внутриполостную концентрацию, обладают селективностью к чужеродной флоре, имеют широкий спектр противомикробного действия, включая аэробов и анаэробов. Хорошие результаты получены при использовании неабсорбируемого рифак-

симины, защищенного амоксициллина, метронидазола, тетрациклина, ципрофлоксацина. В большинстве случаев требуются повторные курсы продолжительностью от 7 до 14 дней.

Роль пробиотиков в терапии СИБР

Не менее важным и зачастую основным направлением лечения является создание условий, благоприятных для восстановления нормальной микрофлоры, с использованием пробиотических препаратов. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев применение пробиотиков при СИБР сопровождается выраженным положительным клиническим и микробиологическим эффектом, хотя имеющиеся литературные данные не позволяют рекомендовать их назначение при СИБР в качестве монотерапии. Пробиотические средства быстро купируют диарею и явления эндотоксикоза, улучшают нутритивный статус, предотвращают транслокацию бактерий. Указанные клинические эффекты напрямую связаны с нормализующим влиянием этих препаратов на микробиоту биотопа. Важно подчеркнуть, что микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, характеризуются отсутствием патогенных свойств.

Большинство пробиотических препаратов представлены бактериями основной и сопутствующей микробной популяции кишечника, обладающими сахаролитическими свойствами и способностью синтезировать КЖК, улучшающие трофику эпителия, регулирующие его пролиферацию и дифференциацию, а также снижающие его проницаемость.

Бактерии, включаемые в состав пробиотиков, также стимулируют макрофагальную активность, синтез IgA; способны снижать продукцию воспалительных медиаторов (TNF α , ИЛ-4) и проявлять антиоксидантное действие (связывание Fe²⁺, Cu²⁺). В таблице 1 представлены основные микроорганизмы, включаемые в пробиотические препараты.

В связи с тем что компоненты пробиотических препаратов не попадают в кровь, описания фармакокинетики этих средств на современном уровне знаний не существует. Одной из важных характеристик пробиотиков считается степень адгезии содержа-

щихся в препарате бактерий к эпителию, которая оценивается в специальных исследованиях с мечеными изотопами микроорганизмами. Однако, по всей видимости, адгезивность не в полной мере отражает силу лечебного воздействия, так как многие препараты

оказывают эффект, транзиторно проходя по ЖКТ.

Одним из относительно новых направлений в терапии СИБР является применение микроорганизмов, относящихся к роду бацилл и непатогенных грибов, в частности *Bacillus clausii* (*B. clausii*), представля-

Таблица 1. Основные компоненты пробиотических препаратов

Род	Микроорганизмы	Особенности
Род <i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. cellobiosus</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. GG</i> (<i>L. rhamnosus</i> или <i>L. casei rhamnosus</i>), <i>L. gasseri</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> . <i>Lactobacillus</i> : <i>L. plantarum</i> 299v, <i>L. plantarum</i> ST31, <i>L. reuteri</i> , <i>L. johnsonii</i> LA1, <i>L. acidophilus</i> BG2FO4, <i>L. acidophilus</i> INT-9, <i>L. acidophilus</i> NCFB 1748, <i>L. acidophilus</i> NCFM, <i>L. acidophilus</i> DDS-1, <i>L. acidophilus</i> SBT-2062, <i>L. casei shirota</i> , <i>L. delbrueckii</i> подвиды <i>delbrueckii</i> , <i>L. delbrueckii</i> подвиды <i>bulgaricus</i> type 2038, <i>L. salivarius</i> UCC 118, <i>L. paracasei</i> подвид <i>paracasei</i> F19	Преимущественная флора тонкого кишечника, факультативные грамположительные анаэробы. По характеру метаболизма – сахаролитические. <i>In vitro</i> обладают выраженным антагонизмом по отношению к условно-патогенной флоре и иммуногенностью, высокой способностью к синтезу витаминов, поддерживающих трофику эпителия. Повышают секрецию IgA. У некоторых специально выведенных штаммов отмечается резистентность к широкому спектру антибиотиков (<i>L. Plantarum</i> 8RA3, <i>L. Fermentum</i> 90T4C, <i>L. Fermentum</i> BL96, <i>L. acidophilus</i>). Снижают продукцию ИЛ-4 (<i>L. rhamnosus</i>)
<i>Bifidumbacterium</i>	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. thermophilum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. lactis</i> . <i>B. breve</i> штамм Yakult, <i>B. breve</i> RO70, <i>B. lactis</i> Bb12, <i>B. longum</i> RO23, <i>B. bifidum</i> RO71, <i>B. infantis</i> RO33, <i>B. longum</i> BB536, <i>B. longum</i> SBT-2928	Преимущественная флора толстой кишки, грамположительные анаэробы. По характеру метаболизма – сахаролитические. <i>In vitro</i> обладают выраженным антагонизмом по отношению к условно-патогенной флоре, иммуногенностью, высокой способностью к синтезу витаминов
Род <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> : <i>E. coli</i> 1917 Nissle, <i>E. coli</i> M-17	Локализация – толстая кишка. Факультативные анаэробы. По характеру метаболизма – протеолитические. Обладают выраженным антагонизмом по отношению к <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i>
Род <i>Streptococcus</i>	<i>S. faecium</i> , <i>S. thermophilus</i>	<i>S. faecium</i> (нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D). Сохраняет жизнеспособность в желчи. Обладает высокой ферментативной активностью, выраженным антагонизмом по отношению к условно-патогенным микроорганизмам (вырабатывает энтероцины) и высокой устойчивостью к антибиотикам
Род <i>Bacillus</i>	<i>B. clausii</i> (штаммы OC, NR, T и SIN), <i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. toyoi</i> , <i>B. lichemiformis</i> , <i>B. mesentericus</i> , <i>B. polymyxa</i>	Факультативные анаэробы. Обладают высокой способностью к протеолизу и фибринолизу, выраженным антагонизмом по отношению к <i>Candida</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Proteus</i> ; полирезистентностью к антибактериальным препаратам; иммуномодулирующими свойствами
Род <i>Saccharomyces</i> (дрожжевые грибы)	<i>S. boulardii</i> (<i>S. cerevisiae</i> Hansen CBS 5296)	Не колонизируют ЖКТ. Обладают генетической устойчивостью к антибиотикам. Способны разрушать энтеротоксины (в частности, токсины А и В <i>Clostridium difficile</i>) и блокировать рецепторы к ним. <i>S. boulardii</i> обладают антисекреторным и иммуностимулирующим действием (повышают продукцию IgA)

ющих собой факультативную флору ЖКТ с широким спектром резистентности к антибактериальным препаратам.

Род *Bacillus*, насчитывающий 77 видов, объединяет обширную группу строго аэробных и факультативно анаэробных грамположительных хемоорганотрофных микроорганизмов палочковидной формы, образующих термоустойчивые эндоспоры. Типовой вид – *B. subtilis* (Ehremberg) Cohn 1872, 174. Примечательно, что *B. subtilis* и *B. cereus* стали известны как микроорганизмы, с помощью которых создавали анаэробные условия роста.

Род *Bacillus* обычно связан с почвой, но его представители также выделяются из воды, пыли и воздуха. Терморезистентные споры бацилл не погибают в процессе обезвоживания и могут попадать в готовые продукты. Представители *Bacillus* отличаются высоким и разнообразным спектром биологической активности. Часто обладая явным антагонизмом к патогенным микроорганизмам, они продуцируют целый ряд ферментов, лизирующих крахмал, пектины, целлюлозу, жиры, белки; производят различные аминокислоты и антибиотики. На Востоке вошло в традицию использование бацилл при ферментации некоторых продуктов питания. В отношении ЖКТ человека виды *Bacillus* являются аллохтонными микроорганизмами.

Представители *Bacillus* в норме не колонизируют ЖКТ человека и не являются его обитателями, что позволило создать более двух десятков пробиотических препаратов на основе таких видов, как *coagulans*, *subtilis*, *clausii*, *cereus*, *toyoi*, *lichemiformis*, *mesentericus*, *polymyxa* и др., обладающих биоэнтросептическими свойствами.

Исследования *B. clausii* (штаммов OC, NR, T и SIN), входящих в состав препарата Энтерожермина (sanofi-aventis, Франция), продемонстрировали устойчивость спор, входящих в состав препарата, к воздействию желудочного сока, желчи, высоких температур, а также быструю – через 2 ч. – трансформацию спор при

Таблица 2. Спектр антибиотикорезистентности *B. clausii* в составе препарата Энтерожермина

Группа антибиотиков	Количество штаммов в препарате, резистентных к данному антибиотику
Пенициллины	4/4
Цефалоспорины	4/4
Аминогликозиды	1/4(SIN)
Макролиды	4/4
Тетрациклины	1/4(N)
Хлорамфеникол	4/4
Рифампицин	1/4(NR)

поступлении в кишечник в метаболически активные вегетативные формы.

При контакте с эпителиальными клетками тонкого кишечника споры *B. clausii*, обладая высокой степенью конкурентной адгезии к специфическим локусам на поверхности энтероцитов, предотвращают колонизацию патогенных микроорганизмов с последующим высвобождением на слизистую оболочку кишечника протеолитических ферментов (в частности, каталазы) и дипиколиновой кислоты.

B. clausii характеризуется выраженным антагонизмом по отношению к патогенным бактериям, синтезируя дипиколиновую кислоту, ингибирующую *in vitro* рост большинства патогенных и условно-патогенных бактерий (в частности, *S. aureus*, *C. difficile*, *E. faecium*); не оказывая влияния на нормальную микрофлору кишечника, улучшает процессы пищеварения, продукцию ферментов, аминокислот и витаминов, а также активирует иммунную защиту организма посредством специфической стимуляции выработки sIgA и неспецифического усиления продукции интерферона у животных. При применении *B. clausii* у детей с аллергическими заболеваниями отмечается достоверное снижение уровня ИЛ-4, повышение уровня интерферона, ИЛ-12, трансформирующего фактора роста и ИЛ-10.

Утилизируя кислород в верхних отделах тонкой кишки, *B. clausii* создают благоприятные условия для

роста и развития нормальной сахаролитической анаэробной флоры.

Штаммам *B. clausii* было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам посредством включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, который позволяет им сохранять пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами (табл. 2). Кроме уже указанных антибиотиков, штаммы *B. clausii* обладают резистентностью к тиамфениколу, линкомицину, изониазиду, циклосерину, налидиксовой и пемидиновой кислотам.

В ходе лабораторных исследований штамма *B. clausii* SIN не было зарегистрировано транслокации гена антибиотикорезистентности представителями нормальной кишечной микрофлоры. В настоящее время считается, что риск переноса этого гена от штаммов *B. clausii* к другим микроорганизмам является минимальным.

По окончании курса приема препарата, учитывая транзитное нахождение микроорганизмов в ЖКТ, *B. clausii* обнаруживаются в организме человека на протяжении не более чем 1 мес.

Вышеперечисленные свойства позволяют применять пробиотик Энтерожермина для лечения СИБР у пациентов на фоне проводимой антибактериальной деконтаминации кишечника, повышая эффективность терапии и снижая частоту побочных эффектов антибактериальной терапии. ■

Энтерожермина®

здоровый животик
спокойный сон



для лечения
и профилактики
дисбиоза

SANOFI 



* детям с грудного возраста

Энтерожермина®

для лечения и профилактики дисбиоза

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Споры *Bacillus clausii* – устойчивых к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам - 2 миллиарда.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- комплексная терапия для восстановления кишечной микрофлоры при её изменении в результате проведения антибактериальной терапии;
- комплексная терапия при острой диарее из-за бактериальной или вирусной желудочно-кишечной инфекции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Детям (включая грудной возраст): 1-2 флакона в день;
Взрослым: 2-3 флакона в день.

Продолжительность применения препарата при острой диарее 3-5 дней. При лечении и профилактике нарушений микробной флоры кишечника и последующей диареи принимают во время антибиотикотерапии, а также после лечения как минимум 1 неделю.

Для приема внутрь

Не вводить инъекционно



ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности (сыпь и крапивница).

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Приём данного лекарственного препарата НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации. Препарат НЕ ВЛИЯЕТ на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами.
Необходимо встряхнуть флакон перед применением.

Условия отпуска: БЕЗ РЕЦЕПТА.

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**

Адрес производителя:
ТОО «Санofi-авентис Казахcтан»
Республика Казахcтан, 050013,
г. Алматы, ул. Фурманова 187 «Б»
телефон: 8-727-244-50-96
факс: 8-727-258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com

SANOFI 

Заключение №117 от 28.08.2015 до 03.03.2019
Номер, дата и дата истечения регистрации:
РК-ЛС-5NWO20383 от 03.03.2014 г., Поден до 03.03.2019 г.



Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика



Минушкин О.Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, г. Москва

Функциональные заболевания желчных путей – это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря (ЖП), желчных протоков и сфинктеров.

Согласно последней международной классификации вместо термина «функциональные заболевания билиарного тракта» (Римский консенсус, 1999 г.) был принят термин «функциональные расстройства билиарного тракта». При этом независимо от этиологии их принято подразделять на два типа: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. И, наконец, третий важный аспект этой проблемы заключается в том, что принятая Международная классификация болезней (МКБ-10), которой мы пользуемся в настоящее время, выделяет под рубрикой К.82.8 «дискинезию желчного пузыря и пузырного протока», а под рубрикой К.83.4 – «спазм сфинктера Одди». Таким образом, и в статистических сводках и других медицинских документах за какой-то отрезок времени, мы можем встретить представленные терминологические обозначения.

Современная анатомо-морфологическая структура билиарного тракта представлена на рис. 1. Анатомические элементы

сфинктера Одди представлены на рис. 2.

Мускулатура сфинктера Одди не зависит от мускулатуры двенадцатиперстной кишки. Он состоит из (см. рис. 2):

- собственного сфинктера большого дуоденального сосочка (сфинктера Вестфаля), который обеспечивает разобщение протоков от двенадцатиперстной кишки;
- собственного сфинктера ОЖП;
- сфинктера панкреатического протока.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в организме здорового человека совершается 2–6 раз в сутки в зависимости от режима питания. Поскольку ферментные системы печени подвергают вторичные желчные кислоты превращениям, то наличие последних в желчи в определенной степени характеризует функциональное состояние печеночных клеток. Определение концентрации желчных кислот в сыворотке крови имеет большое значение для ранней и специфич-

еской оценки функционального состояния печени.

Функции различных составляющих билиарной системы:

- желчный пузырь:
- концентрация и депонирование желчи,
- эвакуация желчи в ответ на стимуляцию холецистокинином,
- поддержание гидростатического давления в желчных путях (движение желчи по желчным путям осуществляется преимущественно «градиентом давления»);
- сфинктер Люткенса функционирует постоянно, открываясь для выхода желчи в ЖП. Этот механизм «срабатывает» при функциональной полноценности сфинктера Одди (СО);
- образование желчи в печени процесс постоянный, а в кишечник она поступает лишь в процессе пищеварения (все остальное время депонируется в ЖП);
- желчные пути всегда заполнены желчью, а движение по ним осуществляется за счет

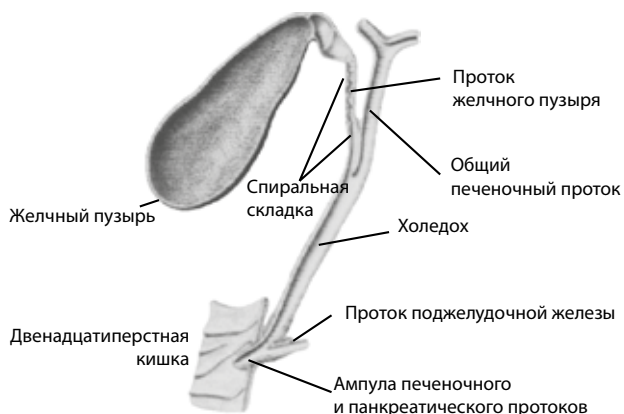


Рисунок 1. Билиарный тракт

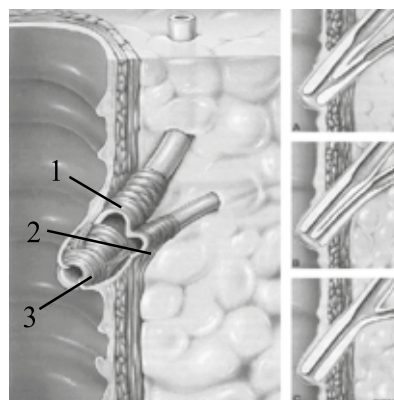


Рисунок 2. Анатомические элементы сфинктера Одди

градиента давления на всех уровнях;

- в зоне сфинктера Одди фиксируется два типа «моторной активности»: базальное давление (ответственное за регуляцию оттока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку) и периодическая сократительная активность, которая срабатывает в зависимости от давления в дуоденум;
- при отсутствии ЖП регулирующим движением желчи фактором является давление в ОЖП. От этого зависят и сброс желчи, и ее секреция печенью: (снижение давления в дуоденум ведет к сбросу желчи из ОЖП в дуоденум и ускорению секреции желчи печенью; повышение давления в дуоденум ведет к замедлению сброса, повышению давления в ОЖП и замедлению секреции желчи печенью).

Таким образом, нарушение синхронности в работе ЖП и сфинктерного аппарата лежит в основе функциональных расстройств билиарного тракта и формирует клиническую симптоматику.

Регуляция двигательной активности билиарной системы.

В регуляции участвуют:

- вегетативная нервная система (симпатический и парасимпатический отделы);
- эндокринная система (гастроинтестинальные гормоны: холецистокинин, глюкагон,

секретин, метилин, гистамин, вазоактивный пептид, гастрин);

- опиоидная система (истинные механизмы ее участия в системе регуляции изучены недостаточно, но реализующий компонент ее участия в системе регуляции осуществляется через периферические рецепторы: μ (мю), δ (дельта), κ (каппа), при этом через μ - и δ -рецепторы происходит стимуляция, а через κ – замедление моторики.

Все три системы, участвующие в регуляции моторики вообще и билиарной в частности, дублируют друг друга, и это важно, так как регуляция осуществляется в целях сохранения гомеостаза (конкретной системы и организма в целом). Основным принципом регуляции является саморегуляция (местная и общая). Нарушение синхронности в работе ЖП и сфинктерного аппарата лежит в основе функциональных расстройств билиарного тракта.

В настоящее время различают первичные и вторичные дисфункциональные расстройства. Первичные составляют 10–15% всех функциональных расстройств. Если говорить о желчном пузыре, то снижение сократительной способности может быть связано как с уменьшением мышечной массы, так и со снижением чувствительности рецепторов к нейрогуморальной стимуляции. Вторичные дис-

функциональные расстройства связаны с патологией как билиарно-печеночной системы, так и другой патологией, так или иначе связанной с функционированием билиарного тракта.

Настоящая классификация дисфункциональных расстройств билиарного тракта производится:

По локализации:

- А) дисфункция желчного пузыря;
- Б) дисфункция сфинктера Одди.

По этиологии:

- А) первичные;
- Б) вторичные.

По функциональному состоянию:

- А) гиперфункциональные;
- Б) гиподисфункциональные.

Если говорить о сфинктере Одди, то предлагают выделить 4 типа расстройств, в основе которых лежат боли «билиарного типа». Это приступ боли в правом подреберье или эпигастриальной области с иррадиацией в спину и/или правую подлопаточную область, который провоцируется едой или будит ночью, в сочетании с некоторыми признаками.

Билиарная дисфункция сфинктера Одди 1 типа.

Приступ боли билиарного типа в сочетании с тремя следующими признаками:

- А) подъем АСТ и/или ЩФ в два и более раз при двукратном исследовании;
- Б) замедленное выведения контрастного вещества при ЭРПХГ (более 45 минут);

В) расширение общего желчного протока более 12 мм.

Билиарная дисфункция сфинктера Одди 2 типа.

