

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Болезни печени,
связанные
с беременностью**

**Врачебная наука
и практика шагают рука
об руку**

**Диагностика
и лечение заболеваний
ассоциированных
с *Helicobacter pylori*
в условиях реальной
клинической практики**

**Современные проблемы
диагностики и лечения
функциональной
(неязвенной) диспепсии**

**Лечение алкогольной
болезни печени**



№ 17 (78), 2016

**Гастроэнтерология
Гепатология**



УРСОСАН

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК)

*... бережная забота
о Вашей печени*

**Холестерин-ассоциированная
патология печени**

БС

биллиарный сладж 41%

ХЖП

холестаз желчного пузыря до 46%

ЖКБ

желчнокаменная болезнь 5-20%



Показания к применению

- синдром билиарного сладжа (холестаза); растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и невозможности удаления камней хирургическим или эндоскопическим методами
- острый и хронический гепатит
- токсические (в т. ч. лекарственные) поражения печени
- алкогольная болезнь печени
- неалкогольный стеатогепатит
- первичный билиарный цирроз печени в стадии компенсации
- первичный склерозирующий холангит
- кистозный фиброз печени при муковисцидозе
- послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей
- дискинезия желчевыводящих путей
- билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит
- профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии
- профилактика поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков

Способ применения и дозы

Урсосан принимают внутрь, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. При диффузных заболеваниях печени суточная доза Урсосана делится на 2-3 приема, капсулы принимают вместе с едой. При острых и хронических гепатитах назначают в суточной дозе 10 мг/кг, которая принимается 2-3 раза в день вместе с едой в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). При желчнокаменной болезни (растворение холестериновых желчных камней и билиарный сладж), дискинезии желчевыводящих путей суточная доза составляет 15 мг/кг и принимается однократно на ночь. Курс лечения для растворения камней продолжается до полного растворения с последующим приемом в течение 3-х месяцев для профилактики рецидивов камнеобразования. При дискинезии желчевыводящих путей курс лечения устанавливается врачом. При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите - по 250 мг (1 капсула) в сутки, перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет. После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. Для профилактики поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При токсических, лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более. При первичном билиарном циррозе: 10-15 мг/кг/сут (при необходимости - до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес до нескольких лет. При первичном склерозирующем холангите - 12-15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При неалкогольном стеатогепатите - 13-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При муковисцидозе детям старше 6 лет, с массой тела больше 34 кг, назначают в дозе 20-40 мг/кг/сут. в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. Детям с массой тела менее 34 кг (чаще в 6-13 лет) рекомендуется суточная доза 10 мг/кг веса. В послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

Побочные действия:

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

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата наличие рентгеноположительных (с высоким содержанием кальция) желчных камней; нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищ; острый холецистит; острый холангит; цирроз печени в стадии декомпенсации; печеночная и/или почечная недостаточность; обтурация желчевыводящих путей; острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков эмпиема желчного пузыря; I триместр беременности и период лактации; детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий и ионообменные смолы (нафестирамин), снижают абсорбцию. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, немицилин или прогестины увеличивают содержание желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты. Урсодезоксиголевая кислота может повысить абсорбцию циклоспорина в кишечнике.

Особые указания

Применение урсодезоксиголевой кислоты во время II и III триместра беременности можно назначать после тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и риска для плода от применения препарата.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Применение препарата не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию

- Barlot, T. et al.: Randomized trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. *Lancet* 344: 581-582, 1994
- Cheng, Y. et al.: Ursodeoxycholic acid increases the activities of alkaline sphingomyelinase and caspase-3 in the rat colon. *Scand. J. Gastroenterol.* 34: 915-920, 1999
- Duan, R.D.: Sphingomyelin hydrolysis in the gut and clinical implications in colorectal tumorigenesis and other gastrointestinal diseases. *Scand. J. Gastroenterol.* 33: 673-683, 1998a
- Duan, R.D. et al.: Effects of ursodeoxycholate and other bile salts on levels of rat intestinal alkaline sphingomyelinase. A potential implication in tumorigenesis. *Dig. Dis. Sci.* 43: 26-32, 1998b
- Pierik, D.S. et al.: Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 124: 889-893, 2003
- Tung, B.Y. et al.: Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med.* 134: 89-95, 2001
- Serfaty, L. et al.: Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: An observational study. *Hepatology* 38: 203-209, 2003
- Brandtweber, B. et al.: Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J. Hepatol.* 40: 815-822, 2004
- Rudolph, G. et al.: The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19: 487-491 (2007)
- Söderstahl, G. et al.: Ursodeoxycholic acid increased bile flow and affects bile composition in the early postoperative phase following liver transplantation. *Transpl. Int.* 11 (Suppl. 1): S231-S236, 1998
- Barnes, D. et al.: A randomized clinical trial of ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to prevent liver transplant rejection. *Hepatology* 26: 853-857, 1997
- Friman, S. et al.: The bile acid independent flow is reduced in the transplanted liver. *Transplant. Int.* 5 (Suppl. 1): S163-S167, 1992b
- Friman, S. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid reduces acute rejection after liver transplantation. *Transplant. Int.* 5 (Suppl. 1): S187-S195, 1992a
- Herr, M. et al.: Hydrophilic bile salts protect bile duct epithelium during cold preservation: A scanning electron microscopy study. *Liver Transpl.* 6: 207-212, 2000
- Herr, M. et al.: Tauroursodeoxycholate ameliorates reperfusion injury after pig liver transplantation. *Transpl. Int.* 12: 454-462, 1999
- Arai, M. et al.: Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs.-host disease of the liver. *Clin. Transplant.* 19: 798-803, 2005
- Dietrich, C.F. et al.: Gall-Verstau-Hoel-Krankheit der Leber. In: Caspary, W. F., Leuschner, U., Zeuzem, S. (Hrsg.): Therapie von Leber- und Gallenkrankheiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 185-188, 2001
- Kuroiwa, T. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid on expression of Fas ligand and tumor necrosis factor-alpha in the liver of mice with acute graft-versus-host disease. *Curr. Ther. Res.* 51: 825-836, 2000
- Bährle, S. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid may reduce the incidence of acute cardiac allograft rejection. *J. Heart Lung Transpl.* 17: 592-598, 1998
- Olausson, M. et al.: Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid prevents acute rejection in rats receiving heart allografts. *Transplant. Int.* 5 (Suppl.): S539-S541, 1992
- Lee, W.Y. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Arch. Pharm.* 22: 479-484, 1999
- Tsamtoukas, A.: Ursodeoxycholsäure. Eine mögliche Prävention chemotherapieberingter Diarrhö. *Oncology* 2: 8-9, 1999
- De Lédinghen, V. et al.: Prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus norfloxacin. A multicenter randomized trial. *Dig. Dis. Sci.* 45: 145-150, 2000
- Kulmann, F. et al.: Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on mucosal damage in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 9: 1205-1211, 1997
- Invernizzi, P. et al.: Ursodeoxycholic acid inhibits induction of the human intestinal epithelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 22(4, Pt. 2): 361A, Abstr. 1020, 1995
- Quist, R.G. et al.: Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 101: 446-456, 1991
- Saitoh, O. et al.: Bile acids inhibit tumour necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production in human colon epithelial cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 13: 1212-1217, 1998
- Yamazaki, K. et al.: Ursodeoxycholic acid inhibits histamine release from rat peritoneal mast cells. *Int. Hepatol. Commun.* 4: 207-215, 1995
- Castella, A. et al.: Ursodeoxycholic acid in the treatment of AIDS-associated cholangiopathy. *Am. J. Med.* 103: 170-171, 1997
- Körtschler, D. et al.: Successful immunomodulating in AIDS patients with ursodeoxycholic acid - a pilot study. *Clin. Exp. Immunol.* 115: 144-146, 1999
- Poulsen, R. et al.: Ursodiol for long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 330: 1342-1347, 1994
- Ciocioppo, C. et al.: Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin. Drug Invest.* 18: 263-269, 1999
- Sackmann, M. et al.: Simvastatin added to ursodeoxycholic acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy. *Z. Gastroenterol.* 33, 585-589, 1995

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 17 (78), 2016

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые коллеги!



Перед вами номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются вопросы гастроэнтерологии и гепатологии.

Подробный отчет о прошедшем в Алматы IX Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» представил наш корреспондент. В ее материале вы узнаете детальную информацию о форуме, который посетили более двух тысяч врачей и поддержали известные ученые со всего СНГ. Были заслушаны очень актуальные доклады и сообщения, которые, несомненно, заинтересовали практикующих врачей. Такая большая аудитория свидетельствует о масштабности проводимого мероприятия и о том, какие серьезные проблемы решались на этом форуме.

В Клубе гастроэнтерологов рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходов к диагностике, терапии и профилактике функциональной диспепсии. Это актуальная тема, так как диспепсия является самым частым проявлением патологии органов пищеварения и заболевание чаще проявляется в молодом возрасте.

Общезвестно, что метаболический синдром – болезнь цивилизации, который приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету, жировой инфильтрации печени и др. Но нельзя не согласиться с профессором Ю. Успенским, который в своем докладе утверждает, что таких тяжелых последствий можно избежать, или свести до минимума, если соблюдать режим, вести активный образ жизни.