Приступ болей «билиарного» типа в сочетании с одним или двумя следующими признаками:

А) подъем АСТ и/или ЩФ в два и более раз при двукратном исследовании;

Б) замедленное выведения контрастного вещества при ЭРПХГ (более 45 минут);

В) расширение общего желчного протока более 12 мм.

Билиарная дисфункция сфинктера Одди 3 типа.

Панкреатический тип дисфункции сфинктера Одди.

В клинико-лабораторных проявлениях этот тип может быть представлен классическим панкреатитом с типичными болями, повышением уровня амилазы и липазы, что может привести к диагнозу рецидивирующего идиопатического панкреатита.

Сложность использования объективных критериев диагностики типов дисфункциональных расстройств (отсутствие возможности проведения панкреатохолангиографии и тяжелые осложнения ее) привели к тому, что рекомендации Рим-3, сохранив типы этих расстройств, рекомендовали использовать более «щадящие» и неопасные методы диагностики.

Так, современные ультразвуковые аппараты при динамической холеграфии после приема холекинетика позволяют выделить 3 периода моторики желчного пузыря:

- период от введения стимулятора до начала сокращения;
- период опорожнения ЖП;
- период заполнения желчных путей.

Большинство исследователей считает: если исходный объем ЖП к 30–40 минутам исследования уменьшается на 1/3–1/2 от первоначального и коэффициент опорожнения составляет

50–70% от исходного, то желчный пузырь имеет нормальные показатели.

Коэффициент опорожнения вычисляется по формуле: $KO = (V_n - V_m) / V_n \times 100\%$.

Для оценки моторной функции ЖП используют пробы с различными желчегонными «завтраками» (сорбит 20 г на 100 мл воды; внутривенное введение холецистокинина 20 мг на 1 кг массы тела; бутерброд – хлеб и 10 г сливочного масла или 100 мл 10% сливок; два яичных желтка или 50 мл растительного масла и др.).

О функциях СО судят по косвенным признакам:

- увеличение длительности латентного периода (более 10 мин. после приема сорбита);
- увеличение диаметра ОЖП более чем на 1 мм;
- прекращение опорожнения ЖП через 10–15 минут в сочетании с увеличением диаметра холедоха.

Эти три показателя свидетельствуют о гипертонусе СО. О состоянии СО у больных после холецистэктомии можно судить на основании УЗИ с пищевой нагрузкой (предложено нами в 2000 г.). Исследование заключается в следующем:

- осуществляется поиск и определение диаметра общего желчного протока натощак;
- затем больному дается «пищевой завтрак» (20 г сливочного масла, сыр, сладкий чай – 6,5 г сахара, кусок белого хлеба);
- через 30 минут после «завтрака» осуществляется поиск и определение диаметра ОЖП.

Трактовка результатов:

После «завтрака» фиксируется расширение ОЖП, что свидетельствует о спазме, либо о стенозе СО.

После «завтрака» фиксируется уменьшение диаметра ОЖП,

что свидетельствует о нормальной сократительной функции СО.

После «завтрака» фиксируется отсутствие колебаний диаметра ОЖП, что может свидетельствовать либо о гипотонии СО, либо о «зиянии» СО в связи со спаечным процессом.

Повторное исследование проводится через 1 час после «завтрака» и фиксируется либо дальнейшее расширение ОЖП, либо отсутствие динамики, либо сокращение исходного диаметра ОЖП.

Результаты этого исследования позволяют убедиться либо в нормальной работе СО, либо в его функциональных расстройствах, либо предположить органический стеноз и провести уточняющее исследование с контрастированием протоковой системы.

Изучение состояния ЖП и желчных протоков с помощью УЗИ позволяет в большинстве случаев определить характер функциональных расстройств. Важно, что это исследование не несет каких-либо лучевых нагрузок, не является инвазивным и может быть легко воспроизведено повторно, что позволяет использовать его для оценки эффективности лечения. На основании этого исследования можно отобрать больных с подозрением на органическую патологию и провести уточняющее исследование (восходящую панкреатохолангиографию, эндоскопическое ультразвуковое исследование и манометрию сфинктера Одди).

Нельзя забывать также и об этапном хроматическом дуоденальном зондировании (Максимов В.А. и соавт., 1998) [16].

Предложенный комплекс исследований позволяет установить характер и тип функционального расстройства БС, определить группу больных, которые нуждаются в уточняющем исследовании (ЭРПХГ, мономе-

трии), определить необходимость и характер хирургического пособия.

Больные с исключенной органической и вторичной патологией БС подлежат лечению либо у гастроэнтеролога, либо у врача общей практики.

Лечение дисфункций БС следует проводить на фоне назначения диеты с низким содержанием жира и достаточным количеством пищевых волокон растительного происхождения (овощи, фрукты), причем желателен в термически обработанном виде (печеные, тушеные, вареные). Особенности диетотерапии зависят от типа дисфункций. Так, при гиперкинетическом типе дисфункции должны быть резко ограничены продукты, стимулирующие сокращение желчного пузыря (животные жиры, растительные масла, наваристые мясные, рыбные и грибные бульоны). При гипотонии ЖП больные обычно хорошо переносят бульоны, сливки, сметану, растительные масла, яйца всмятку. Для предотвращения запоров рекомендуются морковь, тыква, кабачки, зелень, арбуз, дыня, чернослив, курага, апельсины, груши, мед. Это важно еще и потому, что при снижении внутрикишечного

давления уменьшается градиент давления на выходе из ОЖП.

Медикаментозная терапия должна быть направлена, в первую очередь, на снятие спазма гладкой мускулатуры. Спазмолитическим эффектом обладают препараты нескольких групп:

- нитраты (нитроглицерин, нитросорбит);
- антихолинергические средства (метацин, платифиллин, гиосцин и др.);
- блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дицетел и др.);
- миотропные спазмолитики (папаверин, мебеверин, гемихромон и др.);
- препараты, влияющие на опиатные рецепторы (тримебутин и др.).

Для того чтобы выбрать максимально эффективный препарат, мы предложили свести их в таблицу с определением зоны действия препарата (см. табл. 1).

Так, антихолинергические средства имеют зависимость миорелаксации от тонуса парасимпатической нервной системы, и в связи с этим их эффект индивидуален. Зона распространения эффекта широка, и он сопровождается широким спектром «нежелательных» проявлений (сухость во

рту, затруднение мочеиспускания, нарушение зрения), что очень ограничивает их применение.

Нитраты обладают выраженным кардиоваскулярным эффектом и быстрым развитием толерантности. В связи с этим они непригодны для продолжительного лечения.

Блокаторы кальциевых каналов: неселективные имеют преимущественное влияние на сердечно-сосудистую систему, а селективные действуют преимущественно на толстую кишку с мало прогнозируемым воздействием на билиарную систему.

Миотропные спазмолитики (большая часть их) влияют на разные отделы пищеварительной трубки и имеют сосудистый эффект, не всегда нужный для работы с расстройством билиарной системы.

Тримебутин влияет на желудок, кишечник и желчные пути, то есть наряду с желчелюющим эффектом имеется значительная зона распространения, не всегда используемая в лечении билиарной дисфункции.

Из группы миотропных спазмолитиков (см. табл. 1) только гимекромон (одестон) обладает селективным эффектом действия –

Таблица 1. Зоны распространения спазмолитического эффекта и выбор препарата

Зоны действия	Но-шпа	Папаверин	Бускопан	Мебеверин	Дицетел	Спазмомен	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	++	-	+	+	-	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	-	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-
Матка	++	+	-	-	-	-	-	-
Сосуды	+	++	-	-	-	-	-	-

Таблица 2. Состояние желчного пузыря по данным УЗИ

Состояние желчного пузыря	ХБХ (n=30)		ХКХ и ЖКБ (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипотония	20	7	15	10
Нормотония	10	23	15	20
Негомогенность полости	20	5	20	10

СО желчного пузыря на всем протяжении: расслабляет гладкую мускулатуру ЖП и общего желчного протока, снижает внутрипросветное давление, на уровне СО – снижает базальное давление, пролонгирует время открытия сфинктера Одди, тем самым увеличивая пассаж желчи по желчегонным путям. Он обладает желчегонным эффектом, не провоцируя «желчные колики» [1–10].

Результаты собственных исследований [11–18]

Наши исследования были посвящены изучению влияния одестона на билиарную дисфункцию (преимущественно вторичную) у 90 больных (27 мужчин, 63 женщины, возраст от 27 до 84 лет, средний возраст 53,6 года).

30 больных страдали хроническим бескаменным холециститом с гипотонической дисфункцией ЖП и гипертонической дисфункцией сфинктера Одди.

30 больных страдали желчнокаменной болезнью и хроническим калькулезным холециститом без приступов «желчной колики», но с болями в эпигастрии и правом подреберье.

30 больных после холецистэктомии, с болями в эпигастрии, правом подреберье, провоцируемыми едой, либо усиливаемыми едой (если были исходно).

Больные получали одестон по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течение 3 недель. Доза могла быть увеличена до 2 таблеток на прием при отсутствии или недостаточном эффекте.

Результаты лечения

Диагностика болей у больных с ХБХ:

- у 50% больных боли полностью купированы к 7-му дню лечения;
- у 30% больных боли полностью купированы к 14-му дню лечения;
- у 6 больных (20%) потребовалось увеличение суточной дозы до 2 таблеток на прием, при этом у 10% больных боли значительно уменьшились, а у 10% – сохранились. Изучение сократительной способности ЖП установило снижение СС, а так как у всех больных этой группы сохранился и осадок в ЖП, они нуждались не только в продолжении лечения одестонем, но и в добавлении к лечению препаратов урсодеоксихолевой кислоты, поскольку у них была высокая вероятность формирования камней в ЖП.

Больные с ХКХ и ЖКБ:

- боли полностью купированы у 60% больных к 7-му дню лечения;
- у 30% больных боли полностью купированы к 14-му дню лечения;
- 10% больных потребовали увеличения дозы препарата до 6 таблеток в сутки, при этом боли за следующие 7 дней только уменьшились, что потребовало более продолжительного лечения.

В табл. 2 представлены результаты ультразвукового изучения состояния желчного пузыря.

Общее заключение по этой группе

Больные с хроническим бескаменным холециститом, калькулезным холециститом и желчнокаменной болезнью часто имеют билиарную дисфункцию, причиной ее наиболее часто является гипотония ЖП. Препарат «Одестон» в этой клинической ситуации является препаратом выбора, исходя из селективности его действия, а также потому, что он не провоцирует «желчную колику» у больных с камнями ЖП. 10% больных для купирования клинической симптоматики нуждаются в увеличении дозы до 6 таблеток в сутки и 10% с выраженным снижением сократительной функции ЖП нуждаются в комбинированном лечении (одестон в сочетании с препаратами урсодеоксихолевой кислоты). Дальнейшая тактика лечения будет зависеть от того, удастся ли повысить (стимулировать) сократительную способность ЖП.

Результаты обследования и лечения больных после холецистэктомии

30 больных (15 женщин и 15 мужчин), возраст от 20 до 77 лет. Холецистэктомия была проведена в сроки от 2 до 19 лет. Все больные имели боли в правом подреберье или эпигастральной области. Боли были связаны с приемом пищи, возникали в разные сроки после холецистэктомии, у 3 больных носили прогрессирующий характер. Терапия разными спазмолитиками была эффективной, но после ее окончания боли возникали вновь.

Через 2 недели лечения боли были купированы у 26 пациентов (у 2 на 6-й день), сохранились у 2 больных и уменьшились у 2 больных.

После проведения УЗИ у 4 больных были получены данные, позволяющие заподозрить стенозирование терминального отдела холедоха (СО). Им было проведено исследование с контрастированием, и стеноз подтвердился. Проведена папиллосфинктеротомия с хорошим эффектом.

Выводы

Препарат «Одестон» эффективен в лечении билиарной дисфункции у больных, страдающих хроническим холециститом (бескаменным, калькулезным и желчнокаменной болезнью).

Эффективной дозой является доза 600 мг/сутки. 10% больных нуждаются в увеличении дозы до 1200 мг/сутки. Неэффективность дозы 1200 мг/сутки дает основание заподозрить значительное снижение сократительной способности желчного пузыря.

У больных после холецистэктомии, имеющих билиарную дисфункцию, препарат «Одестон»

является препаратом выбора. Отсутствие эффекта купирования дисфункции (болей) на протяжении 2 недель лечения, а также отсутствие колебаний диаметра ОЖП при проведении пищевой пробы дает основание заподозрить стеноз сфинктера Одди. Контрастирование протока и подтверждение стеноза СО является основанием для проведения папиллосфинктеротомии.

Побочных эффектов при лечении одестонем зарегистрировано не было.

У больных с камнями желчного пузыря одестон не провоцирует «желчную колику». ■

Список литературы

1. Fontaine L., Grand M., Monlo D. et. al. Activite choleretique et spasmolytique, pharmacologie generale de la methyl-4-obelliferone // Therapie. 1968 Vol. 23. P. 51–74.
2. Draese K., Hirche H. Pharmakologischen Beeinflussung der Sphinkter Oddi Motorik // Forsch. Med. 1980. Bd 98. S. 1529–1534.
3. Walter P., Seidel W. Untersuchungen uber die Wirkung von 4-Methyl-Umbelliferon (Hymecromone) bei Patienten operativer Revision der Gallenwege // chirurg. 1979. Bd 50. S. 436–440.
4. Strohm W.D., Poschmann G. Dilatation von Gallenblase und Ductus – Choledocus nach oraler gabe von Hymecromone. Eine sonographische DoppelGlandstudie. Ed. H. Zutz, L. Reichel Ultraschalldiagnostik 83. Stuttgart: Thieme, 1984. S. 213–215.
5. Weiss H. Die Pharmakosonographie – ein Fortschritt in der Gallenblasseendiagnostik. Ed. Reitermaier, E.G. Loch, M. Hansmann, H.G. Trier. Ultraschallinder Medizin. Stuttgart: Thieme, 1981. S. 64–66.
6. Krawzak H.W., Heistermann H.P., Andrejewski K. et. al. Postprandial bile – duct Kineties under the influence of 4-methylumbelliferone (Hymecromone) // Intern. J. Clin. Pharm. Thez 1955. Vol. 33, No. 10. P. 569–572.
7. Muhlig J. Hymecromone in der postoperativen Therapie nach Choledochotomie // Munchn. Med. Wshr. 1983. Bd 125. S. 345–347.
8. Brunch H.P., Schmidt E., Camerer K. und andere. Motilitat und pharmakologische Beeinflussbarkeit der extrahepatischen Gallenweg // Munchn. Med. Wshr. 1983. Bd 125. S. 503–505.
9. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi // Endoscopy 1988. Vol. 20. P. 171–174.
10. Nyberg S.L., Mann H.J., Hu My et al. Extrahepatic metabolism of 4-methylumbelliferone and lidocaine in the anhepatic rabbit // Drug Metabol. Disposition. 1988. Vol. 20. P. 171–174.
11. Мишушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. М., 2002. С. 1–16.
12. Мишушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. М., 2006. С. 1–27.
13. Мишушкин О.Н. Билиарно-печеночная дисфункция. Понятие, классификация, диагностика и лечебные подходы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005. №1–2. С. 2–8.
14. Мишушкин О.Н. Фармакотерапия нарушений моторики желчевыводящих путей // Фарматека. 2004. №13. С. 1–4.
15. Мишушкин О.Н., Максимов В.А. Билиарно-печеночная дисфункция. М., 2008. С. 1–26.
16. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное зондирование. М., 1998. С. 65.
17. Мишушкин О.Н. Общие принципы и место одестона в лечении билиарной дисфункции // РМЖ. 2003. №2. С. 67–72.
18. Мишушкин О.Н. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией // Фарматека. 2010. №2. С. 61–64.

Впервые опубликовано в журнале «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга», №1, 2013 г., стр. 11–14.

Хронический алкогольный панкреатит: некоторые патогенетические механизмы расстройства кишечного пищеварения



Мордовский
государственный
университет
им. Н.П. Огарева

Строкова О.А., Еремина Е.Ю.
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
Медицинский институт, г. Саранск

Серьезной клинической проблемой у большинства больных алкогольным хроническим панкреатитом (ХП) являются расстройства кишечного пищеварения, патогенетические механизмы которых остаются не до конца изученными. Цель. Изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом. Материал и методы. Состояние кишечного гидролиза изучено у 37 больных алкогольным ХП на основании исследований амилалитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), определения активности ферментов мембранного этапа кишечного пищеварения, регуляторной функции кишечных ферментов и содержания белка в СОТК. У 30 больных изучена ультраструктура кишечного эпителия. Результаты и обсуждение. У больных алкогольным ХП наблюдалось нарушение полостного и мембранного этапов кишечного пищеварения. Последнее сочеталось с низкой белковой обеспеченностью СОТК, ослаблением регуляторной функции кишечных ферментов и поражением элементов щеточной каемки. Заключение. Развитие и прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП может быть обусловлено нарушением как внутриполостного, так и мембранного этапов кишечного пищеварения.

Хронический панкреатит (ХП) – хроническое рецидивирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), ведущее к развитию фиброза, внешне- и внутрисекреторной ее недостаточности [1–5].

Злоупотребление алкоголем является одной из частых причин формирования ХП [6]. Впервые связь между злоупотреблением алкоголя и развитием ХП была описана еще в 1788 г. Sawley. В настоящее время отмечается общемировая тенденция к увеличению потребления алкоголя, причем Россия в этом аспекте значительно опережает многие европейские страны.

Частота алкогольного панкреатита в структуре ХП высока и составляет 40–90%, при этом средний возраст больных заметно помолодел [1, 7]. Алкогольный ХП чаще отмечается у мужчин, систематически злоупотребляющих алкоголем (более 40 г/сут.) на протяжении длительного времени (8–12 лет) [4]. Однако ХП развивается только у 10% лиц, страдающих алкоголизмом. Факторами, усиливающими токсический эффект этанола, являются высококалорийная, богатая белком и жиром диета, курение, дефицит витаминов и микроэлементов (медь, селен) [8–9]. Повышают риск раз-

вития алкогольного панкреатита наличие анатомических особенностей ПЖ, а также мутации генов PRSS1, SPINK1 и CFTR [10–15]. У больных алкогольным ХП прослеживается четкая связь между генами фермента алкогольдегидрогеназы-3 и цитохромом P450-2E1 [16].

Существует несколько механизмов, приводящих к развитию алкогольного ХП. Под влиянием соляной кислоты желудочного сока образование холецистокинина-панкреозимина в 12-перстной кишке возрастает в 8–10 раз. Алкоголь обуславливает активный синтез ацинарными клетками вы-

сокобелкового секрета при низкой выработке протоковыми клетками бикарбонатов. Это способствует формированию белковых преципитатов (гранул) в мелких протоках железы (ранний признак алкогольного ХП), которые в последующем кальцифицируются (из-за дефицита pancreatic stone protein), обтурируют панкреатические протоки и тем самым становятся причиной нарастающей внутрипротоковой гипертензии и проникновения активных протеолитических ферментов в окружающую протоки ткань ПЖ [17, 18].

Важным фактором патогенеза алкогольного ХП является прямое токсическое действие алкоголя и его метаболитов на ткань ПЖ, что сопровождается снижением активности фермента цитохром-С-оксидазы с последующим образованием свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов и воспаления, фиброза, а также жировое перерождение ткани ПЖ. Одновременно под влиянием алкоголя (этанола) нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран и внутриорганное кровообращение в ПЖ, развиваются ишемия, гиперкоагуляционный синдром и депрессия фибринолитической активности крови.