Предлагаем вашему вниманию Клинический протокол: Болезни печени, связанные с беременностью, а также другие статьи по рассматриваемой тематике.

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с Новым 2017 годом! Пусть он будет для вас стабильным и безоблачным! Здоровья и благополучия вам и вашим близким!

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

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

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. Дуйсева Гульмира

Редационный 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)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нересов А.В. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Степанов Ю.М. (Днепропетровск)
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 Geroпа»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Болезни печени, связанные с беременностью.....6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Врачебные наука и практика шагают рука об руку28

Не спрашивай, по ком звонит колокол34

Когда еда становится культом38

ОБЗОРЫ

Атерогенная дислипидемия и печень. *О.М. Драпкина*.....44

Сосудистые заболевания печени с нарушением венозного оттока:
синдром Бадда-Киари и синдром синусоидальной обструкции. *С.Д. Подымова*50

Использование ингибиторов протонной помпы у детей. *П.Л. Щербаков, М.Ю. Щербакова*56

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Лечение алкогольной болезни печени с использованием Эссенциале форте Н.
О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский61

Clinical features and treatment of patients with esophageal cancer and a history of gastrectomy:
a multicenter, questionnaire survey in Kyushu, Japan. *Н. Okumura, N. Mori, T. Tanaka, M. Morita, Y. Toh,
H. Saeki, Y. Maehara, K. Nakamura, H. Honda, N. Yoshida, H. Baba, S. Natsugoe*65

Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *Helicobacter pylori* в условиях реальной клинической
практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД». *Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин*73

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее.
Т.Д. Звягинцева, А.И. Черной84

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении.
Т.Я. Чернобровкина, Я.Д. Янковская90

Применение гимекромона при билиарной дисфункции. Опыт применения в Казахстане.
Л.К. Ташенова, Г.Г. Бедельбаева, Ж.М. Нурмаханова, Ю.П. Шумков98

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современные проблемы диагностики и лечения функциональной (неязвенной) диспепсии.
Д.А. Меднова, В.В. Скворцов104

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай сочетанного течения впервые выявленного вирусного гепатита В и обострения
язвенной болезни. *Е.А. Форостянка, А.А. Якушев*108

НОВОСТИ112

Клинический протокол диагностики и лечения: Болезни печени, связанные с беременностью

Утвержден Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 29 сентября 2016 года. Протокол №12

А.В. Нерсесов, К.С. Калиаскарова, С.Т. Доскожаева, З.О. Базылбекова, Г.Г. Бедельбаева, А.Е. Джумабаева, М.М. Калиева

Содержание:

- Коды МКБ
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Хирургическое лечение
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликта интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

1. **Коды МКБ** представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Коды МКБ

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
O21	Чрезмерная рвота беременных	-	-
O21.1	Чрезмерная или тяжёлая рвота беременных с нарушениями обмена веществ	-	-
O21.2	Поздняя рвота беременных	-	-
O26.6	Внутрипеченочный холестаз беременных	-	-
O26.6	Острая жировая дистрофия печени беременных	-	-
O14.2	HELLP-синдром	-	-
O80	Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение	-	-
O82.0	Проведение elective кесарева сечения. Повторное кесарево сечения БДУ	-	-
O82.1	Проведение срочного кесарева сечения	-	-

O82.2	Проведение кесарева сечения с гистерэктомией	-	-
O82.8	Другие одноплодные роды путем кесарева сечения	-	-
O82.9	Роды путем кесарева сечения неуточненного	-	-
O04	Медицинский аборт	-	-

2. **Дата разработки протокола:** 2016 год.

3. **Пользователи протокола:** ВОП, терапевты, гастроэнтерологи, акушеры-гинекологи, инфекционисты.

4. **Категория пациентов:** Беременные.

5. **Шкала уровня доказательности** представлена в таблице 2.

Таблица 2. Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
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, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

Определение.

Неукротимая рвота беременных – связанная с беременностью патология, возникающая в первом триместре, и характеризующаяся тошнотой и рвотой тяжелой степени, приводящей к недостаточности питания, потере массы тела, дегидратации, электролитному дисбалансу, кетоацидозу и часто – повышению активности трансаминаз. Частота НРБ: 1–20 случаев на 1000 беременностей.

Внутрипеченочный холестаз беременных – доброкачественный холестаз неясной этиологии, возникающий во втором и третьем триместрах (чаще после 30 недели), очень редко в первом триместре и характеризующийся зудом, который ощущается на любых участках тела, но чаще на подошвах и ладонях, особенно в ночное время. Частота ВХБ: 1 случай на 2000–6000 беременностей.

Острая жировая дистрофия печени беременных – жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во второй половине беременности (чаще в третьем триместре), иногда – в послеродовом периоде, характеризующееся микровезикулярным стеатозом гепатоцитов

вследствие нарушения метаболизма жирных кислот, и приводящее к острой печеночной недостаточности. Частота ОЖДПБ: 1 случай на 10 000–15 000 беременностей.

HELLP-синдром – жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во втором-третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде, характеризующееся гемолизом, повышением активности печеночных ферментов, уменьшением количества тромбоцитов, и приводящее к развитию острой печеночной недостаточности, полиорганной недостаточности, ДВС-синдрому, разрывам печени и гематомам различной локализации. Аббревиатура HELLP включает: Hemolysis (гемолиз), Elevated Liver enzymes (повышение активности печеночных ферментов), Low Plateles (уменьшение количества тромбоцитов). Частота HELLP: 1–6 случаев на 1000 беременных.

6. Классификация.

6.1 Классификация НРБ представлена в таблице 3.

Таблица 3. Классификация НРБ

Симптомы	Легкая	Средняя	Тяжелая
Аппетит	умеренно снижен	выраженно снижен	отсутствует
Тошнота	умеренная	значительная	постоянная, мучительная
Саливация	умеренная	выраженная	густая вязкая
Частота рвоты (в сутки)	3–5 раз	6–10 раз	11–15 раз и чаще (до непрерывной)
Частота пульса	80–90	90–100	свыше 100
Систолическое АД	120–110 мм рт.ст.	110–100 мм рт.ст.	менее 100 мм рт.ст.
Удержание пищи	в основном удерживают	частично удерживают	не удерживают
Снижение массы тела	1–3 кг (до 5% от исходной массы)	3–5 кг (1 кг в нед., 6–10% от исходной массы)	более 5 кг (2–3 кг в нед., более 10% исходной массы)
Головокружение	редко	у 30–40% больных (выражено умеренно)	у 50–60% больных (выражено значительно)
Субфебрилитет	норма	наблюдается редко	у 35–80% больных
Желтушность склер и кожи	отсутствует	у 5–7% больных	у 20–30% больных
Гипербилирубинемия	отсутствует	21–40 мкмоль/л	выше 40 мкмоль/л
Сухость кожи	-/+	++	+++
Стул	норма	один раз в 2–3 дня	задержка стула
Диурез	900–800 мл	800–700 мл	менее 700 мл
Ацетонурия	отсутствует	периодически у 20–50%	у 70–100%

Кроме того, для оценки тяжести рвоты беременных используется модифицированный индекс PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea) [1, 2]:

1 вопрос: как долго Вы чувствовали тошноту, неприятные ощущения или боль в желудке в течение последних 24 часов?

не было	1 час и меньше	2–3 часа	4–6 часов	более 6 часов
1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов

2 вопрос: были ли у Вас рвота к рвоте и сколько раз в течение последних 24 часов?

7 или более раз	5–6 раз (4)	3–4 раза (3)	1–2 раза (2)	не было
5 баллов	4 балла	3 балла	2 балла	1 балл

3 вопрос: сколько раз у Вас были позывы к рвоте или рвотные движения без срыгивания в течение последних 24 часов?

Не было	1–2 раза	3–4 раза	5–6 раз	7 раз или больше времени
1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов

Сколько часов Вы спали за последние 24 часа? _____

Назовите причины плохого сна _____

По шкале от 0 до 10 баллов, как бы Вы оценили ваше самочувствие? _____, где 0 – это наихудшее из возможных, а 10 – наилучшее.

Назовите причины плохого самочувствия _____

Оценка тошноты и рвоты во время беременности (модифицированный индекс PUQE)

Степень	Баллы
Легкая тошнота/рвота	≤6 баллов
Умеренная	7–12 баллов
Выраженная	≥13 баллов

Факторами риска НРБ являются:

- НРБ в анамнезе;
- гипертиреоз;
- психические расстройства;
- СД;
- высокий ИМТ;
- плод женского пола;
- Нр-инфекция (требует дальнейшего изучения).

6.2 Классификация ВХБ: общепринятой классификации ВХБ не существует.

Факторами риска ВХБ являются:

- холестаз на фоне приема контрацептивов в анамнезе;
- семейный анамнез ВХБ;
- многоплодная беременность.

6.3 Классификация ОЖДПБ: общепринятой классификации ОЖДПБ не существует.

Факторами риска ОЖДПБ являются:

- анамнез ОЖДПБ при предшествующей беременности;
- анамнез нарушения окисления ЖК и синдрома Reye у детей;
- старший возраст;

- многоплодная беременность;
- преэклампсия;
- плод мужского пола;
- низкий ИМТ;
- прием НПВП.