Серьезной клинической проблемой у большинства больных алкогольным ХП является синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ). Развитие внешнесекреторной недостаточности при алкогольном ХП связано, прежде всего, с уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии или фиброза, а также с нарушением оттока панкреатического секрета в 12-перстную кишку. Обуславливают ее развитие и нарушения активации панкреатических ферментов в кишечнике вследствие закисления дуоденального содержимого, нарушения моторики 12-перстной кишки, синдрома избыточного бактериального роста и др.

Основными клиническими проявлениями ВСНПЖ являются: диспепсические расстройства, нарушения стула (диарея, запоры, неустойчивый стул), нутритивного статуса и др. Важным диагностическим признаком ВСНПЖ является изменение характера стула, обозначаемое термином «панкреатическая стеаторея» и обусловленное снижением секреции липазы. Отмечается полифекалия, кал становится кашицеобразным, зловонным, сероватого цвета с жирным блеском («сальный» кал) и наличием непереваренной пищи [18].

Несмотря на несомненные успехи в изучении алкогольного ХП, некоторые аспекты остаются нерешенными. К примеру, результаты некоторых исследований не отражают прогрессирование недостаточности ПЖ и даже указывают на небольшое улучшение ее функции с течением времени при полном отказе от алкоголя. И наоборот, имеются данные, свидетельствующие о прогрессирующем ухудшении функции ПЖ у данных больных при полной абстиненции. Такая вариабельность клинических проявлений ВСНПЖ у больных алкогольным ХП, безусловно, требует уточнения патогенетических механизмов расстройства кишечного пищеварения у данной категории больных.

Цель исследования: изучить состояние кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом.

Материал и методы

Нами были обследованы 37 больных алкогольным ХП, прошедших обследование и лечение в медицинских учреждениях города Саранска и подписавших информированное согласие на включение в исследование. Средний возраст составил $36,2 \pm 1,8$ года. Длительность течения ХП у обследованной категории больных, согласно данным анамнеза, составляла от 2 до 12 лет (в среднем 5,3 года). Контрольную

группу составили 14 практически здоровых лиц из числа добровольцев в возрасте от 18 до 38 лет. Пациенты с язвенной болезнью, постинфекционным энтеритом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника в исследование не включались. Для выявления количества потребляемого больными алкоголя использовался опросник «AUDIT-C», для определения алкогольной зависимости – «SADD».

Минимальная продолжительность употребления алкоголя к моменту появления первых клинических симптомов составила 2 года, максимальная – 24 года, средняя – 10 лет. Употреблялись различные виды алкогольных напитков, но преобладали водка (43%) и крепленое вино (27%). Максимальная суточная доза составила 1,3 л. Средний возраст больных к моменту появления первых симптомов панкреатита составил $33,1 \pm 1,4$ года.

Для верификации диагноза ХП использовались общеклинические методы исследования с выяснением жалоб, характеризующих состояние пищеварительных органов; детальное изучение анамнеза; объективные основные и дополнительные исследования. Особое внимание уделялось выявлению у больных симптомов ВСНПЖ. Всем больным проводилось копрологическое исследование, определение эластазы 1 в кале, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и 12-перстной кишки. У части больных ($n=5$) для уточнения диагноза проводились компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы, мультиспиральная КТ и КТ с контрастированием.

Состояние кишечного гидролиза изучено на основании исследований амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) – активности полостной или пан-

креатической α -амилазы и ее адсорбированных на слизистой оболочке тонкой кишки фракций, а также определения активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов: дисахаридаз (γ -амилазы, сахаразы, мальтазы); щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и дипептидаз (глициллейциндипептидазы; глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы), в гомогенате СОТК. Регуляторные свойства кишечных ферментов изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора трибутирина. Содержание белка в гомогенате СОТК определялось методом О.Н. Lowry. Эти исследования были проведены в лаборатории физиологии питания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в Санкт-Петербурге, под руководством профессора Н.М. Тимофеевой, по методикам, разработанным сотрудниками лаборатории. Исследование биоптатов СОТК проведено у 30 больных алкогольным ХП методами световой и электронной микроскопии в лаборатории Мордовского госуниверситета. Статистическая обработка материала проведена с использованием Microsoft Excel. Данные в таблицах представлены в виде средней арифметической \pm стандартная ошибка. Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента и критерия соответствия χ^2 -квадрат. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным результатам клинического обследования, у 64,9% обследованных пациентов наряду с болевым абдоминальным синдромом различной степени выраженности выявлялись признаки ВСНПЖ (табл. 1). Характерным был неустойчивый стул с преобладанием диареи (от 3 до 6 раз/сут.), которая сочеталась с метеоризмом

Таблица 1. Распространенность основных клинических симптомов у больных алкогольным ХП (в % от числа обследованных в каждой группе)

Клинические симптомы	Больные алкогольным ХП (n=37)	
	абс.	%
Диарея	19	51,4
Запоры	11	29,8
Неустойчивый стул	17	46
Метеоризм	21	56,8
Похудание	22	59,5
Чувство тяжести в надчревной области	23	62,2
Трофические расстройства	25	64,9
Полигиповитаминозы	9	24
Слабость, утомляемость	25	67,6
Светлый «жирный» кал	20	54

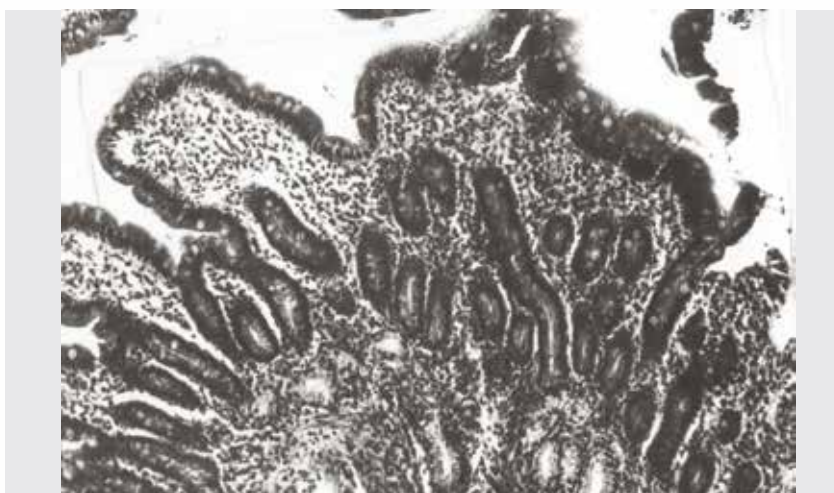


Рисунок 1. Структура СОТК у больного алкогольным ХП: признаки еюнита с атрофией $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозин

и урчанием в животе, особенно выраженными во второй половине дня. Свойственными также были похудание и трофические расстройства.

Согласно результатам наших исследований [19], клинические признаки нарушенного кишечного пищеварения при алкогольном ХП обусловлены нарушением не только полостного, но и мембранного этапа кишечного пищеварения. У больных алкогольным ХП отмечено снижение амилалитической активности в зоне мембранного пищеварения, происходившее как за счет связанной с кишечной мем-

браной γ -амилазы, так и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных фракций панкреатической γ -амилазы (табл. 2).

Нарушения мембранных гидролитических процессов характеризовались и уменьшением активности мембраносвязанных кишечных ферментов (сахаразы, мальтазы, γ -амилазы), щелочной фосфатазы, аланинаминопептидазы и мембраноцитозольных дипептидаз (глицилвалиндипептидазы, глицилфенилаланиндипептидазы, глициллейциндипептидазы) в СОТК, а также изменением регуляторных свойств кишечных фер-

ментов (изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии ее конкурентного ингибитора). Последние свидетельствовали о нарушении адаптации ферментативных реакций тонкой кишки в условиях естественного полисубстратного пищеварения.

Активность глицилвалиндипептидазы снижалась на 43,8% ($p < 0,05$), глицилфенилаланиндипептидазы – на 30,4% ($p < 0,05$), глициллейциндипептидазы – на 52,2% ($p < 0,001$), аланинаминопептидазы – на 56,3% ($p < 0,001$), мальтазы – на 40,5% ($p < 0,05$), сахаразы – на 46,9% ($p < 0,05$), щелочной фосфатазы – на 28% ($p < 0,05$).

Нарушению ферментсинтетических процессов в тонкой кишке и усугублению уже имеющихся ферментопатий способствовало и низкое содержание белка в СОТК, ответственное за ослабление резистентности слизистой оболочки и нарушение ее регенерации [19].

Выявленные нарушения мембранных гидролитических процессов у больных алкогольным ХП сочетались с патоморфологическими изменениями структуры СОТК, которые характеризовались в 46% признаками хронического еюнита и еюнита с элементами атрофии в 54% (рис. 1).

Ультраструктурные изменения кишечного эпителия ворсинок (на уровне средней, функционально-активной части) заключались в очаговом или

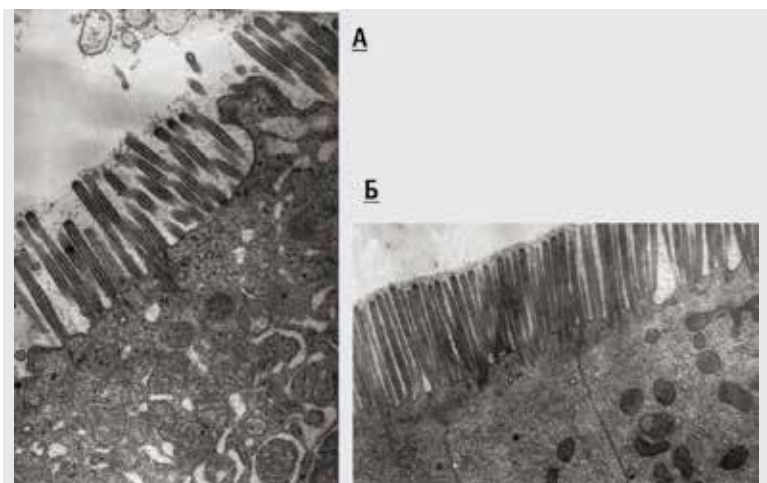


Рисунок 2. Ультраструктура эпителия СОТК у больного алкогольным ХП: А – уменьшение числа микроворсинок, цитоплазматические выросты на апикальной поверхности энтероцита, истончение гликокаликса, нарушение структуры митохондрий $\times 18\ 000$; Б – узкие длинные микроворсинки энтероцитов $\times 25\ 000$. Окраска гематоксилин-эозином

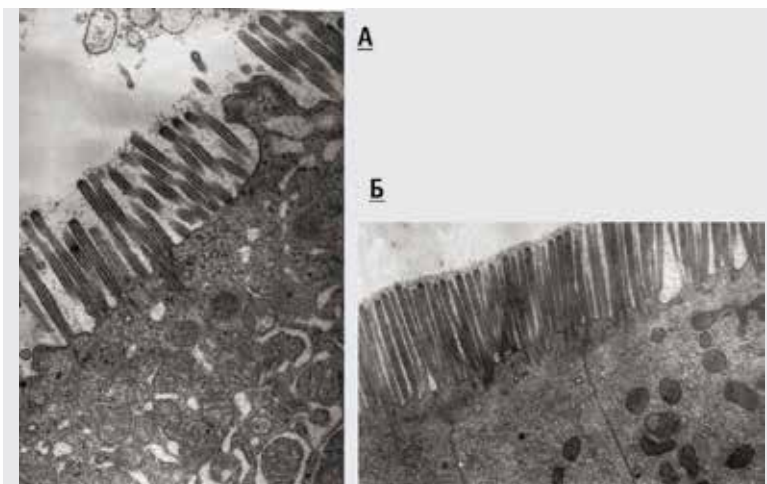


Рисунок 3. Аутофагосомы и миелиноподобные структуры в цитоплазме энтероцитов у больного алкогольным ХП $\times 11\ 000$

Таблица 2. Показатели амилолитической активности (мкг/мин./г) тонкой кишки у больных алкогольным ХП

Показатели	Контрольная группа (n=14)	Больные алкогольным ХП (n=37)
Полостная α -амилаза (С)	15,4 \pm 1,8	7,0 \pm 0,4*
Легкодесорбируемая фракция α -амилазы (Д1)	12,3 \pm 2,0	9,2 \pm 0,6
Среднедесорбируемая фракция α -амилазы (Д2)	11,4 \pm 1,3	5,9 \pm 0,4
Труднодесорбируемая фракция α -амилазы (Д3)	9,3 \pm 1,6	3,4 \pm 0,3*
Мембраносвязанная γ -амилаза (Г)	14,8 \pm 1,9	3,6 \pm 0,4*
Сумма десорбируемых фракций α -амилазы (Σ Д)	32,6 \pm 2,5	18,6 \pm 1,1*
Амилолитическая активность в зоне мембранного пищеварения (Σ Д+Г)	55,8 \pm 3,6	22,1 \pm 1,6*
Адсорбционные свойства СОТК (Σ Д/С)	2,4 \pm 0,7	1,6 \pm 0,3
Отношение активности общего мембранного пищеварения к полостному ((Σ Д+Г)/С)	3,8 \pm 0,9	3,6 \pm 0,9
Отношение собственно мембранного пищеварения к полостному (Г/С)	1,0 \pm 0,3	0,4 \pm 0,1
Общая амилолитическая активность СОТК (Σ Д+Г+С)	68,7 \pm 4,1	30,3 \pm 2,8*

Примечание: * – достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

распространенном истончении гликокаликса (вплоть до его полного исчезновения), деформации, фрагментации, разрежении кишечных микроворсинок, появлении на апикальной поверхности энтероцитов цитоплазматических выростов при одновременном уменьшении числа микроворсинок, нарушении координации пролиферации и дифференцировки энтероцитов с появлением в них ранних инволютивных признаков (рис. 2А, Б).

Выявлялись изменения и внутриклеточных структур энтероцитов. Как в зрелых, так и в «молодых», функционально незрелых энтероцитах наблюдалось умень-

шение количества и деструкция крист митохондрий, расширение и фрагментация цистерн шероховатого эндоплазматического ретикулаума, значительное число миелоноподобных структур и аутофагосом (рис. 3), свидетельствующих об интенсивности внутриклеточного катаболизма.

Выводы

Прогрессирование симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных алкогольным ХП (даже при полном отказе от алкоголя) может быть обусловлено нарушением как внутриполостного, так и мембранного этапов ки-

шечного пищеварения. Последнее характеризуется снижением амилалитической активности в зоне мембранного пищеварения и активности собственно кишечных ферментов, осуществляющих мембранный гидролиз нутриентов (γ-амилазы, сахаразы, мальтазы), аланинаминопептидазы, мембраноцитозольных дипептидаз, сочетаясь с низкой белковой обеспеченностью слизистой оболочки тонкой кишки. Отмечаемые изменения показателей мембранного этапа кишечного пищеварения у больных хроническим алкогольным панкреатитом обусловлены поражением элементов щеточной каемки. ■

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект). *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2013. №1. С. 66–87.
2. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver. Dis.* 2010. V. 42. Suppl. 6. P. 381–406.
3. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S. Afr. Med. J.* 2010. V. 100. №12. Pt 2. P. 847–860.
4. Губергриц Н.Б., Загоренко Ю.А. Хронический алкогольный панкреатит. Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология. 2007. №226 /<http://www.mif-ua.com/archive/article/3977/>.
5. Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. *Diseases of the Pancreas*. Berlin: Springer Heidelberg, New York. 2008. 949 p.
6. Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2011. V. 11. Suppl. 2. P. 3–6.
7. Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю., Сторожаков Г.И. и др. Хронический алкогольный панкреатит: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2012. №2. С. 31–35.
8. Cote G.A., Yadav D., Slivka A. et al. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients with Chronic Pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. V. 9. Suppl. 3. P. 266–273.
9. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Клинические возможности повышения эффективности терапии хронического панкреатита. *Русский медицинский журнал*. 2013. №13. С. 1018–1023.
10. Nitsche C., Simon P., Weiss F.U. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis.* 2011. V. 29. Suppl. 2. P. 235–242.
11. Lugea A., Gong J., Nguyen J. et al. Cholinergic mediation of alcohol-induced experimental pancreatitis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010. V. 34. Suppl. 10. P. 1768–1781.
12. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L. et al. The prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011. V. 56. P. 894–901.
13. Drenth J.P.H., Te Morsche R., Jansen J.B. Mutations in serine protease inhibitor kazal type 1 are strong by associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2002. V. 50. P. 687–692.
14. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Mantovani V. et al. Mutations of the CFTR-gene in pancreatic disease. *Pancreas*. 2003. V. 27. Suppl. 4. P. 332–336.
15. Casals T., Aparisi L., Martinez-Costa C. et al. Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2004. V. 28. P. 374–379.
16. Rosendahl J., Bedeker H., Messner J. et al. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007. V. 2. P. 1–10.
17. Lucrezio L., Bassi M., Migliori M., et al. Alcoholic pancreatitis: new pathogenetic insights. *Minerva Med.* 2008. V. 99. Suppl. 4. P. 391–398.
18. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии. *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 17. №19. С. 1283 /<http://www.rmj.ru/>.
19. Еремина Е.Ю., Строкова О.А. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом. *Lambert Academic Publishing*, 2012. 100 с.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский альманах», №1 (36), 2015 г., 38–42.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»*



* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz



Л'эсфаль – гепатопротектор для широкого круга применения

Печень – уникальный природный фильтр. Каждый день ей приходится очищать нашу кровь от токсических веществ, которые попадают в организм с загрязненным воздухом, водой, лекарствами, пищей с высоким содержанием несвойственных ей веществ. А в сочетании с неправильным питанием, употреблением алкоголя и др. клетки печени подвергаются постоянному стрессу, с которым не всегда могут справиться. В результате они разрушаются и умирают. Сегодня практически каждый житель планеты нуждается если не в лечении, то в защите клеток печени от разрушающего воздействия. На помощь приходят эссенциальные фосфолипиды...

Негативное действие повреждающих агентов (алкоголя, курения, свободных радикалов, медикаментов, токсических веществ и пр.), подкрепленное действием биологических аггрессоров (вирусов, бактерий и пр.) вызывает серьезные нарушения деятельности основных жизненных функций организма. Прежде всего, от негативного воздействия страдают клеточные мембраны, принимающие на себя «первый удар». И абсолютно логичным в такой ситуации представляется применение лекарственных средств, восстанавливающих целостность мембран и нарушенное равновесие. К таким лекарственным препаратам относятся эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

Для чего нужны фосфолипиды

Традиционно фосфолипиды применяются при лечении заболеваний печени, но спектр их воздействия гораздо шире, т.к. в результате целого ряда патологических процессов клеточные мембраны могут поражаться практически в любых органах и тканях, будь то легкие, сердце или клетки головного мозга. Будучи структурным компонентом мембран,

фосфолипиды никогда не запасаются в организме в большом количестве. Поэтому при воздействии разрушающих факторов на клетки необходимо позаботиться о поступлении фосфолипидов извне.

На помощь приходят эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

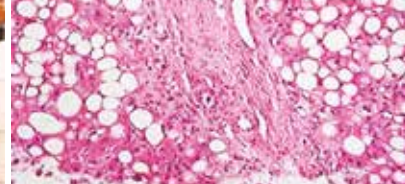
Представителем современных препаратов на основе ЭФЛ является препарат **Л'эсфаль**, который производит компания «Фармак».

Фосфолипиды, содержащиеся в препарате **Л'эсфаль**, по своей химической структуре подобны эндогенным фосфолипидам, но намного превышают их по содержанию полиненасыщенных (эссенциальных) жирных кислот. Эти высокоэнергетические молекулы встраиваются преимущественно в структуры клеточных мембран и облегчают восстановление поврежденных тканей. Содержание фосфатидилхолина в препарате **Л'эсфаль** составляет 50 мг/мл, что соответствует 250 мг в 1 ампуле. Фосфолипиды влияют на нарушенный липидный обмен путем регуляции метаболизма липопротеинов. В результате этого нейтральные жиры и ХС превращаются в формы, пригодные для транспортирования и для дальнейшего окисления. Во время

выведения фосфолипидов через желчевыводящие пути литогенный индекс снижается и происходит стабилизация желчи. Кроме способности уменьшать пролиферацию мембран, фосфолипиды обладают выраженной способностью замедлять синтез коллагена, препятствуя замещению эпителиальной ткани соединительной, т.е. оказывают антифибротический эффект.