6.4 Классификация HELLP-синдрома: общепринятой классификации HELLP-синдрома не существует.

Факторами риска HELLP-синдрома являются:

- первородящие пациентки старшего возраста;
- наличие преэклампсии;
- многоплодная беременность;
- многоводие;
- семейный анамнез преэклампсии, сахарного диабета, артериальной гипертензии.

7. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

При беременности происходит ряд нормальных физиологических и биохимических изменений (таблица 4), которые следует иметь в виду при интерпретации результатов обследования.

Таблица 4. Анатомические, физиологические и биохимические изменения при нормальной беременности

Повышение	Снижение	Без изменений
<ul style="list-style-type: none"> • ОЦК, сердечный выброс; • ЩФ (за счет плацентарной функции); • Факторы свертывания; • 5'-нуклеотидаза. 	<ul style="list-style-type: none"> • Сократимость ЖП; • Hb; • Ht; • Мочевая кислота; • Альбумин; • Общий белок; • Антитромбин III. 	<ul style="list-style-type: none"> • Объем и размеры печени; • Печеночный кровоток; • АЛТ, АСТ; • ГГТП; • Билирубин; • ПВ.

7.1 Диагностические критерии болезней печени, связанных с беременностью, представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Диагностические критерии болезней печени, связанных с беременностью

Нозология	Жалобы и анамнез	Физикальное обследование	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> тяжелая тошнота и рвота, возникающая в 1 триместре (чаще между 4–10 неделями), разрешается к 20 неделе; Похудение; Слюнотечение. 	<ul style="list-style-type: none"> признаки дегидратации, гиперсаливации, недостаточности питания, потери веса 	<ul style="list-style-type: none"> изменение ФПП (в 67% случаев, чаще при более позднем дебюте, тяжелой кетонурии, нормализуются после регидратации) - ↑ трансаминаз, АСТ>АЛТ (2–5 ULN); электролитные расстройства: <ul style="list-style-type: none"> - Гипокалиемия; - Гипонатриемия; - Гипохлоремия; - Гипомагниемия; • КОС: <ul style="list-style-type: none"> - метаболический ацидоз • Кетонурия 	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ ОБП; ЭКГ-признаки гипокалиемии: уплощение или инверсия зубца Т и увеличение амплитуды зубца U); • ЭГДС.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> зуд, который ощущается на любых участках, чаще на подошвах и ладонях, особенно в ночное время 	<ul style="list-style-type: none"> Желтуха (в 17–75% случаев, чаще через 1–4 недели после возникновения зуда), на коже обнаруживаются эскориации (следы расчесов) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ общий билирубин (чаще <85 мкмоль/л); • ↑ ЩФ (до 4 норм и >, но это не показатель вследствие ее плацентарной продукции); • ↑ ГГТП (более показательно, но встречается <30% чаще при наличии генетической предрасположенности); • ↑ АЛТ, АСТ >40 МЕ/мл; • ↓ Альбумин; • ↑ МНО. 	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ ОБП; • МРХПГ; • ЭГДС.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> симптомы развиваются в течение нескольких дней или недель; • слабость; • отсутствие аппетита, тошнота и рвота (70%); • боль в правом верхнем квадранте и эпигастрии (50–80%); • полиурия и полидипсия <p>У женщин с существующими заболеваниями печени и ЖКТ может быть атипичная симптоматика.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • АГ, отеки (наряду с протеинурией свидетельствуют о преэклампсии); • асцит; • желтуха; • кровотечения из верхнего отдела ЖКТ; • ФПН с ПЭ (60%); • ОПП (50%); • инфекции; • панкреатит. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ АСТ, АЛТ (300–500 МЕ/л); • ↑ билирубина (обычно <85 мкмоль/л, за счет прямой фракции); • гипогликемия (вследствие снижения глюконеогенеза на фоне поражения печени); • ↑ аммиака (вследствие нарушения процессов детоксикации в печени); • коагулопатия (признаки ДВС, в основном, за счет ↓ синтеза факторов свертывания): <ul style="list-style-type: none"> - ↑ ПВ; - ↓ фибриногена; - ↓ антитромбина; • ↑ амилазы (вследствие панкреатита); • ↑ креатинина, мочевины, метаболический ацидоз (вследствие ОПП); • Лейкоцитоз, нейтрофилия, ТЦП; • Протеинурия. 	<ul style="list-style-type: none"> УЗИ ОБП – ↑ экзогенности печени в сравнении с корковым слоем почки (диагностическая значимость низкая ввиду микровезикулярного стеатоза), в ряде случаев асцит; • КТ ОБП – диффузное ↓ плотности печени, в ряде случаев асцит; • МРТ ОБП – ↓ интенсивности сигнала печени на T1-взвешенных изображениях, в ряде случаев асцит; • LVx – не выполняется и противопоказана из-за коагулопатии. <p>Картина микровезикулярного стеатоза с центрально расположенными ядрами гепатоцитов (аналогично синдрому Reye и вальпроат-индуцированному поражению печени).</p>

Критерии Swansea

Шесть и более из перечисленных ниже признаков в отсутствие иной патологии:

- рвота;
- боль в животе;
- энцефалопатия;
- гипербилирубинемия (>14 мкмоль/л);
- гипогликемия (<4 ммоль/л);
- лейкоцитоз (>11×10⁶/л);
- высокий уровень мочевой кислоты (>340 мкмоль/л);
- высокий уровень аммония (>42 МЕ/л);
- асцит или пониженная эхоплотность печени при УЗИ;
- высокий уровень аминотрансфераз (>42 МЕ/л);
- почечная недостаточность (уровень креатинина >150 мкмоль/л);
- коагулопатия (протромбиновое время >14 сек. или активированное частичное протромбиновое время >34 сек.);
- микровезикулярный стеатоз печени.

HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • боль и дефанс в правом верхнем квадранте и эпигастрии; • рвота (иногда с кровью); • головная боль (30–60%); • нарушения зрения (17%) <p>Недомогание, гриппоподобные симптомы.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • желтуха (5%); • АГ (80%), генерализованные отеки (у большинства – преэклампсия); • проявления ОПП мультиорганной недостаточности; • ДВС (кровоизлияния в местах инъекций, кровотечения и т.д.); • подкапсульные гематомы и разрывы печени (клиника внутрибрюшного кровотечения и шок); • кровоизлияния в ГМ, субдуральные гематомы (клиника ОНМК). 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Hb; • шистоциты, эхиноциты в мазке; • ↑ непрямой фракции билирубина; • АСТ >70 МЕ/л; • Тц <100 000/мм³; • ЛДГ >600 МЕ/л; • нарушения коагуляции; • протеинурия (87%). 	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ ОБП; • МРТ/КТ ОБП; • LVx: - необязательна; - фибриновые тромбы в синусоидах, геморрагии, некрозы.
---------------	--	---	--	---

7.2 **Диагностический алгоритм** болезней печени, связанных с беременностью, в зависимости от ее сроков представлен в Таблице 6.

Таблица 6. **Диагностический алгоритм болезней печени, связанных с беременностью**

До беременности	1 триместр	2 триместр	3 триместр	Послеродовый период
Предсуществующие	ХВГ, ПБЦ, ПСХ, АИГ, БВК, НАСГ, АСГ (в том числе ЦП в их исходе), синдром Бадда-Киари и другие сосудистые заболевания			
Острые, не связанные с беременностью	ОВГ, ЖКБ с клиническими проявлениями, лекарственно-индуцированный гепатит, острый алкогольный гепатит			
Связанные с беременностью	Неукротимая рвота беременных	–	–	–
	–	(Пре)эклампсия – HELLP		
	–	–	Острая жировая дистрофия печени беременных	
–	–	Внутрипеченочный холестаз беременных		–

8. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований.

8.1 Дифференциальный диагноз НРБ представлен в таблице 7.

Таблица 7. Дифференциальный диагноз НРБ

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
Неосложненная тошнота и рвота (более чем в 50% случаев, НРБ – в 0,5–1,5%)	Наличие рвоты как общего симптома	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты БАК: АЛТ, АСТ, калий, натрий, хлор, магний, альбумин; кетоны мочи. 	<ul style="list-style-type: none"> рвота реже 5 раз в сутки; отсутствие электролитно-метаболических нарушений; отсутствие кетонов в моче; отсутствие дегидратации, потери веса
ХГ, ЯБ		<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; кал на скрытую кровь; ЭГДС; консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> Наличие эндоскопического/морфологического изменения СОЖ и ДПК
Инфекционный гастроэнтерит		<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; острофазовые показатели (СРБ); копрограмма; бактериологическое исследование кала; консультация инфекциониста. 	<ul style="list-style-type: none"> острое начало; признаки интоксикации; диарейный синдром; обнаружение патогенных микроорганизмов в кале.
ВГ		<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV IgM; - Anti-HCV; - HBsAg. ПЦР HCV RNA (качественный); ПЦР HBV DNA (качественный); УЗИ ОБП 	<ul style="list-style-type: none"> наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
Гипертиреоз		<ul style="list-style-type: none"> тиреоидный статус: ТТГ, Т4 свободный, Анти-ТГ, Анти-ТТГ; УЗИ щитовидной железы; консультация эндокринолога 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ ТТГ; ↑ Антител к ТТГ; ↑ Т4 свободного; на УЗИ ЩЖ наличие гиперваскуляризации и повышения объема щитовидной железы
Диабетический кетоацидоз		<ul style="list-style-type: none"> глюкоза крови/мочи; НbA1c; КОС; анализ мочи на определение кетоновых тел; консультация эндокринолога. 	<ul style="list-style-type: none"> наличие СД в анамнезе; гипергликемия; ↑ НbA1c; глюкозурия; кетонурия.
Мигрень		<ul style="list-style-type: none"> ЭЭГ; МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника; УЗДГ сосудов шеи и головы; консультация офтальмолога, невропатолога. 	<ul style="list-style-type: none"> наличие характерной клинической картины (гемикрании) при отсутствии органической патологии
Панкреатит		<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; БАК: панкреатическая амилаза, электролиты; диастаза мочи; эластаза кала; копрограмма; УЗИ ОБП; МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> болевого синдром; стеаторея, креаторея; на УЗИ/МРТ ОБП: увеличение поджелудочной железы, наличие кист, кальцинатов, ГПП более 2 см, гетерогенность паренхимы ПЖ, повышение эхогенности стенки протоков, неровность контуров.

8.2 Дифференциальный диагноз ВХБ представлен в таблице 8.

Таблица 8. Дифференциальный диагноз ВХБ

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
Дерматит	Наличие кожного зуда как общего симптома	<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ; • ЩФ, ГГТП, общий билирубин; • МНО; • консультация дерматолога. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие кожного зуда, следов расчесов при отсутствии изменений ФПП
ВГ		<ul style="list-style-type: none"> • Маркеры ВГ: - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV IgM; - Anti-HCV; - HBsAg. • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
ЖКБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин; • УЗИ ОБП; • консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие ультразвуковых признаков конкрементов в желчном пузыре и/или желчевыводящих протоках на УЗИ ОБП
ОЖДПБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • ОАМ; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, глюкоза, креатинин, мочевины, амилаза, аммиак; • Коагулограмма (ПВ, фибриноген); • маркеры ВГ: - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV IgM; - Anti-HCV; - HBsAg. • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • превалируют симптомы интоксикации при исключении маркеров ВГ и других причин ↑ ФПП; • ↑ АСТ, АЛТ (300–500 МЕ/л); • ↑ билирубина (обычно <85 мкмоль/л, за счет прямой фракции); • гипогликемия (вследствие снижения глюконеогенеза на фоне поражения печени); • ↑ аммиака (вследствие нарушения процессов детоксикации в печени); • коагулопатия (признаки ДВС, в основном, за счет ↓ синтеза факторов свертывания); • ↑ ПВ; • ↓ фибриногена; • ↑ амилазы (вследствие панкреатита); • ↑ креатинина, мочевины, метаболический ацидоз (вследствие ОПП); • лейкоцитоз, нейтрофилия, ТЦП; • протеинурия; • УЗИ-признаки жирового гепатоза на УЗИ ОБП.
АИГ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ; • IgG; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ трансаминаз; • ↑ IgG; • наличие специфических аутоантител.
ПБХ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: ЩФ, ГГТП; • IgM; • АМА, АМА-M2. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ЩФ, ГГТП, IgM; • наличие АМА/АМА-M2

ПСХ	Наличие кожного зуда как общего симптома	<ul style="list-style-type: none"> • БАК: ЩФ, ГГТП; • IgM, IgG; • pANCA; • МР-энтерография (MRCP). 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ЩФ, ГГТП; • наличие ANCA; • наличие стриктур желчных протоков по данным МР-энтерографии (MRCP).
Гемолитическая анемия		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: билирубин по фракциям; • ретикулоциты; • проба Кумбса; • консультация гематолога. 	<ul style="list-style-type: none"> • ретикулоцитоз; • положительная проба Кумбса.

8.3 Дифференциальный диагноз ОЖДПБ представлен в таблице 9.

Таблица 9. Дифференциальный диагноз ОЖДПБ

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
ЛИПП (вызванные Парацетамолом и другими препаратами)	Наличие цитолита как общего синдрома	<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин по фракциям; • IgE; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA; • AMA, AMA-M2; • Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgM, Anti-HCV HBsAg; • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный). 	<ul style="list-style-type: none"> • недавний прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе; • исключение других заболеваний, вызвавших цитолит.
HELLP-синдром		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ; • коагулограмма; • ОАМ; • суточная протеинурия. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Hb; • шистоциты, эхиноциты в мазке; • ↑ непрямой фракции билирубина; • АСТ >70 МЕ/л; • Тц <100 000/мм³; • ЛДГ >600 МЕ/л; • нарушения коагуляции; • протеинурия (87%)
Эклампсия, преэклампсия		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ; • ОАМ; • суточная протеинурия. 	<ul style="list-style-type: none"> • развивается после 20-ой недели беременности; • стойкое повышение АД; • отеки; • протеинурия.
Синдром Reye у взрослых		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, аммиак, глюкоза, альбумин; • коагулограмма. 	<ul style="list-style-type: none"> • Через 5–6 дней после начала вирусного заболевания; • в анамнезе – приём ацетилсалициловой кислоты или АСК-содержащих препаратов; • нормальный уровень билирубина, ЩФ.
ВГ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV IgM; - Anti-HCV; - HBsAg. • ПЦР HCV RNA; (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
АИГ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ; • IgG; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ трансаминаз; • ↑ IgG; • наличие специфических аутоантител.

8.4 Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома представлен в Таблице 10.

Таблица 10. Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
ВГ	Цитолиз, тромбоцитопения, гипербилирубинемия	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV IgM; - Anti-HCV; - HBsAg. • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
Панкреатит		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: панкреатическая амилаза, электролиты; • диастаза мочи; • эластаза кала; • копрограмма; • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • болевой синдром; • стеаторея, креаторея; • на УЗИ/МРТ ОБП – увеличение поджелудочной железы, наличие кист, кальцинатов, ГПП более 2 см, гетерогенность паренхимы ПЖ, повышение эхогенности стенки протоков, неровность контуров.
ЯБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • кал на скрытую кровь; • ЭГДС; • консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие эндоскопического/морфологического изменения СОЖ и ДПК.
Аппендицит		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • УЗИ/КТ ОБП, малого таза; • диагностическая лапароскопия; • консультация хирурга; • консультация акушера-гинеколога; • консультация уролога. 	<ul style="list-style-type: none"> • положительные симптомы раздражения брюшины; • острофазовые показатели; • на УЗИ/КТ ОБП, малого таза утолщение червеобразного отростка более 6мм, наличие кальцификатов или копролитов в просвете в сочетании с признаками периаппендикулярного воспаления.
ЖКБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин; • УЗИ ОБП; • консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие ультразвуковых признаков конкрементов в желчном пузыре и/или желчевыводящих протоках на УЗИ ОБП
Гематома		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ; • коагулограмма; • КТ/МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • визуализация гематомы посредством УЗИ ОБП, КТ/МРТ ОБП

ОЖДПБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • ОАМ; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, глюкоза, креатинин, мочеви́на, амилаза, аммиак; • коагулограмма (ПВ, фибриноген); • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-NAV IgM; - Anti-HEV IgM; - Anti-HCV; - HBsAg. • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • превалируют симптомы интоксикации при исключении маркеров ВГ и других причин ↑ ФПП. • ↑ АСТ, АЛТ (300–500 МЕ/л); • ↑ билирубина (обычно <85 мкмоль/л, за счет прямой фракции); • гипогликемия (вследствие снижения глюконеогенеза на фоне поражения печени); • ↑ аммиака (вследствие нарушения процессов детоксикации в печени); • коагулопатия (признаки ДВС, в основном, за счет ↓ синтеза факторов свертывания); • ↑ ПВ; • ↓ фибриногена; • ↑ амилазы (вследствие панкреатита); • ↑ креатинина, мочевины, метаболический ацидоз (вследствие ОПП); • лейкоцитоз, нейтрофилия, ТЦП; • протеинурия; • УЗИ-признаки жирового гепатоза на УЗИ ОБП.
Иммунная и тромботическая ТЦПП	Цитолиз, тромбоцитопения, гипербилирубинемия	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: Общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЩФ, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, ЛДГ, глюкоза, С-реактивный белок; • коагулограмма; • прямая проба Кумбса; • миелограмма; • иммунологическое исследование; • гистологическое исследование биоптата (селезенка, лимфоузел, гребень подвздошной кости); • УЗИ ОБП; • консультация невропатолога. 	<ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитопения вплоть до единичных при нормальном или даже ↑ уровне мегакариоцитов; • морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых голубых клеток, также их пойкилоцитоз и уменьшение отростчатых форм тромбоцитов; • анемия при значительных кровотечениях; • миелограмма: ↑ количества мегакариоцитов, отсутствие или малое количество свободно лежащих тромбоцитов, отсутствие других изменений (признаков роста опухоли) в костном мозге; • не характерны признаки гипокоагуляция; • иммунологическое исследование: обнаружение в крови антитромбоцитарных тромбоцитоассоциированных (ТрА-IgG) антител; • При тромботической ТЦПП: <ul style="list-style-type: none"> - наличие неврологической симптоматики; - образование множественных тромбов. • суставной синдром; • гепатоспленомегалия.
Гемолитический уремический синдром		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: Креатинин, мочеви́на, электролиты, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, С-реактивный белок, ЛДГ; • коагулограмма; • КОС; • ANA, ENA, ANCA, антитела к двуцепочечной ДНК; • проба Реберга-Тареева; • УЗИ почек. 	<ul style="list-style-type: none"> • гиперкалиемия; • гипонатриемия; • ↑ креатинина; • ↓ СКФ; • ↑ мочевины; • ↑ ЛДГ.