Поэтому препарат **Л'эсфаль** может быть рекомендован при целом спектре патологических состояний. Наиболее изучено действие ЭФЛ при заболеваниях печени и поджелудочной железы.

Можно утверждать, что под влиянием эссенциальных фосфолипидов, входящих в состав препарата **Л'эсфаль**, улучшаются биохимические показатели, такие как сывороточные АЛТ, АСТ, характерные для жировой дистрофии печени, хронических гепатитов различной этиологии, цирроза печени. Применение эссенциальных фосфолипидов ведет к нормализации структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов и позволяет восстановить нормальный метаболизм клетки. Также ЭФЛ хорошо зарекомендовали



себя в лечении заболеваний поджелудочной железы.

А инъекционная форма выпуска препарата **Л'эсфаль** позволяет применять его для купирования состояний острой интоксикации, связанных с нарушениями работы гепатобилиарной системы, купировать процессы разрушения клеточных мембран и уменьшать апоптоз при острых состояниях.

При хронических дегенеративных заболеваниях печени Л'эсфаль способствует:

- восстановлению и сохранению целостности мембран гепатоцитов;
- активизации мембранных фосфолипид-зависимых ферментов;
- улучшению метаболизма липидов в ходе синтеза липопротеинов в печени;
- нормализации метаболизма белков;
- повышению содержания гликогена в печени;
- повышению детоксикационной функции печени;
- преобразованию нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы;
- уменьшению уровня энергетических затрат печени;
- уменьшению и исчезновению жировой инфильтрации гепатоцитов;
- оказывает антифибротическое действие;
- нормализует физико-химические свойства желчи.

Но биопотенциал препарата **Л'эсфаль** может быть реализован не только в лечении заболеваний пищеварительной системы. Есть основания утверждать, что эссенциальные фосфолипиды:

- модифицируют течение метаболических процессов;
- уменьшают атеросклеротические поражения сосудов (нормализуют содержание липопротеинов, снижают повышенный уровень липидов в крови, обеспечивают мобилизацию холестерина и его выведение из стенок артерий при атеросклерозе);
- положительно влияют на показатели перекисного окисления липидов у больных с ишемической болезнью сердца;
- уменьшают выраженность клинических проявлений при сахарном диабете;
- улучшают реологические свойства крови.

Хорошая переносимость **Л'эсфаль** позволяет рассматривать его как достаточно мощное средство для повышения резистентности организма, что позволяет в значительной степени расширить показания к применению.

Мнение специалиста. Терапевт



Фаденко Г.Д.

Д.м.н., профессор, директор
Института терапии АМН Украины
им. Л.Т. Малой, г. Харьков

Большая часть активности фосфолипидов в организме человека связана с мембранной, поэтому применение ЭФЛ можно также назвать мембранной терапией. Двойной слой фосфолипидных молекул является основным для построения мембраны. С помощью полиненасыщенных фосфатидилхолинов уменьшается компактность мембраны и увеличивается ее гибкость и текучесть, что способствует активации мембранозависимых процессов обмена веществ в печени. Количественно и качественно в ЭФЛ преобладают именно полиненасыщенные фосфатидилхолины, что является наиболее важным отличием ЭФЛ от классических фосфолипидов. Это отличие лежит в основе терапевтического преимущества ЭФЛ перед другими фосфолипидами.

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рекомендовать применение ЭФЛ по широкому кругу показаний, которые можно подразделить на 3 основные группы:

- заболевания и токсические поражения печени;
- патология внутренних органов, осложненная повреждением печени;
- профилактика поражений печени при применении гепатотоксичных лекарственных

препаратов и других гепатотоксичных веществ.

Поэтому, когда в клинической практике стоит задача – быстро и качественно нивелировать гепатотоксические эффекты, ЭФЛ становятся жизненно необходимыми.

Мы имеем собственный опыт применения препарата **Л'эсфаль**, который является достойным представителем группы ЭФЛ. Препарат использовался в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов в виде в/в введения по 10 мл, длительностью до 10 дней. В течение этого времени были отмечены ослабление астено-вегетативного, диспепсического и болевого синдромов, а также тенденция к снижению цитолитической активности. Это свидетельствует о положительном воздействии терапии с применением препарата **Л'эсфаль** на важные патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения печени – активацию мембранозависимых процессов обмена веществ в печени. Клиническое значение эссенциальных фосфолипидов, их эффективность и безопасность подтверждены в адекватных клинических и экспериментальных исследованиях.

Мнение специалиста.

Гастроэнтеролог



Звягинцева Т.Д.

Д.м.н, профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии,
Харьковская медицинская академия последипломного образования
(ХМАПО), г. Харьков

Поскольку любая клетка покрыта мембраной, в состав которой входят липиды, то потребность в восстановлении липидного слоя клетки может возникнуть в любых органах и тканях. Исходя из этого, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) могут применяться при любых заболеваниях, если нарушается проницаемость или происходит повреждение клеточной мембраны. Поэтому спектр применения препаратов эссенциальных фосфолипидов может быть достаточно широк: это заболевания почек, сердца, легких и пр. органов, где происходит воспалительный процесс.

Наиболее изучено влияние фосфолипидов на клетки печени (гепатоциты). И именно в этой сфере – в лечении заболеваний гепатобилиарной системы – ЭФЛ чаще всего применяются.

ЭФЛ рекомендуются к применению при неалкогольном и алкогольном стеатозе, стеатогепатите, хроническом гепатите, при фиброзе и циррозе печени.

Если участковый врач в своей практике сталкивается с повышенным уровнем аминотрансфераз в крови, это означает, что проницаемость мембран гепатоцитов повышена и ферменты проникают из клетки в кровь. Повышение АЛТ и АСТ в 1,5–2 раза, после исключения вирусного гепатита, является показанием к назначению ЭФЛ.

ЭФЛ уменьшают апоптоз гепатоцита, препятствуют процессам фиброгенеза и циррозу печени, тормозят синтез провоспалительных цитокинов.

Действие ЭФЛ на организм позволяет восстановить нарушенные функции печени, стимулирует синтез эндогенных ФЛ, восстанавливает поврежденные мембранные структуры клетки за счет встраивания молекул ЭФЛ в мембраны и заполнения щелей в них (ЭФЛ являются «мембранным клеем»). ЭФЛ подавляют трансформацию жиронакапливающих клеток (липоцитов) в фибробласты, оказывают гиполипидемический и гипогликемический эффект. Кроме того, ЭФЛ защищают митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения. Напомним, что при любом воспалительном процессе увеличивается перекисное окисление липидов. ЭФЛ устраняют оксидативный процесс и нормализуют процессы перекисного окисления липидов.

Последнее время спектр применения этих препаратов расширяется. Уже достаточно изучено позитивное влияние ЭФЛ на нормализацию проницаемости мембран клеток поджелудочной железы. Поэтому препараты успешно применяются в комплексном лечении жирового стеатоза поджелудочной железы и пр.

Как правило, препараты ЭФЛ назначаются длительно – 1 месяц и более. При хронических процессах они могут назначаться по несколько курсов в год с перерывами. Если болезнь у пациента уже давно, процесс запущенный, то рекомендуется внутривенное введение препаратов эссенциальных фосфолипидов на протяжении 2 недель, а потом переход на таблетированные формы.

Внутривенное введение препарата показано пациентам в случае, если наблюдается клиническая картина поражения печени – астено-невротический синдром, увеличение размеров печени, повышение активности трансаминаз.

Но стоит также помнить, что гепатоциты и клетки поджелудочной железы постоянно подвергаются разрушающему воздействию не только у хронических больных. Неблагоприятные экологические условия, пища с высоким содержанием консервантов и пр. химических добавок, загрязненная вода, высокий уровень загрязнения воздуха веществами, многие из которых являются канцерогенными – все это создает дополнительную нагрузку на наш организм и приводит к патологии, прежде всего, органов пищеварения. Поэтому клетки печени нуждаются в защите даже у здоровых людей.



Мнение специалиста. Эндокринолог



А.М. Урбанович

К.м.н., доц. кафедры эндокринологии, Львовский медицинский университет им. Данилы Галицкого, г. Львов

ЭФЛ широко применяются врачами разных специальностей, в том числе и эндокринологами. Длительная гипергликемия, инсулинорезистентность, декомпенсация диабета, адинамия приводят к поражению гепатобилиарной системы с нарушением функционального состояния паренхиматозных клеток, желчной функции, что сопровождается, особенно у пациентов с ожирением, развитием неалкогольного стеатогепатита. Это состояние в диабетологии известно как диабетическая гепатопатия. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит также часто обнаруживают при ожирении, декомпенсированном гипотиреозе, при нарушениях липидного обмена, сердечно-сосудистой патологии. Соответственно, па-

циенты с этой патологией также нуждаются в назначении ЭФЛ.

Несмотря на то что препарат **Л'эсфаль** появился в Украине не так давно, определенный опыт в использовании этого препарата у нас есть. Чаще всего мы назначаем его пациентам с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, нарушениями липидного обмена и неалкогольным стеатогепатозом или стеатогепатитом с лечебной целью. Также назначаем с профилактической целью пациентам с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела при нарушениях диеты (нерегулярном питании, злоупотреблении жирной и острой пищей, алкоголем), при сопутствующих инфекционных заболеваниях, при регулярном приеме противовоспалительных лекар-

ственных средств (ЛС), антибактериальных ЛС и других гепатотоксических ЛС.

Назначаем **Л'эсфаль** взрослым внутривенно медленно 5–10 мл в сутки в течение 10–15 дней. После проведенного курса лечения препаратом **Л'эсфаль** отмечается регрессия большинства клинических симптомов, прежде всего диспепсического (боль и тяжесть в правом подреберье, горечь и неприятный привкус во рту и др.). Наблюдается нормализация показателей АСТ, АЛТ, тимоловой пробы, снижение содержания общего холестерина. Клиническая эффективность **Л'эсфаль** сочетается с хорошей переносимостью этого препарата. Ниже привожу клинический случай из своей практики.

Клинический случай

Пациентка К., 1956 г.р., жалуется на периодическую сухость во рту, горечь во рту утром, боли и тяжесть в правом подреберье. Болеет сахарным диабетом 2 типа 7 лет, ведет малоподвижный образ жизни. Принимает метформин 500 мг 3 р./д. Рост – 167 см, вес – 98 кг, ИМТ – 35,1 кг/м², АТ – 132/81 мм рт.ст., пульс – 79 уд./мин. Глюкоза крови натощак – 7,2 ммоль/л, постпрандиальная – 9,7 ммоль/л, HbA1c – 8,6%, АСТ – 47,1 ед./л, АЛТ – 56,8 ед./л, тимоловая проба – 5,1 ед., общий холестерин – 7,5 ммоль/л, триглицериды – 3,7 ммоль/л. При УЗИ-обследовании печени выявлены признаки жирового гепатоза 3 ст., патологии желчного пузыря не выявлено.

Рекомендовано: диета №9/5, умеренная физическая активность в соответствии с возрастом и состоянием пациентки, метформин 850 мг 3 раза в день, **Л'эсфаль** по 5 мл внутривенно №15.

Через 1 месяц после назначенного лечения:

Нормализация биохимических показателей: глюкоза крови натощак – 6,1 ммоль/л, постпрандиальная – 7,8 ммоль/л, АСТ – 30,6 ед./л, АЛТ – 39,2 ед./л, тимоловая проба – 3,6 ед., общий холестерин – 6,1 ммоль/л, триглицериды – 2,3 ммоль/л.

2. Улучшение клинических симптомов: пациентка отмечает улучшение самочувствия, исчезла горечь во рту, боли и тяжесть в правом подреберье.

Впервые опубликовано в журнале «Участковый врач», №4 (5), апрель 2013 г., стр. 16–18.

III Международный региональный конгресс 2016 «Человек и Лекарство – Казахстан»



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология,
неврология, терапия



**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

Организатор:

КОМПАНИЯ



Контактное лицо - Юсупова Гульжанат
+7 727 327 72 45, +7 701 716 78 34
E-mail: yusupova_gulzhanat@mail.ru

**23 мая
г. Усть-
Каменогорск**

Центральный
Дом Культуры «Ульба»
ул. Протозанова, 43

**25 мая
г. Караганда**

Карагандинский
государственный
медицинский университет
ул. Гоголя, 40

**27 мая
г. Актобе**

Западно-Казахстанский
государственный
медицинский университет
им. М.Оспанова
ул. Маресьева, 68

Современные прокинетики в лечении синдрома функциональной (неязвенной) диспепсии



Тумаренко А.В., Мухтаров Т.А.,
Скворцова Е.М., Скворцов В.В., Скворцов К.Ю., Скворцов Ю.И.
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград
ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ, г. Архангельск

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006), под функциональной диспепсией понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями.

От проявлений диспепсии страдают около 20–45% населения Европы и Америки, при этом в 33–40% случаев обнаруживаются заболевания, входящие в группу органической диспепсии, а в 60–67% случаев устанавливается диагноз ФД. Распространенность ФД в России оказалась сходна с таковой в США и Норвегии – 20–28% [1, 6, 8, 12].

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб выделяют **2 основных клинических варианта функциональной диспепсии**: синдром боли в эпигастрии (прежнее название – язвенноподобный вариант) и постпрандальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический

вариант). По некоторым данным, отдельно выделяют и третий вариант – рефлюксоподобный.

При язвенноподобном варианте больные жалуются на боль (часто непродолжительную, различной интенсивности), ощущение дискомфорта в подложечной области, верхней половине живота. Боль может быть связана с психическими травмами, конфликтными ситуациями (часто незначительными), возникает натощак и в большинстве случаев купируется приемом пищи, антацидов, при необходимости – блокаторов H₂-рецепторов гистамина.

При дискинетическом варианте больных беспокоят тяжесть, чувство переполнения в под-

ложечной области, верхней половине живота, тошнота, рвота, преимущественно после еды. При неспецифическом варианте жалобы больного трудно однозначно отнести к одной группе [1, 4, 7, 13].

Патогенез функциональной диспепсии недостаточно изучен. Выделяют несколько основных звеньев заболевания. Ведущее место отводят нарушениям моторики верхних отделов пищеварительного тракта. Чаще всего имеется ослабление моторики антрального отдела желудка, в результате чего замедляется эвакуация его содержимого. У больных функциональной диспепсией повышена чувствительность слизистой оболочки желудка к растяжению, поэтому боль и диспепсические рас-

стройства появляются у них при более низком пороге растяжения желудка, чем у здоровых [1, 3, 4, 7, 13].

Диагноз функциональной диспепсии (ФД) – это диагноз исключения. Больные со следующими постоянными или повторяющимися симптомами: чувством переполнения после еды, быстрой насыщаемостью, эпигастральной болью или эпигастральным жжением – расцениваются как имеющие диспепсию. Но для обозначения этого состояния следует пользоваться термином «диспепсия недообследованная». После дополнительного обследования примерно у 70% пациентов с симптомами диспепсии органическая патология не выявляется, т.е. это и есть больные ФД. Таким образом, на амбулаторном этапе под ФД понимают те случаи диспепсии, когда при рутинном обследовании органов ЖКТ ее причину установить не удается [3, 6, 7, 8].

Первичный прием пациента следует начинать с детального сбора анамнеза и клинического обследования для исключения симптомов тревоги. Для функционального генеза диспепсии характерно длительное наличие симптомов различной степени выраженности без существенного ухудшения общего состояния. При этом значительная часть больных настолько привыкает к симптомам диспепсии, что зачастую не воспринимает их как проявление какой-либо болезни, а для устранения неприятных ощущений без консультации врача принимает различные лекарственные препараты (антациды, спазмолитики, анальгетики). Поводами для обращения за медицинской помощью обычно являются страх возможного серьезного заболевания, усиление симптоматики или появление новых жалоб, как правило, на фоне нервно-эмоциональных переживаний [3, 6, 7, 8].

Особое внимание необходимо обратить на образ жизни пациен-

та, наличие и частоту стрессовых ситуаций. Для функциональной диспепсии типичны психологические переживания и почти обязательны указания пациента на то, что переживания при конфликтах, психические и физические перегрузки «влияют на желудок». Важно отметить, что у больных ФД в значительной степени снижается качество жизни, как в связи с болями в животе и другими симптомами заболевания, так и с невозможностью употреблять определенные продукты и напитки, а также с вытекающими из-за болезни проблемами социального характера.

Следует иметь в виду, что симптомы диспепсии могут быть связаны с **другими функциональными расстройствами ЖКТ**: аэрофагией, функциональной тошнотой, идиопатическим гастропарезом, функциональной изжогой, функциональным расстройством желчного пузыря и сфинктера Одди. Кроме того, у пациентов с ФД наряду со специфическими признаками часто имеет место симптоматика, характерная для других заболеваний ЖКТ. Так, симптомы ГЭРБ встречаются у 7–20% пациентов с ФД, а синдром раздраженного кишечника (СРК) – у 8–50% больных [3, 4, 6, 7, 8].

Лечение ФД должно быть комплексным и включать общие мероприятия, направленные на коррекцию психологического статуса, отказ от вредных привычек, нормализацию режима питания, а также медикаментозную терапию.

Основная цель лечения больных с функциональной диспепсией – улучшение объективного и субъективного состояния, включая устранение болей и диспепсических расстройств.

Учитывая то, что при ФД, в отличие от органических заболеваний, отсутствуют четкие периоды обострения и ремиссии, заболевание отличается непредсказуемыми эпизодами ухудшения и улучшения состояния, при

разработке диетических рекомендаций учитываются индивидуальные особенности течения заболевания, взаимосвязь клинических проявлений с употреблением определенных продуктов.

Так, имеются данные о плохой переносимости жирной пищи, молочных продуктов, кофе. Однако целесообразным является исключение той пищи, связь которой с возникновением диспепсических симптомов совершенно убедительна. Курение и алкоголь считаются факторами риска ФД, поэтому их ограничение является оправданным.

Питание больных с ФД должно полностью обеспечивать организм больных энергией, пластическими и регуляторными компонентами, способствовать нормализации секреторной, моторной функции желудка, психоэмоционального состояния больных.

Учитывая то, что при ФД, в отличие от органических заболеваний, отсутствуют четкие периоды обострения и ремиссии, диета при ФД всегда индивидуальна и назначается на длительное время. Внесение коррекции в питание больных всегда должно быть аргументировано, особенно если вопрос касается запрещения тех или иных продуктов. Необоснованное исключение большого количества блюд значительно ухудшает качество жизни больных с ФД и может наносить вред больному.

Рекомендации по питанию должны включать соблюдение ритма питания (ведь мы хотим нормализовать ритм моторики желудка!), исключение продуктов, раздражающих слизистую оболочку желудка (горячие блюда, алкоголь, особенно натощак, газированные напитки, острые, копченые, жареные блюда, большие объемы пищи, принятой за один раз) [1, 3, 5, 7, 11, 12, 13].

При лечении больных с функциональной диспепсией наиболее часто применяются (в зависимости от состояния больных)

следующие **медикаментозные препараты** или их комбинации: прокинетики (итоприд), антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса, антагонисты H₂-рецепторов гистамина), невсасывающиеся антацидные препараты (висмута трикалия дицитрат (де-нол)), ферментные препараты (фестал, микразим, панзинорм, пензитал).

Иногда у больных с хроническим гастритом, ассоциируемым с *Helicobacter pylori* (HP), и сочетающимся с функциональной диспепсией, проводится антихеликобактерная терапия, в ходе которой в качестве базисных препаратов чаще используются висмута трикалия дицитрат (де-нол) или ингибиторы протонного насоса.