СКВ	Цитолиз, тромбоцитопения, гипербилирубинемия	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • ОАМ; • БАК: Общий белок, альбумин, белковые фракции, АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, С-реактивный белок, холестерин, креатинин, глюкоза, сывороточное железо; • коагулограмма; • ANA, Антитела к однопочечной, двухпочечной ДНК; • С3–С4 компоненты комплимента; • волчаночный антикоагулянт; • антитела к фосфолипидам; • антитела к кардиолипину. 	<ul style="list-style-type: none"> • соответствует большим и малым критериям диагностики согласно соответствующему протоколу
-----	--	--	---

9. Тактика лечения предусматривает режимные мероприятия, немедикаментозные методы и фармакотерапию.

9.1 Режимные мероприятия и немедикаментозные методы лечения болезней печени, связанных с беременностью, представлены в таблице 11.

Таблица 11. **Режимные мероприятия и немедикаментозные методы лечения болезней печени, связанных с беременностью**

Нозология	Рекомендации
НРБ	Исключение триггеров (ароматы, парфюмерия, курение, приготовление пищи, определенная пища: острая, соленая, жирная) (УД – А) [1, 9, 12]; Физиологический покой ЖКТ (УД – А) [1, 4, 8, 9, 12]; Дробное питание с ограничением жира (УД – В) [1, 4, 8, 9, 12]; Имбирь (УД – В) [1, 9, 12]; Акупунктура (УД – С) [1, 9, 12]; Саплементация мультивитаминами (УД – С) [1, 4, 8, 9, 12].
ВХБ	Тщательный фетальный мониторинг (УД – А) [4, 6, 8, 12]
ОЖДПБ	Тщательный фетальный мониторинг (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17]
HELLP-синдром	Тщательный фетальный мониторинг (УД – А) [4, 8, 12, 14, 18]

9.2 Медикаментозные методы лечения

При назначении лекарственных препаратов при беременности следует знать их класс безопасности (категории FDA) (таблица 12).

Таблица 12. **Категории FDA для лекарственных средств при беременности** [<http://www.fda.gov/>]

Категории	Интерпретация
A	Контролируемые исследования на животных и беременных женщинах не выявили риск в 1 триместре и возможный вред для плода в последующем.
B	Исследования на животных не выявили риск для плода, но контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились; Исследования на животных выявили нежелательные явления, которые не подтвердились в контролируемых исследованиях на беременных женщинах.
C	Исследования на животных выявили нежелательные явления, а контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились; Исследования на животных и людях отсутствуют; Препараты назначают только в случае превышения пользы над риском.
D	Выявлены потенциальные риски для плода, но польза превышает риск при жизнеугрожающих состояниях.
X	Исследования на животных и людях выявили аномалии плода; Препараты противопоказаны.

Фармакотерапия болезней печени, связанных с беременностью, представлена в таблице 13.

Таблица 13. **Фармакотерапия болезней печени, связанных с беременностью**

Нозология	Рекомендации	
НРБ	1 линия	<ul style="list-style-type: none"> • пиридоксин (витамин В₆) 10–25 мг 3–4 раза в сутки внутрь в комбинации с доксиламином 12,5 мг 3–4 раза в сутки внутрь (УД – В) [1, 9, 12]
	2 линия	<ul style="list-style-type: none"> • прометазин 12,5 мг внутрь или ректально каждые 4 часа или дифенгидрамин 50–100 мг внутрь или ректально каждые 4–6 часов (УД – В) [1, 9, 12]
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • УДХК 1 г/сутки и/или адеметионин (500–1500 мг/сутки) (УД – А) [4, 6, 8, 12]; • холестирамин 10–12 г/сутки (менее эффективен, применять с осторожностью, может вызвать коагулопатию у новорожденного) (УД – В) [4, 6, 8, 12]; • саплементация жирорастворимыми витаминами А, D, Е и К, особенно при назначении холестирамина (УД – В) [4, 6, 8, 12]. 	
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • лечение проводится в условиях стационара (пункт 12.4.4 настоящего протокола) (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12] 	
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • лечение проводится в условиях стационара (пункт 12.4.5 настоящего протокола) (УД – А) [4, 8, 12, 14, 18] 	

10. Показания для консультации специалистов представлены в таблице 14.

Таблица 14. **Показания для консультации специалистов**

НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • консультация хирурга с целью исключения осложнений ЯБ; • консультация эндокринолога с целью исключения гипертиреоза, диабетического кетоацидоза; • консультация инфекциониста с целью исключения инфекционного гастроэнтерита, ВГ; • консультация невропатолога, офтальмолога с целью исключения мигрени.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • консультация дерматолога с целью исключения дерматита; • консультация гематолога с целью исключения гемолитической анемии; • консультация хирурга с целью исключения ЖКБ; • консультация инфекциониста с целью исключения ВГ.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • консультация инфекциониста с целью исключения ВГ; • консультация акушера-гинеколога с целью исключения кровотечений из влагалища.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • консультация хирурга с целью исключения ЖКБ, аппендицита, осложнений ЯБ; • консультация инфекциониста с целью исключения ВГ; • консультация гематолога с целью исключения иммунной и тромботической ТЦПП; • консультация ревматолога с целью исключения СКВ; • консультация акушера-гинеколога при подозрении на внематочную беременность, апоплексию яичника, альгодисменорею, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты; • консультация уролога с целью дифференциальной диагностики при подозрении на обструкцию или инфекции мочевыводящих путей; • консультация невропатолога с целью исключения неврологических проявлений тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

11. Профилактические мероприятия представлены в таблице 15.

Таблица 15. **Профилактика болезней печени, связанных с беременностью**

Нозология	Профилактические мероприятия
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • саплементация витаминами (УД – С) [1, 9, 12]
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • не предусматриваются (УД – В) [4, 6, 8, 12]
ОЖДПБ	У беременных с факторами риска ОЖДПБ: <ul style="list-style-type: none"> • диета с низким содержанием жира (УД – С) [4, 6, 8] • недопустимость голодания (УД – В) [4, 6, 8]
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • не предусматриваются (УД – С) [4, 8, 12, 14, 18]

12. Мониторинг состояния пациента представлен в таблице 16.

Таблица 16. **Мониторинг состояния пациента**

НРБ	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты не реже 1 раз в неделю; БАК: АЛТ, АСТ, альбумин, электролиты: калий, натрий, хлор, магний не реже 1 раза в неделю; в условиях палаты/отделения интенсивной терапии мониторинг данных показателей ежедневно.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, МНО не реже 1 раза в неделю; в условиях палаты/отделения интенсивной терапии мониторинг данных показателей ежедневно.
ОЖДПБ	<p>Лечение в условиях палаты/отделения интенсивной терапии с ежедневным мониторингом нижеперечисленных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; ОАМ; БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ, амилаза, креатинин, мочевины, глюкоза, аммиак; КОС; коагулограмма; суточная протеинурия (по показаниям).
HELLP-синдром	<p>Лечение в условиях палаты/отделения интенсивной терапии с ежедневным мониторингом нижеперечисленных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты, ретикулоциты; ОАМ; БАК АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ; коагулограмма; суточная протеинурия (по показаниям).

13. Индикаторы эффективности лечения представлены в таблице 17.

Таблица 17. **Индикаторы эффективности лечения болезней печени, связанных с беременностью**

НРБ	<ul style="list-style-type: none"> уменьшение кратности или исчезновение рвоты (нормализация ФПП, электролитно-метаболических нарушений, исчезновения кетонурии); рождение жизнеспособного ребенка.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> исчезновение/уменьшение кожного зуда, желтухи, нормализация показателей ГГТП, ЩФ, АЛТ, АСТ, желчных кислот; рождение жизнеспособного ребенка.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> нормализация ФПП, регрессия показателей печеночной недостаточности; регрессия/исчезновение симптомов/выздоровление; рождение жизнеспособного ребенка.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> купирование гемолита, нормализация ФПП, тромбоцитов; регрессия/исчезновение симптомов/выздоровление; рождение жизнеспособного ребенка.

14. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

14.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

14.2 Показания для экстренной госпитализации представлены в таблице 18.