Лицам с выраженными психогенными нарушениями, а также при возникновении симптомов, связанных с психоэмоциональными факторами, показано наблюдение гастроэнтеролога (терапевта) совместно с неврологом. Целесообразно назначать небольшие дозы антидепрессантов или транквилизаторов [1, 3, 5, 7, 11, 12, 13].

При язвенноподобном варианте в целом показаны те же терапевтические мероприятия, что и при язвенной болезни. Назначают антациды (альмагель, маалокс, алмол, фосфалюгель), селективные холинолитики (гастроцепин), H₂-блокаторы (реже – ингибиторы протонной помпы).

Замечено, что эффективность медикаментозных препаратов у больных функциональной диспепсией ниже, чем у больных с органической патологией.

При рефлюксоподобном варианте заболевания высокоэффективны препараты, повышающие тонус нижнего пищеводного сфинктера и ускоряющие эвакуацию из желудка, т.е. прокинетики (итоприд, Итомед[®]). Прокинетики назначают в обычных дозах 3 раза в день за 15 мин. до еды.

При дискинетическом вари-

анте показана комбинация прокинетики с обволакивающими средствами (сукральфат, вентер) [1, 3, 5, 7, 11, 12, 13].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке имеется европейский препарат итоприда гидрохлорида – Итомед[®] компании «PRO. MED. CS Praha a.s.» с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

Активное действующее вещество Итомед[®] представлено итоприда гидрохлоридом, обладающим комбинированным механизмом действия. Препарат проявляет свойства антагониста периферических D₂-допаминовых рецепторов и блокатора ацетилхолинэстеразы. Блокирование D₂-рецепторов способствует увеличению активности аденилатциклазы и уровня цАМФ в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с повышением двигательной активности этих отделов. Одновременно препарат активизирует освобождение и обеспечивает увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгируя его влияние, что, в свою очередь, сопровождается повышением перистальтической активности тонкого и толстого кишечника. Кроме того, благодаря взаимодействию с D₂-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны Итомед[®] оказывает противорвотный эффект [2, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 13].

Итомед[®] быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Относительная биодоступность составляет 60%, обусловлена метаболизмом при первом прохождении через печень (*first-pass effect*). Пища не оказывает влияния на биодоступность препарата. После приема 50 мг итоприда гидрохлорида внутри максимальная концентрация в плазме крови C_{max} достигается

через 0,5 ч. и составляет 0,28 мкг/мл. При повторном приеме препарата в дозе 50–200 мг 3 раза/сут. в течение 7 дней фармакокинетика препарата и его метаболитов была линейной, а кумуляция оказалась минимальной.

К существенным достоинствам Итомед[®] относят минимальную способность проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому у него отсутствуют центральные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты. Немаловажным является также то, что метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при сочетании с другими лекарственными средствами, метаболизм которых связан с ферментами системы цитохрома P450.

Итомед[®] назначается внутрь до еды по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в день. Средняя суточная доза составляет 150 мг. Рекомендованный курс лечения – 2–3 недели. У пожилых пациентов дозу снижают. Если препарат не был принят вовремя, то в дальнейшем его следует принимать через равные промежутки времени [2, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12].

Ряд исследований освещали вопросы сравнительной эффективности и безопасности итоприда. Так, рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности итоприда гидрохлорида и мозаприда цитрата при лечении ФД. 30 пациентов с ФД получали итоприд (50 мг 3 раза в день), 30 пациентов – мозаприд (5 мг 3 раза в день). После 2-недельного курса лечения 17 (57%) пациентов из группы итоприда и 9 (30%) ($p < 0,05$) из группы мозаприда оценили терапевтический эффект как очень хороший. Количество пациентов, оценивших терапевтический эффект как плохой, было 0 и 3 ($p < 0,05$) соответственно. Врачи отметили очень хороший эффект в группе итоприда у 24 (80%) пациентов,

мозаприда – у 15 (50%) пациентов.

Ни у одного пациента, принимавшего итоприд, клинический эффект не был охарактеризован врачом как плохой, в то время как в группе мозаприда этот показатель достиг 10%. В группе итоприда 93% пациентов оценили общую клиническую эффективность как очень хорошую и хорошую, в группе мозаприда этот показатель составил 63%. Нежелательных явлений в группе итоприда ни у одного пациента выявлено не было. У 5 больных (16%), принимавших мозаприд, на фоне терапии развились нежелательные явления, двое из пациентов выбыли из исследования в связи с развившимися нежелательными явлениями (у одного – диарея; у второго – диарея, боли в животе, слабость, сухость во рту, головокружение). Общая переносимость итоприда была охарактеризована врачами как отличная у 23 пациентов (76%), мозаприда – у 8 пациентов (26%) ($p < 0,05$), как плохая – у 0 и

6 (20%) пациентов соответственно. По итогам исследования, итоприд обладает существенно лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с мозапридом [2, 3, 7, 13].

Еще в двух работах была подтверждена безопасность итоприда, а также превосходство по сравнению с метоклопрамидом в купировании симптомов неязвенной диспепсии. Ввиду этого сейчас итоприд является препаратом выбора при лечении неязвенной диспепсии [2, 3, 7, 9, 11–13].

За период широкого клинического использования итоприд рекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Проведенные постмаркетинговые исследования подтвердили безопасность итоприда гидрохлорида. Резуль-

таты применения этого препарата более чем у 10 млн. пациентов не выявили ни одного случая удлинения интервала QT. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Таким образом, Итомед® выгодно отличается от других прокинетики тем, что действие препарата реализуется на всем протяжении пищеварительного тракта. Итомед® обладает комбинированным механизмом действия, что позволяет повысить результативность терапии нарушений моторики ЖКТ при хорошей переносимости и высокой безопасности лечения. Имея достаточно широкий диапазон назначения, Итомед® открывает новые перспективы в лечении дискинезий ЖКТ [2, 3, 7, 9, 10, 11]. ■

Список литературы

1. Логинов А.С., Васильев Ю.В. Неязвенная диспепсия // Российский гастроэнтерологический журнал. 1999. №4. С. 56–64.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения итоприда гидрохлорида в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. 2009. №13. С. 50–54.
3. А.Н. Иванов, А.С. Прянишникова, Л.П. Краснолобова. Современные представления о диагностике и лечении функциональной диспепсии // Фарматека. 2011. №12. С. 44–48.
4. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Кашеварова С.С., Шептак Н.Н. Мультифакторность клинической картины функциональной диспепсии // РМЖ. 2012. №15. С. 778.
5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2007. 1045 с.
6. В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич, А.Ю. Чернов. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром/Луганск: Ред.-изд. отдел ОАО «Луганская областная типография», 2006. 340 с.
7. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Буторова Л.И. Основные принципы диагностики и лечения функциональной диспепсии в поликлинических условиях // РМЖ. №31. 2013. С. 1646.
8. Старостин Б.Д. Современные представления о функциональной (неязвенной) диспепсии // Болезни органов пищеварения. 2000. №1. С. 3–7.
9. Sawant P., Das H.S., Desai N., Kalokhe S., Patil S. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride Hydrochloride and Domperidone in Patients with Non-Ulcer dyspepsia // The American journal of gastroenterology. Journal of The Association of Physicians of India. August 2004. Vol. 52. P. 626–628.
10. Kamath S., Vinod K., Verghese J., Bhatia Sh. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride and Metoclopramide in Patients with Non-Ulcer dyspepsia // JAMA-India. August 2003. Vol. 2, №8. P. 95–98.
11. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // Gastroenterology Today. 2004. Vol. 8. P. 1–8.
12. Материалы сайта <http://www.medlinks.ru>
13. Материалы сайта <http://www.mif-ua.com>

Впервые опубликовано в журнале «Гастроэнтерология», спецвыпуск №1, 2014 г., стр. 28–30.

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 зависит 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.

Высвеченные побочные реакции обычно не сильно выражены и исчезают при отмене терапии.

Противопоказания: повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата, желудочно-кишечное кровотечение, 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 флавинозависимой 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



Внепищеводные проявления ГЭРБ

Туриченко М.М.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», г. Краснодар

В статье представлены внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и дифференциальная диагностика кашля как наиболее распространенного из них.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуационной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого. Это приводит к повреждению дистального отдела пищевода и развитию в нем функциональных нарушений и (или) дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия; эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем – цилиндрической (железистой) метаплазии (пищевод Барретта) [5].

В настоящее время в значительной степени возросло внимание, уделяемое патологии пищевода. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) мировым сообществом гастроэнтерологов признана ведущей проблемой, требующей безотлагательного решения. Это заболевание исключительно широко распростра-

нено, его лечение на практике бывает затруднено и вызывает достаточно серьезные последствия.

Так, в Европе ГЭРБ страдают порядка 50 миллионов человек, в США – около 20 миллионов. В нашей стране ее распространенность в различных регионах колеблется от 40 до 60%. При этом 67% пациентов в качестве основного симптома ГЭРБ отмечают изжогу в дневное время, а 49% – и днем, и ночью. Более 90% больных оценивают выраженность симптомов заболеваний как умеренную и тяжелую [2].

В последние годы большинство зарубежных и отечественных исследователей отмечают рост заболеваемости ГЭРБ и увеличение частоты выявления таких серьезных ее осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [6]. Клинические проявления ГЭРБ наиболее многообразны и характеризуются как пищеводными проявлениями, так и широким спектром внепищеводных симптомов. В 1997 г. в Бельгии впервые было

приведено определение ГЭРБ в качестве самостоятельной нозологической единицы. В 2006 г. принято Монреальское определение ГЭРБ как заболевания, при котором отмечается патологический заброс содержимого желудка в пищевод с развитием беспокоящих пациента симптомов, сопровождающихся или не сопровождающихся видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода или ряда осложнений и оказывающих негативное влияние на качество жизни человека. В первом случае говорят о рефлюкс-эзофагите или об эндоскопически позитивной форме ГЭРБ, во втором – об эндоскопически негативной форме ГЭРБ.

В настоящее время выделяют:

- неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) – одну из разновидностей ГЭРБ (50–60%), отличающуюся наличием характерных симптомов без эндоскопически видимого повреждения слизистой пищевода и исключением предшествующей антисекреторной терапии;
- эрозивный рефлюкс-эзофагит – 20–30%;
- пищевод Барретта – 6–12%;
- аденокарциному пищевода – 0,5%.



Неэрозивная ГЭРБ характеризуется присутствием типичных симптомов, вызванных рефлюксом и снижением качества жизни. Однако при проведении эндоскопии каких-либо визуальных повреждений со стороны слизистой пищевода выявлено не было.

Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога, отрыжка кислым содержимым или нектислотные рефлюксы.

Изжога – основной симптом ГЭРБ – встречается с той или иной периодичностью у 20–40% всего населения [6]. При этом заболеваемость ГЭРБ продолжает неуклонно расти. Так, за последние 20 лет относительная частота обнаружения язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при эндоскопических исследованиях уменьшилась соответственно с 15,9 до 4,6% и с 39,1 до 9,3%. Частота выявления эрозивной ГЭРБ, напротив, возросла с 3,1 до 16%. Основную патогенетическую роль при ГЭРБ играют:

- дисфункция антирефлюксных механизмов;
- снижение тонуса нижнего пищевого сфинктера и нарушение моторики пищевода и желудка;
- воздействие соляной кислоты, пепсина, желчи и панкреатических ферментов на слизистую пищевода и достаточно длительный контакт с этими средами;
- подавление устойчивости слизистой пищевода и развитие ее морфологических изменений.

Ведущее место в лечении ГЭРБ в настоящее время отводится использованию:

- ингибиторов протонной помпы (ИНП) в достаточных дозах;
- прокинетиков – итоприда гидрохлорида (ганатон);
- антацидных препаратов (гевискон, маалокс, фосфалюгель, магнелии сульфат);
- при необходимости антихеликобактерному лечению;
- в первую очередь, изменению образа жизни и режиму питания.

Изучение ГЭРБ выявило и другие нарушения в организме, ока-

Таблица 1. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Симптомы	Проявления
Стоматологические	Периодонтит, кариес, эрозии эмали, гингивиты, жжение языка, изменение сосочков языка, афты слизистой полости рта.
Респираторные	Бронхиальная астма, рецидивирующая пневмония, хронический кашель.
Оториноларингологические	Дисфония, оталгия. Болезненность при глотании, охриплость голоса, покашливание, першение в горле, ларингоспазм, афония, ларингит, папилломатоз гортани, латеральные шейные боли.
Абдоминальные	Тошнота, рвота, чувство быстрого насыщения, переполнения, тяжесть, боли в эпигастрии, метеоризм.
Псевдокардиальные	Некоронарогенная боль за грудиной, усиливающаяся в горизонтальном положении или при наклоне, пищеводная боль после острой, горячей или холодной пищи.

зывающие воздействие на трахею, бронхи, сердце.

Внепищеводные (атипичные) проявления ГЭРБ составляют 25% всех случаев заболевания и могут встречаться гораздо чаще, чем предполагается. В связи с этим интерес к ГЭРБ постоянно возрастает среди большого числа специалистов – не только гастроэнтерологов, но и пульмонологов, кардиологов, ЛОР-врачей, стоматологов и других специалистов (табл. 1).

Первым предположение о взаимосвязи бронхоспазма и гастроэзофагеального рефлюкса еще в 1892 г. высказал выдающийся врач Уильям Ослер, который описал приступ удушья, возникший после еды. Он впервые отметил развитие бронхоспазма в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода.

В 1946 г. Мендельсон описал случай бронхоспазма, вызванный аспирацией желудочного содержимого. Как показали результаты исследований последних лет, появление и усугубление ночных симптомов бронхиальной астмы может

провоцировать ГЭРБ за счет двух патогенетических механизмов: рефлукторного (вагусного) и микроаспирационного [4]. Если происходит высокий заброс содержимого желудка, кислого желудочного содержимого, то возможно возникновение микроаспирации этого содержимого в трахею и бронхи, а затем развитие симптомов со стороны органов дыхания. В том случае, когда имеется дистальный рефлюкс, т.е. кислота не забрасывается высоко, можно говорить о рефлукторном бронхоспазме.

Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс может только отягощать течение бронхиальной астмы, которая возникла под действием других эндогенных и экзогенных факторов. Все вышеизложенное послужило причиной появления термина «рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма».

Наличие ГЭРБ зачастую является причиной возникновения тяжелых обострений хронических бронхитов, а также течения острых заболеваний верхних дыхательных путей, кашля.

Наличие изжоги, дисфагии, отрыжки, эзофагоспазма при ГЭРБ является причиной появления болей за грудиной, что приходится учитывать при дифференциальной диагностике болей в грудной клетке, кардиалгий. Выяснено, что некоронарогенные боли испытывают 30% больных с типичными стенокардитическими болями, т.е. эти пациенты имеют ангиографически интактные коронарные артерии. У 71% из них выявляют патологию пищевода, у 46% – рефлюкс-эзофагит, у 49% – эзофагоспазм [5]. При обследовании больных с «синдромом Х» – у 60% из них доказан пищеводный вклад в развитие боли [5]. Таким образом, проблема ГЭРБ требует особого внимания при дифференциальной диагностике или как сопутствующая проблема.

В 1977 г. Irwin и соавт. опубликовали обзор, посвященный тому, что причина хронического кашля может быть установлена, если используется анатомический диагностический протокол [2]. Знание анатомического строения кашлевого рефлекса позволяет выявлять причины кашля, находящиеся за пределами дыхательной системы. Использование этого системного протокола позволяет установить причину возникновения кашля у обследуемых, а применение специфической терапии приводит к разрешению кашля в 50–60% случаев. Позже при обследовании пациентов, наблюдавшихся по поводу хронического непродуктивного кашля неясной этиологии продолжительностью более трех недель, Irwin и соавт. обнаружили, что синдром постназального затека, астма и ГЭРБ были причиной кашля в 86% случаев. Если среди пациентов были взрослые некурящие, которые не получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и имели нормальную рентгенограмму органов грудной клетки, этот показатель увеличивался до 99,4%. ГЭРБ была причиной хро-

нического кашля у 40% больных.

Smugnios и соавт. при обследовании пациентов с продуктивным кашлем обнаружили, что ГЭРБ является причиной кашля с мокротой в 15% случаев [2]. Кашель, пожалуй, наиболее частый симптом, с которым приходится встречаться в практической деятельности (из внепищеводных проявлений).

Патогенез кашля, индуцированного ГЭРБ

Известны два механизма кашля [2], индуцированного ГЭРБ:

- стимуляция эзофаготрахеобронхиального рефлекса при воздействии желудочного содержимого на вагусные рецепторы дистальной части пищевода;
- активация кашлевого рефлекса с рецепторов гортани и трахеобронхиального дерева при микро- или макроаспирации содержимого пищевода.

Существенный вклад в понимание механизмов кашля, вызванного ГЭРБ, внесли измерение pH в проксимальном и дистальном отделах пищевода, изучение влияния инфузии кислоты в пищевод и оценка факторов, подавляющих кашель. На основании этого авторы сделали вывод, что кислое желудочное содержимое стимулирует рецепторы слизистой оболочки дистального отдела пищевода, приводя к рефлекторному кашлю. При использовании суточной рН-метрии Irwin и соавт. [2] обнаружили, что рефлюкс возникал одновременно с 78% эпизодов кашля. На основании отсутствия изменений на рентгенограммах органов грудной клетки и нормальных результатов обследования гортани исключили аспирацию и подтвердили, что ГЭРБ вызывает кашель посредством эзофаготрахеобронхиального рефлекса. Позднее проводили рН-метрию и оценивали время кислотного клиренса пищевода у 12 здоровых и 30 пациентов с кашлем неуточненной этиологии [2]. Пациенты не только имели больше кашлевых эпизодов, по

сравнению с группой контроля (в среднем 88,3 и 5,7 соответственно), но и более продолжительное время контакта кислоты с пищеводом (3 и 0,7 мин., соответственно).

Таким образом, вероятность того, что эзофаготрахеобронхиальный рефлекс является ведущим механизмом образования кашля, вызванного ГЭРБ, подтверждают следующие данные:

- больше эпизодов кашля регистрировалось при контакте кислоты с дистальным, а не с проксимальным отделом пищевода;
- часто отмечалось наличие дистального эзофагита;
- ларингоскопия и бронхоскопия не выявляли повреждений, вызванных аспирацией кислоты;
- кашель, вызванный кислотой, можно подавить введением в пищевод лидокаина, который ингибирует афферентные пути рефлекса.

Клинические проявления ГЭРБ у взрослых зависят от патогенеза. Наиболее часто встречается клинический синдром, обусловленный эзофаготрахеобронхиальным рефлексом. Такие симптомы, как изжога, кислый вкус во рту и отрыжка встречаются редко. Более половины (50–75%) пациентов не имеют желудочно-кишечных симптомов рефлюкса, в то время как у остальных кашель предшествует их появлению. Кашель возникает, преимущественно, при изменении положения тела, особенно при наклонах, в дневное время суток, реже ночью, что, вероятно, обусловлено активизацией механизмов защиты, которые препятствуют смыканию нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в горизонтальном положении тела. Кашель, вызванный ГЭРБ, обычно сухой и продолжается в среднем от 13 до 58 месяцев, у большинства пациентов он обостряется после инфекции верхних дыхательных путей.



Согласно данным других исследователей, микроаспирация может быть механизмом развития кашля у отдельных пациентов [2]. У пациентов с микроаспирацией желудочно-кишечные симптомы встречаются чаще и могут предшествовать кашлю. Наряду с желудочно-кишечными, могут наблюдаться симптомы поражения гортани, такие как дисфония и охриплость голоса. У большинства пациентов при ларингоскопии обнаруживаются признаки воспаления гортани.

Диагностика хронического кашля, вызванного ГЭРБ

Для уточнения причин возникновения кашля особое значение имеет сбор анамнеза. Наличие характерных симптомов, таких как изжога, отрыжка, усиление кашля после приема пищи, способствующей снижению давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС; шоколад, кофе, перец, алкоголь, продукты с большим содержанием жиров); охриплость голоса, особенно по утрам, увеличение массы тела, позволяет предположить наличие ГЭРБ.

Однако у некоторых пациентов данных только анамнеза недостаточно для диагностики ГЭРБ как причины кашля. По данным ряда исследований, кашель может быть единственным проявлением ГЭРБ [4]. Так, Irwin и соавт. [2] при проведении суточной рН-метрии у пациентов с изолированным хроническим кашлем неясной этиологии обнаружили увеличение времени, при котором рН в дистальном отделе пищевода был менее 4. Некоторые эпизоды кашля возникали одновременно с рефлюксами. Выявляются эпизоды рефлюкса у пациентов с кашлем, которые отрицали симптомы ГЭРБ, и еще у 3-х пациентов, у которых желудочно-кишечные симптомы рефлюкса появились позже кашля.

Диагностический протокол, применяемый у пациентов с каш-

лем, вызванным ГЭРБ, может включать контрастную эзофагографию, эндоскопическое исследование пищевода и пищеводную манометрию. Однако «золотым стандартом» является суточная рН-метрия, специфичность и чувствительность которой достигает 90% [1]. Другим важным преимуществом суточной рН-метрии является то, что она позволяет выявить связь между эпизодами кашля и рефлюкса. У 80% пациентов с хроническим кашлем кислый рефлюкс в дистальном отделе пищевода возникал одновременно с кашлем.

Таким образом, выявление временной связи эпизодов кашля и рефлюкса является диагностически более значимым, чем общее время контакта кислоты с пищеводом, которое может быть нормальным у некоторых пациентов [3].

Для диагностики бронхолегочных проявлений ГЭРБ [4] необходим следующий алгоритм. После тщательного изучения жалоб и анамнеза (исключение курения, приема ингибиторов АПФ) целесообразно провести рентгенологическое исследование органов дыхания с целью исключения их возможной патологии. Затем исследуют функции внешнего дыхания, и при наличии изменений осуществляют исследование бронхиальной проходимости (лекарственные тесты с β_2 -адреномimetиками и др.). Заключительный этап – это исследование пищевода: эзофагогастроскопия и мониторинг рН.

Лечение пациентов с кашлем, индуцированным ГЭРБ

Противорефлюксная терапия приводит к разрешению кашля почти у всех пациентов. Для повышения эффективности режима терапии может потребоваться интенсивная и продолжительная кислотная супрессия. У большинства пациентов длительный контроль кашля достигался путем поднятия головного конца кровя-

ти, снижения массы тела, соблюдения диеты и приема антацидов или блокаторов протонной помпы в достаточной дозе на ночь.

В последние годы рекомендуют начинать лечение с ИПП (омепразол 20 мг, пантопризол 40 мг или рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг – один или два раза в день), так как этот класс препаратов обеспечивает более эффективный контроль кислотообразования, чем H_2 -антагонисты [4]. Так как ГЭРБ является хроническим заболеванием, кашель может рецидивировать после прекращения медикаментозной терапии, поэтому могут потребоваться длительные повторные курсы лечения.

Действительно, «немотивированный» хронический кашель часто обусловлен ГЭРБ. В одном из исследований было выявлено [2], что у пациентов с хроническим кашлем в 78% случаев последний был связан с ГЭРБ. Однако часто при хроническом кашле неправильно ставят диагноз того или иного заболевания органов дыхания и назначают неадекватное лечение. Поэтому неэффективность кислотной супрессии всегда актуализирует необходимость уточнения диагноза и дальнейшее продолжение диагностического поиска.

Представим клинические примеры длительно сохраняющегося кашля как проявления ГЭРБ, отягощающего течение астмы при ГЭРБ.

Первый клинический случай

Пациентка В., 32 года, обратилась в консультативный центр поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» (ККБ №2) г. Краснодара с жалобами на сохраняющийся кашель, преимущественно сухой, в течение 6 месяцев после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В этот период пациентка отмечала непостоянную заложенность носа или наличие слизистого отделяемого из носа, першение в горле, утомляемость. Она проводила лече-

ние у ЛОР-врача и пульмонолога; дважды использовалась антибиотикотерапия (амоксиклав и левофлоксацин), физиотерапевтическое лечение (ФТЛ). Применение местных средств не было эффективным. За это время пациентка была обследована у аллерголога (данных об аллергопатологии не получено). По результатам обследования: КТ пазух носа – без патологии; посев из зева – патогенная микрофлора не выявлена. Рентгенография грудной клетки, результаты функции внешнего дыхания и тест с беротексом были в пределах нормы. Признаков бронхиальной обструкции при осмотре и аускультации также не выявлялось.

При активном сборе жалоб пациентка отмечала: периодически – изжогу, горечь во рту, отрыжку воздухом, которую купировала приемом воды; увеличение веса в течение последнего года на 10 кг.

В ходе проведения фиброгастроэноскопии (ФГДС) обнаружены: недостаточность кардии; дистальный неэрозивный рефлюкс-эзофагит; катаральный гастрит; дуоденит. Н.Р.(–).

Пациентке было назначено следующее лечение: рабепразол 20 мг – дважды в день, ганатон 50 мг – 3 раза в день, гевискон – через один час после еды. Она начала соблюдать диету, режим питания, вести более активный образ жизни. На фоне лечения симптомы кашля начали уменьшаться только через 2 недели, но сохранялись еще в течение месяца. Через 2 месяца пациентка снижала массу тела на 3 кг, продолжала принимать рабепразол 20 мг

однократно в сутки и чувствовала себя значительно лучше. Кашель полностью прошел через 6 недель от начала лечения ГЭРБ.

Второй клинический случай

Пациент С., 52 года, наблюдается по поводу астмы, смешанной формы в течение 20 лет. Последние годы участились обострения астмы, простудные заболевания, обострения фарингита. Он обращался к иммунологу, ЛОР-врачу; проводимое лечение не обеспечивало существенный эффект. При обращении выяснилось, что периодически отмечает отрыжку воздухом, изжогу, горечь во рту по утрам. Предыдущие годы проводилось лечение у гастроэнтеролога по поводу стеатогепатоза. По результатам ФГДС, которая проводилась 10 лет назад, выявлялся хронический гастроэнозит, в тот период изжога не беспокоила. Последние 10 лет пациент отмечает повышение веса на 10 кг.

В ходе обследования ФГДС обнаружены: дистальный неэрозивный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эрозии антрального отдела желудка, дуоденит. Н.Р.(+).

По ультразвуковому исследованию (УЗИ) брюшной полости: диффузные изменения печени без изменений размеров, диффузные изменения поджелудочной железы. Результаты анализа крови: эритроциты – $4,2 \times 10^6$ мм³; гемоглобин – 130 г/л; лейкоциты – $6,8 \times 10^3$ мм³; АСТ – 19,4 ед./л; АЛТ – 28,2 ед./л; щелочная фосфатаза (ЩФ) – 54,0 ед./л; гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 25,2 ед./л; билирубин общий – 13,2 мкмоль/л; прямой би-

лирубин – 2,6 мкмоль/л; амилаза – 29,6 ед./л.

Выставленный диагноз: ГЭРБ. Неэрозивный рефлюкс-эзофагит. По поводу активного хеликобактерного гастроэнодита назначена антихеликобактерная терапия, ИПП (рабепразол 20 мг – 2 раза в день в течение 20 дней, итоприд 50 мг – 3 раза в день, кларитромицин 500 мг – 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг – 2 раза в день в течение 10 дней, с последующим приемом рабепразола 20 мг – 1 раз в день в течение месяца). На фоне лечения диспептические явления в виде изжоги, отрыжки прошли в течение недели. В последующем пациент соблюдал диету и режим питания, а также использовал рабепразол – по потребности при диетических нарушениях.

Наблюдение пациента у пульмонолога в последующие месяцы привело к улучшению течения астмы: астма, смешанная форма, в стадии ремиссии. Пациент получал базовую терапию симбикордом – 160/4,5 мкг/доза – 2 раза в день.

Таким образом, при наличии длительно протекающих или частых обострениях со стороны легких, бронхолегочной системы, ЛОР-заболеваний, плохо поддающихся лечению, необходимо помнить и активно выявлять жалобы и проводить обследование для исключения ГЭРБ. Лечение этой патологии очень часто дает возможность достичь улучшения и исключения симптомов при многих внепищеводных проявлениях ГЭРБ или улучшения течения сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы или ЛОР-заболеваний. ■

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Рекомендации по обследованию и лечению больных ГЭРБ. М., 2001.
2. Овсянников Е.С., Семенкова Г.Г. ГЭРБ как причина кашля // Consilium. Medicum. 2012. Т. 6, №10.
3. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления ГЭРБ. М.: «Гиппократ».
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни органов пищеварения. Патология, физиология, клиника, диагностика и лечение. М.: Триада-Х, 2000.
5. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. 2-е изд., исправ. и доп. М.: «Геотар-Медиа», 2009.
6. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новый взгляд на проблему ГЭРБ, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы // РЖГГК. 2014. Т. 24, №5.

Гемохроматоз в практике клинициста



Еремина Е.Ю.
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
Медицинский институт, г. Саранск

В статье приводятся современные данные по этиологии, патогенезу, особенностям клиники, диагностики и лечения больных гемохроматозом. Особое внимание уделено наследственному гемохроматозу и его генетическому многообразию. На клиническом примере продемонстрирована сложность диагностики заболевания, обусловленная генетическим полиморфизмом.

Многообразие вариантов патологии печени неинфекционного генеза, длительная малосимптомность даже при высокоактивных формах ее поражения, сопровождающихся гепатодепрессией, делают необходимым выполнение сложного диагностического алгоритма с не всегда предсказуемым результатом. Благодаря внедрению современных диагностических технологий становится возможным выявление многочисленных заболеваний печени, ранее считавшихся редкими. Одним из таких заболеваний является гемохроматоз печени.

В качестве иллюстрации сложности диагностики данной патологии на практике приводим описание истории болезни больной У., 1992 г.р., заболевшей остро 20.09.2014 г. В этот день у пациентки без видимой причины появилась тошнота, рвота до трех раз в сутки, тяжесть в правом подреберье, слабость, субфебрильная температура тела. На следующий день она заметила потемнение мочи, а еще через день – обесцвеченный кал и иктеричность склер, в связи с чем была проконсультирована инфекционистом, госпитализирована в ЦРБ, а затем переведена в гастроэнтерологическое отделение Мордовской республиканской клинической больницы.

При осмотре состояние было расценено как удовлетворительное. Из жалоб отмечались небольшая слабость и периодически возникающая после еды тяжесть в правом

подреберье. Из ранее перенесенных заболеваний были отмечены лишь ОРВИ и краснуха в детстве. Никаких лекарственных, растительных препаратов и БАД за последний год не принимала. Замужем, имеет ребенка трех лет. Беременность и роды протекали без осложнений. В настоящее время менструации нерегулярные. Аллергологический, эпидемиологический, профессиональный анамнез без особенностей. Кровь и кровезаменители не переливались. Туберкулез, вирусные гепатиты, сахарный диабет у себя и близких родственников отрицает. Из особенностей: бабушка пациентки умерла от цирроза печени в возрасте 65 лет. У бабушки, матери и самой пациентки – темный оттенок кожи по типу меланодермии.

Объективно на момент осмотра отмечается выраженная желтушность кожи на фоне меланодермии, субиктеричность склер, единичные «сосудистые звездочки» на коже спины. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см по правой срединно-ключичной линии, умеренной плотности, безболезненная. Поверхность печени гладкая, край ровный, закругленный. Селезенка +2 см, гладкая, мягко-эластичной консистенции, безболезненная. Моча темного цвета, кал ахоличен, без слизи и крови.

При обследовании выявлено инфицирование гепатотропными вирусами, а также описторхоз, лептоспироз, иерсиниоз, токсоплазмоз, паразитарные инвазии не были подтверждены.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, выраженные диффузные изменения паренхимы печени, асцит, портальная гипертензия, умеренное увеличение и диффузные изменения поджелудочной железы. КТ органов брюшной полости: печень увеличена в размерах (ПЗР правой доли 190 мм, левой доли 94 мм), плотностью от 28 до 73 ед.Н, контуры ровные, четкие, I сегмент увеличен по типу «боксерской перчатки». Вокруг печени свободная жидкость. При контрастировании паренхима равномерно накапливает контраст. Сосудистый рисунок не изменен. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Определяется симптом «перипортального венца». Воротная вена 14 мм, нижняя полая вена 20 мм в диаметре. Желчный пузырь сокращен, окружен свободной жидкостью. Содержимое гомогенное, стенка не утолщена, четкая, ровная, равномерно контрастируется. Просвет холедоха 4 мм. Поджелудочная железа: ПЗР в области головки 37,7 мм, тела 28 мм, хвоста 19,6 мм, окружена небольшим количеством жидкости. Структура гомогенная, контуры нечеткие. Вирсунгов проток четко не визуализируется. Селезенка увеличена, размером

178×66,4 мм, плотностью от 32 до 66 ед.Н, контуры ровные, мозаичный тип контрастирования. Почки без особенностей. Контрастирование своевременное. Надпочечники не изменены. В малом тазу и правой плевральной полости свободная жидкость. Множественные увеличенные парааортальные лимфоузлы до 34×16×14 мм. Заключение: КТ-картина гепатоспленомегалии, цирроза печени, портальной гипертензии, перегиба желчного пузыря, отека поджелудочной железы, лимфоаденопатии, асцита, правостороннего гидроторакса. ЭГДС 08.10.2014: пищевод не изменен. Складки желудка продольные, извитые, слизистая розовая, с очажками атрофии. Луковица 12-перстной кишки среднего объема, слизистая розовая, постбульбарные отделы свободно проходимы, слизистая розовая, с высыпаниями в виде «манной крупы». БДС до 0,5 см. ТОХ до 0,8 см. Желчи нет.

Результаты клинического и биохимического исследования крови представлены в табл. Анализ крови на онкомаркеры: СА 72-4 – 62,5 Ед/мл, СА 19-9 – 400,0 Е/мл, альфа-фетопротеин (АФП) – 66,93 МЕ/мл, раковый эмбриональный антиген (РЭА) – 1,3 нг/мл; от 20.10.2014: СА 19-9 – 72 Ед/мл, АФП – 230,85 МЕ/мл, РЭА – 0,9 нг/мл. СА 125 и СА 15-3 – в N.

Гликозилированный гемоглобин: 4,0%. Гликемический профиль: 12.00 – 7,32 ммоль/л, 16.00 – 15,4 ммоль/л, 22.00 – 14,2 ммоль/л, 6.00 – 5,26 ммоль/л. Анализ крови на IgM – 121 мг/дл (норма 46–304), IgA 130 мг/дл (норма 82–453), IgG 786 мг/дл (норма 751–1560).

В качестве рабочего диагноза был выставлен цирроз печени неуточненной этиологии (класс В по Чайлду-Пью), высокой активности. Портальная гипертензия. Асцит. Двусторонний гидроторакс. Гепатоспленомегалия. Печеночно-клеточная недостаточность. Желтуха. Хронический панкреатит, нестойкая ремиссия. Хронический холецистит, нестойкая ремиссия. Транзиторная гипергликемия (на фоне начатой терапии глюкокортикостероидом).

Дифференциальный диагноз

проводился с АНА-негативным аутоиммунным гепатитом, наследственными гепатозами и опухолевыми заболеваниями печени. Были исследованы в динамике сывороточные маркеры аутоиммунных заболеваний печени (AMA M2, ANA, LKM, SLA/LP), болезни Вильсона-Коновалова (результат отрицательный).

За время стационарного лечения получала гептрал, реамберин, раствор глюкозы с калием хлоридом, ремаксол, энтрогель, полифепан, креон. С 15.10.2014 г. начата терапия дексаметазоном 16 мг/сут. в/в, затем преднизолоном per os 30 мг/сут., урсосаном 1000 мг в сутки. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика – улучшение общего самочувствия и функциональных показателей печени, значительное уменьшение желтухи. Вместе с тем, учитывая выявленное значительное повышение уровня сывороточного ферритина до 1560 нг/мл, возникло подозрение на гемохроматоз. Пациентке была проведена пункционная биопсия печени: портальные тракты не расширены и слабо фиброзированы. В них наблюдается гиперплазия мелких желчных протоков. В портальных трактах и в синусоидах часто встречаются макрофаги с крупногранулярной пигментной зернистостью в цитоплазме. Участки перисинусоидального фиброза. Умеренно выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. При окраске по Перлсу отложения соединений железа выявляются в цитоплазме портальных макрофагов и клеток ретикулоэндотелиальной системы по ходу синусоидов. Морфологическое заключение: Гемосидероз печени. Признаков аутоиммунного гепатита в представленных препаратах не выявлено. Проведено генетическое исследование крови на мутации гена HFE от 03.12.2014: мутация His63Asp выявлена в гетерозиготном состоянии; мутация Ser65Cys не выявлена; мутация Cys282Tyr выявлена в гетерозиготном состоянии.

Заключительный диагноз основной: Гемохроматоз. Мутации в гене HFE: His63Asp – в гетерозиготном состоянии; Ser65Cys – не выявлена; Cys282Tyr – в гетерозиготном состо-

янии. Острый гепатит, вызванный перегрузкой железом, фаза реконвалесценции. Осложнения: Портальная гипертензия: спленомегалия, гиперспленизм.

Таким образом, у пациентки были выявлены две мутации в гетерозиготном состоянии, что подтверждает диагноз HFE-гемохроматоза.

Гемохроматоз представляет собой болезнь «накопления» в рамках синдрома перегрузки организма железом. Выделяют первичный и вторичный гемохроматоз. Первичный гемохроматоз обусловлен многочисленными генетическими мутациями, в зависимости от которых выделяют 5 типов [1, 2]: HFE-ассоциированный, ювенильный, HFE-неассоциированный, аутосомно-доминантный гемохроматоз и перегрузка железом у новорожденных. Наиболее распространен 1-й тип гемохроматоза, связанный с мутациями гена HFE в 6-й хромосоме. Они приводят к усилению всасывания железа в кишечнике и его накоплению в тканях печени, поджелудочной железы, сердца, гипофиза и суставов. Самыми распространенными мутациями гена HFE являются C282Y (Cys282Tyr) и H63D (His63Asp) [3, 4]. Большинство пациентов с симптоматикой гемохроматоза гомозиготны по мутации C282Y, но клиника развивается лишь у половины гомозигот с мутацией C282Y. 3–5% пациентов имеют гетерозиготную форму (C282Y/H63D) HFE-гемохроматоза, имеющую, как правило, нетяжелое течение заболевания без выраженных клинических признаков гемохроматоза, но высокое содержание ферритина и процента насыщения трансферрином [5].

Ювенильный гемохроматоз (2-й тип) манифестирует в молодом возрасте (10–30 лет) и характеризуется выраженной перегрузкой железом, сопровождающейся быстро прогрессирующими признаками поражения печени и сердца. Мутации при этом типе гемохроматоза расположены в гене HAMP, ответственном за синтез в печени гепсидина, который модулирует метаболизм железа через уменьшение кишечной абсорбции железа, замедление его высвобождения из депо в печени и

регулирование захвата железа ретикулоэндотелиальными клетками [6]. У некоторых пациентов с ювенильным гемохроматозом имеются мутации в гене, расположенном на 1-й хромосоме и ответственном за синтез гемоювелина. У гетерозигот (C282Y/H63D) с дополнительными мутациями гемоювелина или гепсидина клинические симптомы болезни обычно менее выражены [2, 3].