Таблица 18. **Показания для экстренной госпитализации**

Нозология	Показания для экстренной госпитализации
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> постоянная рвота и непереносимость любых жидкостей; потеря веса более 5% от исходного веса и/или появление кетонурии, несмотря на проводимую терапию; изменение показателей жизненных функций, психического статуса; неэффективность лечения на амбулаторном уровне; диагностированная рвота беременных вне зависимости от степени тяжести при наличии сопутствующего заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> нарастание признаков печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипокоагуляция); прогрессирующий рост показателей холестаза и цитолиза (↑ АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЖЧК); неэффективность лечения на амбулаторном уровне.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> все беременные при диагностике и подозрении ОЖДПБ должны быть экстренно госпитализированы
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> все беременные при диагностике и подозрении HELLP-синдрома должны быть экстренно госпитализированы

15. Диагностика и лечение на этапе скорой/неотложной помощи:

15.1 Диагностические мероприятия представлены в таблице 19.

Таблица 19. Диагностика болезней печени, связанных с беременностью, на этапе скорой неотложной помощи

Нозология	Диагностика на этапе скорой неотложной помощи
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> Глюкоза крови/мочи; Определения кетоновых тел в моче; Сбор жалоб, анамнеза; Физикальное обследование (осмотр, ЧСС, АД); ЭКГ.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> Не предусматривается
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> Измерение АД;
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> ЭКГ.

15.2 Медикаментозное лечение представлено в таблице 20.

Таблица 20. Лечение болезней печени, связанных с беременностью, на этапе скорой неотложной помощи

Нозология	Медикаментозное лечение на этапе скорой неотложной помощи
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> Инфузионная терапия с целью коррекции дегидратации, гиповолемии, электролитных нарушений (УД – А) [1, 9, 12]; Пошаговая фармакотерапия согласно пункту 12.4.2 таблицы 20 настоящего протокола
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> Не предусматривается (УД – А) [4, 6, 8, 12]
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> Стабилизация и поддержание АД <160/105 мм рт.ст. (в/в гидралазин, лабеталол, сульфат магния 25% и другие одобренные препараты) (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 18];
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> После стабилизации АД, при отсутствии угрозы жизни во время транспортировки – перевод в организацию родовспоможения третьего уровня (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17, 18]

16. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

16.1 Диагностические критерии на стационарном уровне: смотреть пункт 8.1, таблицу 5.

16.2 Диагностический алгоритм: смотреть пункт 8.2, таблицу 6.

16.3 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий на стационарном уровне представлен в таблице 21.

Таблица 21. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Нозология	Перечень основных мероприятий	Перечень дополнительных мероприятий
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; БАК: АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, электролиты (калий, натрий, хлор, магний); КОС; анализ мочи на определение кетоновых тел; УЗИ ОБП; ЭКГ 	<ul style="list-style-type: none"> Глюкоза крови/мочи; Острофазовые показатели (СРБ); БАК: панкреатическая амилаза; НбА1с; Тиреоидный статус: ТТГ, Т4 свободный, Анти-ТТГ, Анти-ТТГ; Маркеры ВГ: Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgM, Anti-HCV, HBsAg; ПЦР HCV RNA (качественный), ПЦР HBV DNA (качественный); диастаза мочи; копрограмма; эластаза кала; кал на скрытую кровь; бактериологическое исследование кала; ЭГДС; УЗИ щитовидной железы; УЗДГ сосудов шеи и головы; ЭЭГ; МРТ ОБП; МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника.

ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: ЩФ, ГГТП, альбумин; • МНО; • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • ретикулоциты; • ОАМ; • БАК: глюкоза, креатинин, мочеви́на, амилаза, аммиак; • желчные кислоты; • коагулограмма (ПВ, фибриноген); • маркеры ВГ: Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgM, Anti-HCV, HBsAg; • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA; • IgM, IgG; • АМА, АМА-М2, pANCA; • прямая проба Кумбса; • МРТ в холангиорежиме (MRCP); • МРТ ОБП; • ЭГДС.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ, амилаза, креатинин, мочеви́на, глюкоза, аммиак); • КЩС; • коагулограмма; • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • IgE; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA; • АМА, АМА-М2; • Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgM, Anti-HCV, HBsAg; • ПЦР HCV RNA(качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • ОАМ; • суточная протеинурия; • УЗИ плевральных полостей; • LBx.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты, ретикулоциты; • БАК АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ; • коагулограмма; • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • прямая проба Кумбса; • ОАМ; • суточная протеинурия; • LBx.

16.4 Тактика лечения предусматривает режимные мероприятия, немедикаментозные методы и фармакотерапию.

Режимные мероприятия и немедикаментозное лечение на стационарном уровне: смотреть пункт 9, подпункт 1, Таблица 11.

Фармакотерапия НРБ на стационарном уровне представлена в таблице 22.

Таблица 22. Фармакотерапия НРБ

1 линия	<ul style="list-style-type: none"> • Пиридоксин (витамин В₆) 10–25 мг 3–4 раза в сутки внутрь в комбинации с Доксиламином 12,5 мг 3–4 раза в сутки внутрь (УД – В) [1, 9, 12]
2 линия	<ul style="list-style-type: none"> • Прометазин 12,5 мг внутрь или ректально каждые 4 часа или Дифенгидрамин 50–100 мг внутрь или ректально каждые 4–6 часов (УД – В) [1, 9, 12]
3 линия	<ul style="list-style-type: none"> • При отсутствии дегидратации: Метоклопрамид 5–10 мг в/м или внутрь каждые 8 часов (УД – А) [1, 9, 12, 15]; Прометазин 12,5–25 мг в/м, внутрь или ректально каждые 4 часа (УД – В) [1, 9, 12] или Триметобензамид 200 мг ректально каждые 6–8 часов (УД – В) [1, 9, 12, 15]; • При наличии дегидратации: в/в инфузии, Метоклопрамид 5–10 мг в/в каждые 8 часов (УД – А) [1, 9, 12, 15] или Прометазин 12,5–25 мг в/в каждые 4 часа (УД – А) [1, 9, 11, 12, 15]
4 линия	<ul style="list-style-type: none"> • + Метилпреднизолон (с осторожностью) 16 мг каждые 8 часов в/в 3 дня со снижением дозы в течение 2 недель или Ондансетрон 8 мг в/в каждые 12 часов (УД – А) [1, 9, 11, 12, 15]

Кроме того, необходимы адекватная регидратация, коррекция электролитного дисбаланса (инфузионная терапия), парентеральное питание (по показаниям), а также назначение тиамин (витамина В₁) в дозе 100 мг в сутки в целях профилактики энцефалопатии Вернике (Wernicke).

В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

Фармакотерапия ВХБ: смотреть пункт 9.2, табли-

цу 12. В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [4, 6, 8, 12].

Фармакотерапия ОЖДПБ: специфического лечения нет, проводится посиндромная терапия. Требуется срочное (минуты, часы) родоразрешение (УД – А). Кроме этого, предусматриваются следующие мероприятия:

- Коррекция гипогликемии (инфузии 5% Декстрозы) под контролем уровня глюкозы до восстановления функции печени и возможности энтерального питания (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- Введение продуктов крови (по показаниям) (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- Коррекция водно-электролитного дисбаланса (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- Терапия осложнений (ОПП, тубулярного некроза, ГРС, ДВС, мультиорганной недостаточности и других) (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- Плазмаобмен, гемодиализация, плазмаферез, альбуминовый диализ (требует дальнейшего изучения) (УД – С) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- Продолжение интенсивной терапии и, возможно, перевод в центры ТП особенно в случаях коагулопатии, ПЭ, гипогликемии в том числе после родов (УД – В) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- Прерывание беременности в соответствии с установленными показаниями (пункт 16.5, таблица 25 настоящего протокола) (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];
- В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (УД – А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17].

Фармакотерапия HELLP-синдрома: специфического лечения нет, проводится посиндромная терапия. Единственным эффективным способом считается немедленное родоразрешение (УД – А) [4, 8, 12, 14, 18]. Кроме этого, предусматриваются следующие мероприятия:

- Введение тромбоконцентрата:
 - При количестве Тц <20 000/мм³ (УД – А) [4, 8, 12, 14, 18];
 - Или при количестве Тц <50 000/мм³ и планируемом кесаревом сечении или любом кровотечении (УД – А) [4, 8, 12, 14, 18].
- Выбор метода анестезии:
 - Единого мнения нет;
 - В целом, эпидуральная анестезия противопоказана при количестве Тц <75 000/мм³ (УД – С) [4, 8, 12, 14, 18].
- Во время и после родов:
 - Во время и в течение первых 24 часов после родов – Сульфат магния 25% (4 г нагрузочная доза, далее 2 г/ч.) в целях профилактики судорог (УД – А) [4, 8, 12, 14, 18];
 - Тщательный мониторинг, особенно в первые 48 часов после родов, на предмет возможного отека легких, почечной и печеночной дисфункции;
 - Лабораторные показатели начинают улучшаться через 48 часов после родов;
 - Прерывание беременности в соответствии с установленными показаниями (пункт 16.5, таблица 25 настоящего протокола);
 - В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

Перечень основных лекарственных средств для оказания помощи на стационарном уровне представлен в таблице 23; перечень дополнительных лекарственных средств – в таблице 24.