Генетическую основу гемохроматоза 3-го типа составляют мутации гена HJV, кодирующего синтез рецептора трансферрина 2-го типа, который является модулятором продукции гепсидина в ответ на избыток железа в организме. Для аутосомно-доминантного гемохроматоза (4-й тип) характерно преимущественное накопление железа в ретикулоэндотелиальной системе и повышение сывороточного ферритина задолго до повышения коэффициента насыщения трансферрина железом. В последующем у пациентов, как и при 1-м типе, развиваются цирроз печени, сахарный диабет и поражение сердца. Клинический дебют приходится обычно на пожилой возраст. В основе данного типа заболеваний – мутация A77D в гене SLC40A1, кодирующем синтез белка ферропортина, осуществляющего трансмембранный перенос железа в энтероцитах [6].

Неонатальный гемохроматоз характеризуется задержкой внутриутробного развития и дебютирует быстро прогрессирующими симптомами печеночной недостаточности, приводящими к смертельному исходу вскоре после рождения.

Генетические мутации приводят к нарушению контроля за всасыванием железа в кишечнике и насыщения трансферрина, увеличению сывороточного ферритина и железа, депонированию железа в виде гемосидерина и ферритина в органах и тканях, прежде всего, в печени, поджелудочной железе и сердце. Образующиеся на фоне перегрузки печени железом свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов, разрушение клеточных мембран, внутриклеточных структур гепатоцитов, нарушение их структуры и функции, синтез коллагена [3].

Наряду с наследственным гемохроматозом, выделяют вторичный гемохроматоз, связанный с гемолитическими и мегалобластными анемиями, миелодиспластическим синдромом, многократными гемотрансфузиями, хроническим гемодиализом, необоснованным лечением препаратами железа, а также с хроническими заболеваниями печени (вирусные, алкогольные гепатиты, стеатогепатит), особенно при наличии холестаза [7–9].

Гемохроматоз диагностируется у мужчин в 5–10 раз чаще, чем у женщин, обычно в возрасте 40–60 лет, у женщин – в большинстве случаев после менопаузы [1, 5]. Клинически манифестные формы поражения печени при гемохроматозе встречаются в популяции с частотой 2 случая на 1000 жителей. Если отец и мать – гетерозиготы по дефектному гену, то вероятность появления гомозиготных больных детей составляет 1:4, гетерозиготных – 1:2 [4]. Частота гетерозиготного носительства среди населения 1:10–12 [10].

Клиника гемохроматоза в значительной степени зависит от того, где и в какой степени накапливается железо, а также генетическими особенностями пациента. Считается, что критической концентрацией железа является его уровень, превышающий норму более чем в 10–20 раз [4]. Для гемохроматоза характерна триада симптомов: цирроз печени, сахарный диабет и меланодермия. Однако эта триада наблюдается лишь в терминальной стадии заболевания. Чаще встречается 1 или 2 признака заболевания.

В течении гемохроматоза выделяют 3 стадии: бессимптомную перегрузку железом, синдром перегрузки железом с ранними проявлениями и синдром перегрузки железом с клинически манифестным поражением органов-мишеней. Первыми симптомами обычно бывают слабость, быстрая утомляемость, похудание, гиперпигментация (меланодермия) и сухость кожи. Симптомы поражения печени выявляются либо случайно, либо на стадии цирроза печени и его осложнений. На поздних стадиях присоединяются признаки панкреатогенного сахарного диабе-

та, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сердечной недостаточности и аритмий, поражения гипофиза, надпочечников, гипогонадизм [11]. Ускоряют прогрессирование поражения печени при гемохроматозе употребление алкоголя, так как алкоголь и перегрузка железом кумулятивно усиливают свободнорадикальное окисление, применение лекарственных средств, особенно препаратов железа и аскорбиновой кислоты, вирусные инфекции (особенно вирусный гепатит С), сопутствующий стеатоз печени и стеатогепатит [2, 4, 12, 13].

В диагностике гемохроматоза помогают анамнестические данные (наличие аналогичного заболевания у родственников), повышение содержания железа в сыворотке крови, процента насыщения трансферрина железом (>45%), уровня ферритина (у мужчин >300 мкг/л, у женщин >200 мкг/л), аминотрансфераз, изменение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (<28 мкмоль/л), а также наличие множественных органных поражений [2, 11]. Наиболее чувствительным тестом считается концентрация ферритина в сыворотке крови, которая прямо пропорциональна общему запасу железа в организме. При тяжелой перегрузке железом уровень ферритина превышает 1000 нг/мл [2, 11].

Диагноз гемохроматоза можно считать установленным в тех случаях, когда пациент является гомозиготным носителем C282Y или же сложным гетерозиготным носителем C282Y/H63D. В этих случаях проведение биопсии печени для верификации диагноза, как правило, не требуется. Изолированные гетерозиготные мутации C282Y и H63D, сочетающиеся с признаками перегрузки железом, гепатодепрессии, повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз, требуют проведения пункционной биопсии печени с морфологическим исследованием биоптата и окраской реактивом Перлса (берлинской лазурью) на содержание железа в гепатоцитах [3].

Пациентам с гемохроматозом рекомендуется ограничивать потребление продуктов, богатых железом (мясо, греча, яблоки, гранаты) и ви-

Таблица. Результаты клинического и биохимического исследования крови больной У. в динамике

Показатель	Норма	23.09	02.10	09.10	12.10	17-22.10	23-27.10	28.10-5.11	19-27.11
Билирубин общ.	5-20 мкмоль/л	75	35	1177	660	247-177	167-120	88-48	38-30
Билирубин связ.	0-3,4 мкмоль/л	35	-	1000	316	120-82	73-52	36-15	9,4-6
АлАТ	5-34 Е/л	220	177	660	560	596-817	1208-1407	1130-842-425	45-25
АсАТ	5-31 Е/л	364	135	448	410	429-349	393-460	236-174	17
ЩФ	15-20 Ед/л	27	27	112	120	114-122	180-146	146-136	50
ГГТП	5-50 Е/л			79	76	72-347	519-497	496-315	101
Общий белок	66-83 г/л	61		60	38	62	68	61	64
Альбумины	35-52 г/л			50	50	51	51	57-39	41
α1-глобулины	2,5-5%			4	5	3	3	4	
α2-глобулины	7-13%			11	8	13	13	8	
γ-глобулины	12-22%			22	25	19	19	20	
ПТИ	70,0-130,0%			49	76	94	109	116	76
Тромбин. время	11-17,8 сек.			22	15	20	20	15	
Мочевина	1,7-8,3 ммоль/л	6,9		8,6	3,6	7,4	8,5	8,6-4,3	4,2
Креатинин	74-110 мкмоль/л	88		106	103	87-78	96	75	77
Мочевая кислота	208,3-428,4 мкмоль/л			270					
Холестерин	1,4-5,2 ммоль/л			7,8	2,4	5	6,6	7,7	6,6
Магний	1-1,4 ммоль/л	1		0,98				0,99	
STFe	15-50%							91	97
Ферритин	20-300мкг/л						1250		712
ЛЖСС	27,8-53,7 мкмоль/л							5,1	1,6
ОЖСС	44,8-71,6 мкмоль/л							56,7	49,5
СРБ	-			+	+	+++		++	
АЧТВ	24-35 сек.			50	48	34-31			
МНО	0,9-1,2 Ед			1-Sep		1,6			1,18
Фибриноген	2-4 г/л			2,05	1,99	1,8-2	2,2	2,5-3,5	
Гемоглобин	120-140 г/л	132		137	154	154	146	135	118-114
Эритроциты	3,8-5,3×10 ¹² /л	4,4		4,4	4,6	4,6	4,3	4,9	3,5-3,4
Лейкоциты	4-9×10 ⁹ /л	3,1		4,3	7,1	8,1	9,8	6,3	2,5-2,1
Эозинофилы	0,5-5%	8		5	6	2			2
Сегменты	47-72%	48		61	66	85	85	77	67
Палочки	1-6%	9		7	6	2	3	2	9-Feb
Лимфоциты	19-37%	24		18	12	Apr-13	8	14	16-24
Тромбоциты	150-380×10 ⁹ /л	216		195	241	224	146	138	73-40
СОЭ	1-20 мм/ч	4		3	3	4	3	10	35
Ретикулоциты	2-12‰	25		22	28	12		10	3
Гематокрит	36-48%	41		43	44	45		38	
Триглицериды	0,4-1,9 ммоль/л				4,7				
ЛПНП	1,9-4,4 моль/л				1,96				
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л	4,5	5,7	4,9	5,1		6,5	5,3	4,4
Железо	10,7-21,2 мкмоль/л		23		27	30		52	48
Калий	3,5-5,1 ммоль/л		4,2		4			4,2	
Кальций	2,1-2,6 ммоль/л		3		2,2			2,3	

тамином С, исключить из рациона алкоголь, особенно красное вино. Не следует принимать поливитаминно-минеральные комплексы и БАД, содержащие железо и витамин С. Показаниями к проведению флеботомий являются клинически манифестный гемохроматоз, а также бессимптомное повышение уровня ферритина свыше 200 мкг/л у женщин до менопаузы и 300 мкг/л у мужчин и у женщин в постменопаузальный период [11]. Регулярные флеботомии считаются самым эффективным и безопасным методом лечения гемохроматоза. Согласно рекомендациям Американской ассоциации заболеваний печени, снижение гематокрита после каждого сеанса флеботомии не должно превышать 20%. Учитывая, что лечение носит пожизненный характер, дальнейшие флеботомии проводят 4–6 раз в год [11]. Эффективность флеботомий оценивают по уменьшению астенического синдрома, гепатомегалии, гиперферментемии, пигментации кожи, компенсации углеводного обмена. Терапия хелирующими препаратами (дефероксамин, деферазирокс) менее эффективна, показана при невозмож-

ности проведения кровопусканий, пациентам с анемией, при поражении сердца и гипоальбуминемии [5, 11]. К другим методам лечения гемохроматоза относятся плазмаферез, цитаферез и гемосорбция, применяемые с целью удаления избытка железа из организма.

Прогноз для жизни у пациентов, которым была проведена ранняя диагностики гемохроматоза и своевременное адекватное лечение, благоприятный. В случаях поздней диагностики заболевания, при наличии цирроза печени, кардиомиопатии, сахарного диабета, прогноз определяется тяжестью этих необратимых осложнений. Пятилетняя выживаемость пациентов с гемохроматозом составляет до 93–72% (18% в отсутствие лечения), 10-летняя выживаемость – до 77–47% (0–6% в отсутствие лечения) [1, 14]. Почти у 30% больных гемохроматозом развивается рак печени. Риск его появления у пациентов с гемохроматозом в 200 раз выше, чем в среднем в популяции, не коррелирует ни со степенью поражения печени, ни с эффективностью проводимого лечения. Частота этого

осложнения с возрастом увеличивается.

К сожалению, первичной профилактики гемохроматоза не существует. Поэтому для предотвращения развития необратимых изменений, таких как цирроз печени, сахарный диабет, сердечная недостаточность, чрезвычайно важна ранняя диагностика заболевания. При появлении в семье больного гемохроматозом необходимо тестирование всех ближайших кровных родственников. Им должно быть предложено скрининговое исследование для выявления гемохроматоза, включающее в себя генетическое тестирование на наличие мутаций HFE-гена, определение сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, ферритина и насыщенности трансферрина. Повышение уровня насыщения трансферрина и сывороточного ферритина в сочетании с гетерозиготным или гомозиготным носительством мутаций гена HFE свидетельствует в пользу постановки диагноза гемохроматоза. В сомнительных случаях проводится динамическое обследование каждые 6–12 месяцев. ■

Список литературы

1. Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 352. P. 1769–1778.
2. Powell L.W., Dixon J.L., Ramm G.A. et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern. Med.* 2006. V. 166. P. 294–301.
3. Allen K.J., Gurrin L.C., Costantine C.C. et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358 (3). P. 221–230.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы. *Фарматека.* 2008. №13. С. 54–61.
5. Powell L.E. New developments in hereditary hemochromatosis. *Ces. a Slov. Gastroent. and Hepatology.* 2008. V. 62 (Suppl. 2). P. 67–70.
6. Knutson M.D., Oukka M., Koss L.M., et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin I overexpression and down-regulated by hepcidini. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 1324–1328.
7. Sylwik B., Chrostek L., Szmítkowski M. The effect of alcohol on the regulation of iron metabolism. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2008. V. 25 (147). 273 p.
8. Кузнецова А.В., Дуботолкина Е.В., Лойфман Е.А. Показатели обмена железа при хроническом гепатите С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009. №19 (5). С. 92.
9. Valenti L., Pulixi E.A., Arosio P. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Heamatologica.* 2007. №92 (8). P. 1037–1042.
10. Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени. М.: Принт-Ателье, 2005. 304 с.
11. Tavill A.S. American for the Study of Liver D, American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and managment of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001. V. 33. P. 1321–1328.
12. Fletcher L.M., Dixon J.L., Purdie D.M. et al. Excess alcohol greatly increase the prevalens of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2002. V. 122. P. 298–289.
13. Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Steatosis as a cofactor in other liver diseases: hepatitis C virus, alcohol, hemochromatosis, and others. *Clin. Liver Dis.* 2007. V. 14. P. 173–189.
14. Bruce R. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский альманах», №1 (36), март 2015 г., стр. 74–78.

Дисбиоз кишечника при функциональном запоре у детей и его коррекция



Белоусова О.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков

В последние годы в литературе, посвященной заболеваниям пищеварительной системы у детей, широко обсуждается проблема дисбиоза кишечника и его роли в возникновении и/или прогрессировании болезни. Особенно активно эта проблема дискутируется в литературе, посвященной заболеваниям толстой кишки, являющейся резервуаром микробной флоры, анализ которой и позволяет в большинстве случаев судить о наличии дисбиоза и степени его выраженности.

О возможной роли микробного фактора в развитии хронических заболеваний кишечника у детей свидетельствует, с одной стороны, частое наличие в анамнезе у пациентов кишечных инфекций, причем особое значение придается агрессивности возбудителя и проведению своевременной адекватной терапии, а с другой – изменения состава нормальной кишечной микрофлоры (дисбиоз), которые, по данным многих авторов, выявляют при хронических заболеваниях кишечника. Так, значение нарушений кишечного биоценоза в развитии воспалительных заболеваний кишечника подтверждается многочисленными работами [4, 9, 11, 12]; немало исследований посвящено проблеме дисбиоза при функциональных заболеваниях кишечника [2, 3, 6, 13]. При этом подчеркивается, что хроническому неспецифическому неязвенному колиту и синдрому раздраженного кишечника свойственны однотипные клинические проявления, обусловленные последующими нарушениями моторики кишки (запор, диарея, метеоризм).

Нарушение качественного и количественного соотношения микро-

флоры кишечника может быть обусловлено различными факторами: характером питания ребенка, возрастом, временем года, проведением антибактериальной терапии, наличием хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, состоянием окружающей среды и т.д. Изменения микробиоценоза кишечника развиваются задолго до клинических проявлений и служат предвестниками более серьезных отклонений на уровне целостного организма ребенка. В дальнейшем дисбиоз кишечника проявляется клиническими симптомами, а затем общими нарушениями, которые отягощают течение основного заболевания и затрудняют лечение [3, 4].

Наблюдения показывают, что в условиях выраженного нарушения состава кишечной микрофлоры происходит истощение механизмов компенсаторной защиты слизистой оболочки, а именно нарушение слизееобразования, изменение градиента пролиферации, дифференциации клеток. Кроме того, массивная антигенная стимуляция при резко выраженной проницаемости эпителиального пласта приводит к существенным изменениям местного

иммунитета, развитию транзиторного иммунодефицита, что, в свою очередь, вызывает нарушения моторики толстой кишки [8].

Таким образом, теоретические предпосылки свидетельствуют о влиянии нарушений кишечного биоценоза на состояние эпителия кишечной стенки, а, следовательно, о его возможной роли в этиологии и патогенезе хронических заболеваний кишечника, в том числе хронического запора.

В последние годы врачи-педиатры отмечают значительное увеличение частоты случаев хронического запора у детей, что не может быть объяснено только преобладанием малошлаковой диеты и недостаточной физической активностью ребенка.

Хронический запор встречается во всех возрастных периодах – от новорожденности до подросткового возраста. Нарушая адаптацию ребенка, ощутимо сказываясь на качестве его жизни, запор отрицательно влияет на рост и развитие детского организма.

Следует отметить, что подлинная частота запора у детей остается невыясненной (по данным гастроэн-

терологов-терапевтов, хроническим запором страдает 30–50% взрослого населения), поскольку не все случаи заболеваний регистрируются из-за невысокой обращаемости родителей, особенно на начальном этапе заболевания. Это нередко приводит к самолечению, неправильному и нерациональному использованию слабительных средств и клизм, что, в свою очередь, обуславливает усугубление запора, нарушения пищеварительного процесса и даже развитие тех или иных осложнений.

Запор представляет собой нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физической нормой или систематическим недостаточным опорожнением кишечника. Однако следует помнить, что детям свойственны индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, а также возрастные особенности дефекации; кроме того, возможны случайные эпизоды кратковременной задержки стула. В то же время у детей старше 3 лет задержку опорожнения кишечника более 36 ч. следует рассматривать как запор, поскольку частота дефекаций у них примерно такая же, как и у взрослых.

В настоящее время под хроническим запором у детей понимают стойкое или повторяющееся, продолжающееся более трех месяцев урежение возрастного ритма акта дефекации (для детей до 3 лет – частота стула менее 6 раз в неделю, для детей старше 3 лет – менее 3 раз в неделю), сопровождающееся затруднением акта дефекации, ощущением неполного опорожнения кишечника, изменением формы и характера стула. У большинства детей наблюдаются все эти признаки, однако некоторые из них могут отсутствовать.

Несмотря на то что современная Международная классификация болезней (МКБ-10) под рубрикой К.059.0 выделяет запор как самостоятельную нозологическую форму, правильнее говорить о симптомокомплексе хронического запора, так как он обусловлен различными причинами, имеет различные механизмы развития и нередко является лишь

одним из симптомов какого-либо заболевания.

По данным литературы, подавляющее большинство случаев хронического запора у детей носит функциональный характер. Функциональные запоры обусловлены не структурными поражениями кишечника, а нарушениями механизмов регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. К группе функциональных запоров относят прежде всего алиментарные, т.е. возникающие в результате нарушений режима и характера питания. Роль алиментарного фактора в развитии хронического запора общеизвестна и чрезвычайно значима. Первопричиной этого нарушения в раннем детском возрасте нередко является характер питания матери – несбалансированный рацион, в том числе недостаточное количество жидкости и отсутствие необходимого содержания растительной клетчатки в пище, а также наличие запора у самой матери. Играет роль и ранний перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание, что приводит к преждевременному созреванию секреторного аппарата желудочно-кишечного тракта, а затем к истощению его резервных возможностей, а это, в свою очередь, увеличивает риск развития запора. Роль алиментарного фактора чрезвычайно значима в дошкольном возрасте, когда дети фактически получают одинаковую со взрослыми пищу, что не соответствует возможностям и потребностям детского организма. В школьном возрасте питание детей часто не сбалансировано в отношении основных пищевых ингредиентов – дети употребляют в пищу острые приправы, грубые жиры при недостаточном количестве овощей и фруктов. Существенную роль в этом возрастном периоде приобретают нарушения режима питания, длительные перерывы между приемами пищи, связанные с недостатками в организации школьного питания, обильная еда на ночь, употребление избыточного количества сладостей, газированных подслащенных напитков, некоторые вредные привычки, такие как жевание резинки, курение, тугое затягивание поясом.