Таблица 23. Перечень основных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Категория безопасности при беременности по FDA
Пиридоксин	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код АТХ А11НА02	А
Тиамин	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код АТХ А11ДА01	А
Доксиламин	H ₁ -антигистаминные средства. Снотворные препараты. Код АТХ N05СМ	В
Прометазин	Блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов. Противоаллергический препарат. Код АТХ R06AD02	С
Дифенгидрамин	Антигистаминные препараты системного применения. Аминоалкильные эфиры. Дифенгидрамин. Код АТХ R06AA02	В
Метоклопрамид	Противорвотные препараты центрального действия, блокирующие допаминовые рецепторы. Код АТХ А03FA01	В

Метилпреднизолон	Кортикостероидные средства для системного применения. Глюкокортикостероиды. Код АТХ Н02АВ04	С
Ондансетрон	Противорвотные средства. Серотонинергические средства. Код АТХ А04АА01	В
Урсодезоксихолевая кислота	Препараты, влияющие на функции печени. Код АТХ А05АА02	В
Адеметионин	Препараты, влияющие на функции печени. Препараты с антидепрессивной активностью. Код АТХ А16АА02	В
Холестирамин	Секвестранты желчных кислот. Код АТХ С10АС01	С

Таблица 24. Перечень дополнительных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Категория безопасности при беременности по FDA
Р-р натрия хлорида	Солевые растворы. Натрия хлорид. Код АТХ В05СВ01	В
Р-р декстрозы (глюкозы)	Средства углеводного питания. Код АТХ В05ВА03	С
Р-р калия хлорида	Препараты, восполняющие дефицит калия в организме. Код АТХ В05ХА01	С
Р-р магния сульфата	Вазодилатирующие средства. Код АТХ В05ХА05	Д
Р-р альбумина	Плазмозамещающие препараты. Препараты человеческого альбумина. Код АТХ В05АА01	С
СЗП	Компоненты крови	
Тромбоконцентрат	Компоненты крови	
Криопреципитат	Компоненты крови	
Токоферол	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код АТХ А11НА03	А
Ретинол	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код АТХ А11СА01	А
Дексаметазон	Кортикостероидные средства для системного применения. Глюкокортикостероиды. Код АТХ Н02АВ02	С
Гидралазин	Антигипертензивные препараты. Миолитики прямые. Гидразинофалазиновые производные. Код АТХ С02ДВ02	С
Смеси для парентерального питания	Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы]. Код АТХ В05ВА10	-

16.5 Хирургическое вмешательство: родоразрешающие операции (смотреть клинический протокол диагностики и лечения «Кесарево сечение»). Показания для прерывания беременности при связанных с ней болезнях печени представлены в таблице 25.

Таблица 25. Показания для прерывания беременности при связанных с ней болезнях печени

Нозология	Показания для прерывания беременности
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • непрекращающаяся рвота; • нарастающее обезвоживание организма; • прогрессирующее снижение массы тела; • прогрессирующая ацетонурия в течение 3–4 дней; • выраженная некупируемая тахикардия; • нарушение функций нервной системы (адинамия, апатия, бред, эйфория); • билирубинемия (свыше 100 мкмоль/л).
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • нет единого мнения по сроку родов при ВХБ; • больше данных за целесообразность родоразрешения после 37 недель (при отсутствии акушерских показаний к более раннему родоразрешению).
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • незамедлительное родоразрешение независимо от срока беременности; • метод родоразрешения зависит от следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> - статус плода: Во многих случаях развивается асфиксия и гипоксия, поэтому необходим тщательный мониторинг; - коагуляционный статус матери: Пациентка может нуждаться в замещении факторов свертывания перед планируемым кесаревым сечением; - вероятность успешной индукции родов: Если роды не могут быть безопасно индуцированы в течение 24 часов с момента диагностики ОЖДПБ, оптимально произвести кесарево сечение.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • при сроке >34 недель: <ul style="list-style-type: none"> - незамедлительное родоразрешение. • при сроке <34 недель и стабильном состоянии матери и плода: <ul style="list-style-type: none"> - в целях более полноценной гестации возможен курс КС (бетаметазон 12 мг в/м каждые 24 часа) дважды с родоразрешением через 24 часа после последней дозы при тщательном мониторинге; - в случае появления признаков ухудшения состояния матери и плода – незамедлительное родоразрешение. • если пациентка уже находится в родах: <ul style="list-style-type: none"> - при отсутствии признаков дистресса, коагулопатии, мультиорганной дисфункции, почечной недостаточности, разрывов – естественные роды продолжают; - при наличии указанных состояний – безотлагательное кесарево сечение.

16.6 Показания для консультации специалистов: смотреть пункт 10, таблицы 8–14.

16.7 Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации представлены в таблице 26.

Таблица 26. Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации

Нозология	Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • постоянная рвота и непереносимость любых жидкостей; • изменение показателей жизненных функций, психического статуса; • потеря веса; • неэффективность лечения на амбулаторном уровне.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • нарастание признаков печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипокоагуляция); • прогрессирующий рост признаков холестаза и цитолиза (повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЖЧК); • неэффективность лечения на амбулаторном уровне.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • все беременные при подозрении на ОЖДПБ или установленном диагнозе ОЖДПБ должны быть экстренно госпитализированы.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • все беременные при подозрении на HELLP-синдром и установленном диагнозе HELLP-синдрома должны быть экстренно госпитализированы.

16.8 Индикаторы эффективности лечения: смотреть пункт 13, Таблица 17.

16.9 Прогноз болезней печени, связанных с беременностью, представлен в таблице 27.

Таблица 27. Прогноз болезней печени, связанных с беременностью

Нозология	Прогноз для матери	Прогноз для плода (ребёнка)
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> В целом, исходы соответствуют таковым в общей популяции с минимальными осложнениями (нарушения КОС, электролитного баланса); редко тяжелые осложнения: <ul style="list-style-type: none"> - разрыв пищевода; - кровоизлияния в сетчатку; - пневмоторакс; - ОПП; - энцефалопатия Wernicke (чаще возникает при алкоголизме и приводит к смерти в 10–20%). 	<ul style="list-style-type: none"> при своевременном лечении исходы соответствуют таковым в общей популяции; в тяжелых случаях сниженный вес; иногда преждевременные роды; возможен риск СД2 и ССЗ.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> в целом, хороший ВХБ спонтанно разрешается после родов; рецидивирует в 45–70% случаев последующих беременностей; незначительный риск персистенции после родов и манифестации в качестве хронического заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> в 30–44% сл. преждевременные роды; каждый 1 мкмоль/л повышения ЖЧК увеличивает риск осложнений на 1–2%; у 11–20% новорожденных повышен риск заболеваемости, включая развитие РДС; повышен риск перинатальной смерти (3,5%).
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> случаи выздоровления до родов (родоразрешения) не описаны; в большинстве случаев улучшение функции печени наступает в течение 48–72 часов после родов, но может затянуться на недели и месяцы; ранее смертность составляла до 70%, в настоящее время при своевременном лечении (родоразрешении) – 5–18%. 	<ul style="list-style-type: none"> 75% преждевременных родов при среднем сроке 34 нед.; ранее смертность составляла до 85%, в настоящее время – 9–23%.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> риск смерти 1–3,5%; многообразные осложнения: отек легких, ОПП, ДВС, разрыв плаценты, печеночная недостаточность, гематомы и разрывы печени, ОРДС, отслойка сетчатки, гемотрансфузионные осложнения; HELLP-синдром в анамнезе – фактор риска преждевременных родов, преэклампсии (5–22%), повторного HELLP-синдрома (3–27%) при последующей беременности, особенно если диагностировался до 28 недели гестации, артериальной гипертонии (33%). 	<ul style="list-style-type: none"> риск смерти 7,4–20%, в зависимости от срока гестации (наибольший – при сроке <28 недель) и других факторов: Gestational Age from Estimated Date of Delivery); осложнения: РДС, бронхопульмональная дисплазия, ВЧ кровоизлияния, некротизирующий энтероколит.

17. Медицинская реабилитация: Нет.

18. Паллиативная помощь: Нет.

19. Сокращения, используемые в протоколе:

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АИГ – аутоиммунный гепатит
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- Анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину
- Анти-ТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона
- АСГ – алиментарный стеатогепатит
- АСТ – аспаратаминотрансфераз
- БАК – биохимический анализ крови
- БВК – болезнь Вильсона-Коновалова
- ВГ – вирусный гепатит
- ВХБ – внутрипеченочный холестаз беременных
- Вч – внутричерепное
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГМ – головной мозг

- ГПП – главный панкреатический проток
- ГРС – гепаторенальный синдром
- ГЧ – гиперчувствительность
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖК – жирные кислоты
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖЧК – желчные кислоты
- ИМТ – индекс массы тела
- КОС – кислотно-основное состояние
- КС – кортикостероиды
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛИПП – лекарственно-индуцированное повреждение печени
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МРХПГ – магнитно-резонансная холангиография