Алиментарные запоры чаще протекают по типу кологенных с гиперкинетической дискинезией толстой кишки на фоне снижения ее моторики. При этом многие авторы отмечают, что при моторных нарушениях отмечаются различной степени дисбиотические расстройства, роль которых в развитии хронического запора также может быть весьма значительной [1, 8]. Целью настоящего исследования было оценить влияние синбиотика Лактиале на характер кишечного биоценоза и клиническую симптоматику при функциональном запоре у детей дошкольного возраста.

В исследовании участвовали дети обоего пола в возрасте от 2 до 7 лет с установленным диагнозом «функциональный запор». Также критериями включения были информационное согласие родителей пациента на участие в исследовании, способность ребенка к адекватному сотрудничеству.

Критериями исключения служили гиперчувствительность к компонентам Лактиале в анамнезе, наличие острых заболеваний, способных существенно повлиять на результаты исследования, прием каких-либо пробиотических и слабительных препаратов во время проведения испытания, участие в любом другом клиническом исследовании.

Под нашим наблюдением в детском городском гастроэнтерологическом отделении г. Харькова находились 32 ребенка с функциональным запором в возрасте от 2 до 7 лет. Мальчиков было 19 (59%), девочек – 13 (41%). Длительность заболевания до 6 мес. отмечалась у 17 детей (53%), до года – у 12 (40%), считались больными более года 3 (10%) детей. Диагноз заболевания устанавливался на основании анамнеза и объективного исследования. Клиническая картина заболевания у всех 32 пациентов (100%) характеризовалась чередованием запора и неустойчивого стула, у большинства детей стул отсутствовал в течение 3–5 дней. Каловые массы в начале дефекации характеризовались уплотненной фекаломой, после чего следовал неоформленный стул. Наличие воспалительных изменений со стороны толстой кишки было выявлено по результатам расширенного копрологического исследования

только у 5 (16%) больных (повышенное количество слизи, лейкоцитов, у одного больного было отмечено наличие единичных эритроцитов); у 7 детей (22%) старше 5 лет с длительным анамнезом заболевания проводилось ректороманоскопическое исследование (по его результатам у двоих из них (28%) были выявлены признаки катарального проктосигмоидита).

По данным микроскопического исследования кала, у 29 детей (91%) до начала лечения отмечалось повышенное количество внеклеточного, а у 12 (38%) – наличие внутриклеточного крахмала (креаторея 1 и 2 типа), у 6 детей (19%) была выявлена амилорея (повышение количества нейтрального жира, мыл и жирных кислот).

Всем детям с хроническим функциональным запором проводилось бактериологическое исследование кала до и после лечения в лаборатории кафедры клинической иммунологии и микробиологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (профессор Е.М. Савинова) на базе Института микробиологии и иммунологии НАМН Украины.

Коррекция кишечного дисбиоза осуществлялась на фоне диеты, питьевого режима, массажа живота и других неспецифических мероприятий [10]. Все дети получали порошок Лактиале 1 раз в сутки после основного приема пищи по 1 пакетику, растворенному в воде, молоке или соке; курс приема составлял 4 недели.

Диетическая добавка Лактиале является современным синбиотиком, так как сочетает свойства пробиотика и пребиотика [11] и используется в качестве средства, обеспечивающего условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. В состав продукта входят семь полезных облигатных бактерий: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus bulgaricus*, суммарно 1×10^8 /КОЕ в 1 капсуле или 1×10^9 /КОЕ в 1 пакете. Дополнительно синбиотик Лактиале содержит фруктоолигосахариды – питательные вещества для бактерий с

Таблица 1. Характер изменений кишечной микрофлоры при функциональном запоре у детей

Количественные изменения	%
Снижение количества бифидобактерий $<10^8$ /мл	89
Снижение количества лактобактерий $<10^7$ /мл	71
Качественные изменения	
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью $>10^7$ /мл	19
Атипичные формы кишечной палочки	
лактазонегативная	26
гемолизирующая	7
Грибы рода <i>Candida</i>	16
Золотистый и гемолизирующий стафилококк	7
Протей	12

Таблица 2. Состояние кишечного биоценоза у больных хроническим функциональным запором после лечения

Количественные изменения	%
Снижение количества бифидобактерий $<10^8$ /мл	1
Снижение количества лактобактерий $<10^7$ /мл	2
Качественные изменения	
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью $>10^7$ /мл	3
Атипичные формы кишечной палочки	
лактазонегативная	4
гемолизирующая	6
Грибы рода <i>Candida</i>	3
Золотистый и гемолизирующий стафилококк	6
Протей	1
Количественные изменения	
	2

выраженным бифидогенным эффектом. В состав добавки также входит стеарат магния – регулятор pH содержимого капсулы, который необходим для поддержания стабильности живых микроорганизмов в капсуле.

Состояние кишечного биоценоза при хроническом функциональном запоре у детей представлено в таблице 1.

При анализе характера выявленных изменений прежде всего обращают на себя внимание количественные нарушения, характеризующиеся умеренным снижением количества бифидо- и лактобактерий. Несмотря на относительно незначительное уменьшение облигатной микрофлоры, значение этого показателя нельзя недооценивать, так как снижение ферментативной активности бифидо- и лактобактерий, а также сдвиг pH кишечника в щелочную сторону

приводят к торможению процессов утилизации организмом ребенка биологически активных веществ, усилению бродильных и гнилостных процессов. Нарушение колонизационной резистентности вызывает адгезию и колонизацию на слизистой оболочке кишечника патогенных и условно-патогенных бактерий и обуславливает поступление токсинов в кровь.

Кроме количественных, выявляются нарушения качественного состава микрофлоры. Прежде всего это касается изменения качественных свойств кишечной палочки, а именно появления форм со сниженной ферментативной активностью и атипичных форм (лактазонегативной, гемолизирующей). Если принять во внимание тот факт, что штаммы *E. coli* содержат достаточно широко

ЛАКТИАЛЕ

«ДВА В ОДНОМ»
пробиотик +
пребиотик =
синбиотик

в составе 7 полезных бактерий
для правильной работы кишечника
специально подобранный состав
для детей и взрослых
изготовлен по технологии
микрокапсулирования



в составе «детская бактерия» *Bifidobacterium infantis*



в составе «бактерия для взрослых»
Bifidobacterium longum

ДОСТАТОЧНО 1-ГО ПРИЕМА В СУТКИ*

*подробно смотрите инструкцию

кий спектр факторов патогенности (эндо-, экзо- и цитотоксины, факторы адгезии и т.п.), то недооценивать ее роль в развитии патологического процесса невозможно.

Качественные изменения микрофлоры при хроническом запоре у детей заключались также в появлении условно-патогенной микрофлоры (золотистый и гемолизирующий стафилококк, грибы рода *Candida*, протей), что свидетельствует об ослаблении защитных способностей индигенной анаэробной микрофлоры.

Таким образом, выявленные изменения биоценоза кишечника являются подтверждением наличия значительных дисбиотических сдвигов у всех пациентов с хроническим функциональным запором, причем нарушения носят не столько количественный, сколько качественный характер. Количественные изменения заключаются в незначительном уменьшении количества индигенной микрофлоры, качественные – в снижении ее защитных свойств, росте кишечной палочки с измененными свойствами и условно-патогенной микрофлоры. Полученные данные дают основание

полагать, что дисбиотические нарушения являются одним из звеньев формирования хронического запора у детей и, безусловно, требуют соответствующей коррекции.

Лечение больных хроническим функциональным запором, как указывалось выше, включало общие мероприятия (диета, режим, выработка и закрепление рефлекса «на горшок», массаж живота и элементы лечебной физкультуры). На этом фоне для коррекции кишечного дисбиоза использовалась мультипробиотическая добавка Лактиале.

Состояние кишечного биоценоза у больных хроническим функциональным запором после комплексного лечения представлено в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, у подавляющего большинства больных к моменту окончания лечения биоценоз кишечника нормализовался. Это соответствовало клиническому улучшению – у большинства наблюдаемых детей (97%) нормализовался или значительно приблизился к норме акт дефекации. Положительная динамика была отмечена также по результатам по-

вторного микро- и макроскопического исследования кала – у 31 из 32 детей (97%) нормализовался стул, лишь у 5 (16%) детей сохранились явления креатореи (у 4 (12%) – внеклеточный, у 1 (3%) – внутриклеточный крахмал).

Безусловно, проведенное нами исследование не дает оснований утверждать, что ликвидация функционального запора или значительное улучшение акта дефекации, полученное у большинства больных, связано только с нормализацией кишечного биоценоза, поскольку лечение проводилось на фоне неспецифических, но достаточно эффективных мер, способствующих ликвидации запора, однако позволяет сделать следующие выводы:

- мероприятия, направленные на нормализацию деятельности кишечника при функциональном запоре, должны проводиться с учетом состояния кишечного биоценоза;
- Синбиотик Лактиале может быть рекомендован для широкого применения в педиатрической практике с целью коррекции дисбиоза кишечника. ■

Список литературы

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2001. №2. С. 67–72.
2. Белоусова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей: теория та практика дагнозу / О.Ю. Белоусова // Перинатологія та педіатрія. 2002. №2. С. 43–44.
3. Белоусова О.Ю. Кишечный дисбиоз при синдроме раздраженного кишечника у детей: причина или следствие / О.Ю. Белоусова // Здоровье женщины. 2003. №4. С. 142–143.
4. Григорьев П.Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. М.: Медицина, 1997. 516 с.
5. Гріднева С.В. Новые подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника с запорами / С.В. Гріднева, Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Сучасні досягнення в гастроентерології: Матеріали Укр. науково-практ. конф. Х., 2006. С. 97–99.
6. Запруднов А.М. Синдром раздраженной кишки у детей с холелитиазом: [Материалы 7-го Междунар. Славяно-Балт. форума «Санкт-Петербург-Гастро-2005»] / А.М. Запруднов, Л.А. Харитоновна, Л.В. Богомаз // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005. №1/2. С. 51.
7. Мальшева Е.Б. Синдром раздраженного кишечника: новые возможности патогенетической терапии / Е.Б. Мальшева, Л.А. Калининкова, Е.А. Кизова, В.А. Рябчевский // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003. Т. 13, №5, прил. №21. С. 63.
8. Копанев Ю.А. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические клинические аспекты микробиологических нарушений у детей / Ю.А. Копанев, А.Л. Соколов. М., 2002. 147 с.
9. Костенко М.Б. Локальный бактериальный колит как форма синдрома раздраженного кишечника / М.Б. Костенко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. 11, №5, прил. №15. С. 53.
10. Орлова С.В. Коррекция дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника у детей / С.В. Орлова, Д.И. Тарасова, Л.В. Озерова, Е.М. Исакова // Акт. проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы XIV конгр. дет. гастроэнтерологов России. М., 2007. С. 283–285.
11. Фадеенко Г.А. Ожирение и микрофлора кишечника. Что мы знаем сегодня? Существует ли взаимосвязь? / Г.А. Фадеенко, Т.А. Соломенцева // Здоров'я України. 2011. №3. С. 20–21.
12. Ott S.J. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel diseases / S.J. Ott, M. Vusfeld, D.F. Wenderoth et al. // Gut. 2004. №53. P. 685–693.
13. Si J.M. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients/ J.M. Si, Y.C. Yu, V.J. Fan, S.J. Chen // World J. Gastroenterology. 2004. №10. P. 1802–1805.

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України», 2012 г., стр. 32–33.

Сроки введения в рацион продуктов, содержащих глютен, не влияют на риск развития целиакии

В ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в «Journal of Pediatrics», ученые из Университета МакМастера (McMaster University), Гамильтон, Канада, признали, что в настоящее время сложно с уверенностью говорить о том, когда следует вводить содержащие глютен продукты питания в рацион ребенка. Как полагали ранее, употребление глютеносодержащих продуктов в определенном возрасте может влиять на риск развития целиакии – аутосомно-доминантного заболевания с преимущественным поражением слизистой оболочки тонкого кишечника.

В данной работе ученые Мария Инес Пинто-Санчез (Maria Ines Pinto-Sanchez) и Елена Ф. Верду (Elena F. Verdu) проанализировали результаты, полученные в ходе двух рандомизированных контролируемых исследований и 13 других работ, посвященных определению оптимального возраста для введения глютена в рацион питания ребенка. В этих работах детям, которые в большинстве случаев отличались высоким риском развития целиакии, предлагали продукты, содержащие глютен (например, хлебные злаки), или специально разработанные экспериментальные смеси.

В ходе рандомизированных исследований ученые не отметили различий в риске развития целиакии у детей, которые начали получать продукты с глютенном после достижения возраста 6 или 12 мес. В 5 наблюдательных работах авторы обратили внимание, что у участников, которым впервые предложили глютеносодержащие блюда в возрасте старше 6 мес, риск развития целиакии был на 25% выше, чем у тех, кто попробовал такие продукты в возрасте 4-6 мес. Существует гипотеза, что в некоторые периоды развития иммунной системы возможно становление толерант-

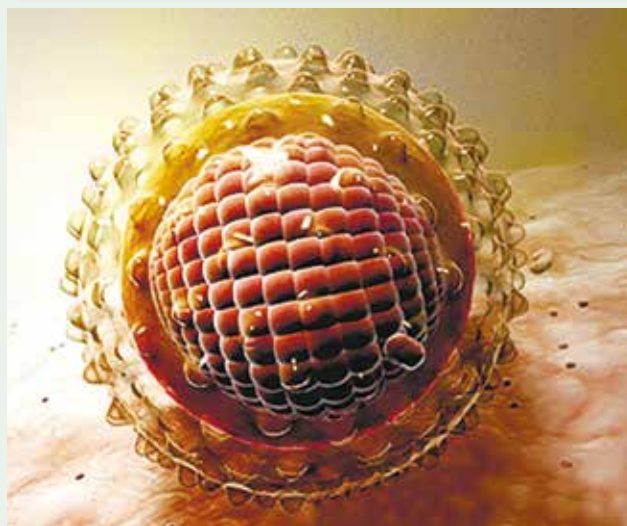
ности к определенным веществам при первой встрече с ними. Вероятно, что при позднем знакомстве с продуктами, содержащими глютен, такая возможность упускается, однако достоверность полученных результатов вызывала у исследователей сомнения и они настаивали на проведении дополнительных работ. В целом, выводы о том, что наиболее благоприятными сроками для первого введения глютеносодержащих продуктов является возраст до 6 мес, полностью согласуются с рекомендациями специалистов из Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP), Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) и Всемирной организации здравоохранения. Взаимосвязи между продолжительностью грудного вскармливания и риском развития целиакии в рассмотренных исследованиях не выявлено.

Авторы исследования отметили, что ранняя диагностика и своевременное лечение целиакии в сочетании с соблюдением безглютеновой диеты играет важную роль в предотвращении развития таких осложнений, как дефицит питательных веществ, анемия, остеопороз, и даже онкологических патологий. Однако родители не должны переводить детей на описанную диету без неоспоримых медицинских показаний, поскольку безглютеновый рацион может оказаться несбалансированным и привести к развитию различных макро- и микроэлементозов. Кроме того, следует признать, что для человека без признаков целиакии безглютеновые продукты сами по себе не являются полезнее тех, которые содержат глютен, а популярность безглютеновых диет – беспричинна и даже опасна.

Doyle K. (2015) Babies' introduction to gluten not tied to celiac risk. Medscape, Nov. 11 (<http://www.medscape.com/viewarticle/854280>).

Pinto-Sánchez M.I., Verdu E.F., Liu E. et al. (2015) Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. J. Pediatr., Oct. 20 [Epub ahead of print].

Юлия Котикович
www.umj.com.ua



Предложен новый терапевтический режим при вирусном гепатите С

Исследователи из Клиники по лечению заболеваний печени Западной больницы Торонто (Toronto Western Hospital Liver Clinic), Канада, утверждают, что простой режим терапии длительностью 12 нед позволяет достичь устойчивой ликвидации нескольких генотипов вируса гепатита С. В их работе, опубликованной недавно в «New England Journal of Medicine», показано, что применение лекарственной комбинации софосбувир + велпатасвир 1 раз в сутки в течение указанного периода эффективно как у новых, так и ранее леченных пациентов с генотипом

вируса гепатита С 1; 2; 4; 5 или 6, в том числе с компенсированным циррозом печени (при наличии рубцевания в ткани печени, однако в отсутствие связанных с ним симптомов).

Вирусный гепатит С неспроста называют «ласковым убийцей»: это тяжелое заболевание характеризуется бессимптомным течением вплоть до развития тяжелого, трудно поддающегося лечению поражения печени. Предложенный режим терапии поможет изменить существующие представления о лечении пациентов с этой патологией, считает гепатолог Джордан Фельд (Jordan Feld), ведущий автор исследования.

Утвержденные на сегодня препараты для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С неодинаково эффективны в борьбе с различными генотипами вируса, поэтому до начала терапии необходимо определить генотип и подтип вируса, что является препятствием для своевременного начала лечения. В то же время комбинация софосбувир+велпатасвир, применяемая ко всем штаммам вируса, избавляет от необходимости проведения такого тестирования.

Эффективность режима изучали в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, проведенном в 81 городе 8 стран. После 12 нед терапии у 99% из 624 пациентов, получавших указанное лечение, удалось достичь устойчивого вирусологического ответа, при этом ни у одного из 116 участников, получавших плацебо, подобный результат не отмечен. По заключению авторов, лечение подошло всем больным, характеризовалось легкой управляемостью и очень хорошей переносимостью. Результаты нового режима терапии расценены как более чем обнадеживающие.

Feld J.J., Jacobson I.M., Hézode Ch. (2015) Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *New Eng. J. Med.*, 151116141724000.

University Health Network (UHN) (2015) Simple drug regimen cures hepatitis C virus in patients after 12 weeks. *ScienceDaily*, 16 November (<http://www.sciencedaily.com/releases/2015/11/151116181750.htm>).

Ивета Щербак
www.umj.com.ua

Разработана новая методика лечения цирроза печени

Группа испанских ученых предложила методику лечения цирроза печени. Известно, что это заболевание является одним из основных факторов риска развития рака печени, а также входит в число 20 ведущих причин смерти людей во всем мире.

Рауль Мендес (Raúl Méndez) и его коллеги из Института биомедицинских исследований (Institutef or Research in Biomedicine) показали, что ингибирование работы белка СРЕВ4 может предотвратить формирование аномальных кровеносных сосудов.

Лекарство, много лет используемое для лечения болезней печени, может быть эффективным средством замедления развития болезни Паркинсона.

При развитии цирроза ткани печени замещаются соединительной тканью, что нарушает нормальное кровообращение органа. Развивается портальная гипертензия, а вне печени начинают образовываться дополнительные кровеносные сосуды. Кровоснабжение печени ухудшается, а также возрастает риск развития внутренних кровотечений – это связано с тем, что образующиеся сосуды легко повреждаются.

Одним из белков, играющих ключевую роль в формировании кровеносных сосудов, является васкулярный эндотелиальный фактор роста. Практически все лекарства, подавляющие формирование кровеносных сосудов, действуют на этот белок или его рецепторы. Существенным недостатком является то, что это также влияет на рост и образование нормальных сосудов организма.

Авторы выяснили, что ответственным за развитие патологического ангиогенеза при циррозе является белок СРЕВ, который также вовлечен в процессы образования кровеносных сосудов при прогрессии некоторых форм рака. Высокий уровень продукции этого белка характерен и для опухолей печени.

Исследователи показали, что ингибирование работы СРЕВ действительно подавляло развитие аномальных кровеносных сосудов, никак не влияя на нормальный ангиогенез.

Источник:

Potential treatment for cirrhosis discovered by scientists

Cirrhosis is the main risk factor for liver cancer. The same target may be the key to preventing and treating this condition, suggests researchers at the conclusion of a recent study. Cirrhosis is among the top 20 causes of death from disease worldwide.

Science Daily
medportal.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 желтый 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)

- холестаз 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 тяжелых 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: a.liadobruk@gmail.com

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 «Пабыяницкий фармацевтический завод Польша» 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.