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НРБ – неукротимая рвота беременных
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБП – органы брюшной полости
ОВГ – острый вирусный гепатит
ОЖДПБ – острая жировая дистрофия печени беременных
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – острое повреждение почек
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПБЦ(Х) – первичный билиарный цирроз (холангит)
ПВ – протромбиновое время
ПЖ – поджелудочная железа
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
Пч – печеночная
ПЭ – печеночная энцефалопатия
РДС – респираторный дистресс-синдром
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
Р-р – раствор
СД – сахарный диабет
СЗП – свежемороженая плазма
СКВ – системная красная волчанка
СОЖ – слизистая оболочка желудка
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Т4 – тироксин
ТП – трансплантация печени
ТТГ – тиреотропный гормон
Тц – тромбоциты
ТЦП – тромбоцитопения
ТЦПП – тромбоцитопеническая пурпура
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФПН – фульминантная печеночная недостаточность
ФПП – функциональные пробы печени
ХВГ – хронический вирусный гепатит
ХГ – хронический гастрит
ЦП – цирроз печени
ЩЖ – щитовидная железа
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭЭГ – электроэнцефалография
ЯБ – язвенная болезнь
ANA – антинуклеарные антитела
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Anti-HAV IgM – антитела класса IgM к вирусу гепатита А

Anti-HCV – антитела к антигенам вируса гепатита С
Anti-HEV IgM – антитела класса IgM к вирусу гепатита Е
ASMA – антитела к гладкой мускулатуре
FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
Hb – гемоглобин
HbA1c – гликированный гемоглобин
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
HELLP – Hemolysis(гемолиз), Elevatedliver enzymes (повышение активности печеночных ферментов), Low platelet count (снижение количества тромбоцитов)
Ht – гематокрит
HBV DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
BLBx – биопсия печени
LKM – антитела к микросомам печени
MRCP – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
SLA – антитела к растворимому антигену печени
ULN – верхняя граница нормы
AMA/AMA-M2 – антимитохондриальные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Hр – *Helicobacter pylori*
↑ – повышение, увеличение
↓ – снижение, уменьшение

20. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Нерсесов А.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Комитета экспертов ВОЗ, Алматы, Казахстан.
- 2) Калиаскарова К.С. – д.м.н., руководитель Центра гепатологии и гастроэнтерологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» КФ «УМС», главный внештатный гастроэнтеролог-гепатолог МЗСР РК, заместитель председателя Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Астана, Казахстан.
- 3) Доскожаева С.Т. – д.м.н., профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования, Алматы, Казахстан.
- 4) Базылбекова З.О. – д.м.н., заведующая отделением патологии беременности НИЦ акушерства и гинекологии МЗСР РК, Алматы, Казахстан.

5) Бедельбаева Г.Г. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института последипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

6) Джумабаева А.Е. – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы, Казахстан.

7) Калиева М.М. – к.м.н., заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

21. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

24. Список литературы

- 1) The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum // Green-top Guideline No.69, June 2016 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, NICE accredited.
- 2) Elisabeth Birkeland, Guro Stokke, Randi J. Tangvik, Erik A. Torkildsen, Jane Boateng, Anne L. Wollen, Susanne Albrechtsen, Hans Flaatten, Jone Trovik. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea). Identifies Patients with Hyperemesis Gravidarum and Poor Nutritional Intake: A Prospective Cohort Validation Study. PLOS ONE. DOI: 10.1371/journal.pone.0119962. April 1, 2015.
- 3) Schutt V.A. and Minuk G.Y. (2007). Liver diseases unique to pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 21: 771–792.
- 4) Khulood T. Ahmed, Ashraf A. Almashhrawi, Rubayat N. Rahman, Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. World J Gastroenterol. 2013 November 21; 19 (43): 7639–7646. ISSN 1007-9327 (print). ISSN 2219-2840 (online).
- 5) David Friedel, Stavros Stavropoulos, Shahzad Iqbal, Mitchell S. Cappell. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. World J Gastrointest Endosc. 2014 May 16; 6 (5): 156–167. ISSN 1948-5190 (online).
- 6) Kenya Kamimura, Hiroyuki Abe, Hirokazu Kawai, Hiroteru Kamimura, Yuji Kobayashi, Minoru Nomoto, Yutaka Aoyagi, Shuji Terai. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. World J Gastroenterol. 2015 May 7; 21 (17): 5183–5190. ISSN 1007-9327 (print). ISSN 2219-2840 (online).
- 7) The management of severe preeclampsia/eclampsia. RCOG Guideline No.10 (A), 2010.
- 8) Shashank Shekhar, Gaurav Diddi. Liver disease in pregnancy. Review Article. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology; 54 (2015), 475e–482.
- 9) Howard Ernest Herrell. Nausea and Vomiting of Pregnancy. American Family Physician, Volume 89, Number 12, June 15, 2014.
- 10) South Australian Perinatal Practice Guidelines «Obstetric cholestasis». South Australian Maternal & Neonatal Community of Practice. Last Revised: 19/4/2016.
- 11) Iris J. Grooten, Margot E. Vinke, Tessa J. Roseboom and Rebecca C. Painter. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Utility of Corticosteroids in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum. Nutrition and Metabolic Insights; 2015: 8 (S1).
- 12) Tram T. Tran, Joseph Ahn, Nancy S. Reau. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol advance online publication, 2 February 2016; Doi: 10.1038/ajg.2015.430.
- 13) Mario Festin. All rights reserved Nausea and vomiting in early pregnancy. BMJ Publishing Group Ltd 2014.
- 14) Jill Ablett. Acute fatty liver of pregnancy guideline (GL780). March 2016.
- 15) Amelia Tan, Therese Foran, Amanda Henry. Managing nausea and vomiting in pregnancy in a primary care setting. The Royal Australian College of General Practitioners, 2016.
- 16) Susanna Timonen et al. Turun Yliopiston Julkaisuja – Annales Universitatis Turkuensis Sarja – ser. Dosa – tom. 1215. Medica – Odontologica. Painosalama Oy – Turku, Finland 2016.
- 17) Royal College of Obstetricians. Obstetric Cholestasis. RCOG Green-top Guideline No.43. April 2011. NICE accredited.
- 18) Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP Syndrome, and Acute Fatty Liver of Pregnancy. Clinical Liver Disease, Vol. 4, No3, September 2014.
- 20) ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol. 2004 Apr; 103 (4): 803–14. [Medline];
- 21) Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. Am J Obstet Gynecol. 2002 May. 186 (5 Suppl Understanding): S215–9. [Medline].
- 22) Jewell D., Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2003. (4): CD000145. [Medline].
- 23) Kirsten J. Sasaki, B.S. Anand. Liver Disease and Pregnancy. Medscape, updated: Aug 2015: <http://emedicine.medscape.com/article/188143-overview#a1>.
- 24) Spruill S.C., Kuller J.A. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. Obstet Gynecol. 2002 May. 99 (5 Pt. 2): 875–7. [Medline].
- 25) Bolin M., Akerud H., Cnattingius S., Stephansson O., Wikstrom A.K. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. BJOG. 2013 Apr. 120 (5): 541–7. [Medline].
- 26) Veenendaal M.V., van Abeelen A.F., Painter R.C., van der Post J.A., Roseboom T.J. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2011 Oct. 118 (11): 1302–13. [Medline].
- 27) Ayyavoo A., Derraik J.G., Hofman P.L., Biggs J., Bloomfield F.H., Cormack B.E. Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug. 98 (8): 3263–8. [Medline].

22. Список рецензентов:

1) Пальгова Л.К. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, член EASL, APASL, г. Санкт-Петербург, Россия.

2) Мурзабекова Г.С. – доктор медицинских наук, профессор, главный консультант АО «Национальный научный центр материнства и детства» КФ «УМС», Астана, Казахстан.

23. Условия пересмотра: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования с даты его вступления в действие или при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

- 28) Guntupalli S.R. and Steingrub J. (2005). Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med.* 33 (Suppl): S332–S339.
- 29) Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004 Aug. 40 (2): 467–74. [Medline].
- 30) Arrese M. and Reyes H. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol.* 5: 202–205.
- 31) Keitel V. et al. (2006). Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 131: 624–629.
- 32) Reyes H. et al. (2006). Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology.* 43: 715–722; Hay J.E. (2008). Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 47: 1067–1076.
- 33) Heikkinen J., Mäentausta O., Ylöstalo P., Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982 Dec. 14 (3): 153–62. [Medline].
- 34) Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 28. 15 (8): 897–906. [Medline].
- 35) Fidelma B. Rigby, Ronald M. Ramus. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Workup. Medscape, updated Apr 23, 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/1562288-workup>.
- 36) Gurung V., Middleton P., Milan S.J., Hague W., Thornton J.G. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. 6: CD000493. [Medline].
- 37) Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C., Iglesias J., Arrese M., Poniachik J., et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology.* 1991 Jun. 13 (6): 1084–9. [Medline].
- 38) Palma J., Reyes H., Ribalta J., et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol.* 1997 Dec. 27 (6): 1022–8. [Medline].
- 39) Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinskis L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005 Sep. 129 (3): 894–901. [Medline].
- 40) Alsulyman O.M., Ouzounian J.G., Ames-Castro M., Goodwin T.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Oct. 175 (4 Pt. 1): 957–60. [Medline].
- 41) Jain R., Suri V., Chopra S., Chawla Y.K., Kohli K.K. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 May. 39 (5): 953–9. [Medline].
- 42) Wikstrom Shemer E., Marschall H.U., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013 May. 120 (6): 717–23. [Medline].
- 43) Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) – an overview. *J Obstet Gynaecol.* 2007 Apr. 27 (3): 237–40. [Medline].
- 44) Ahmed K.T., Almashrawi A.A., Rahman R.N., Hammoud G.M., Ibdah J.A. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21. 19 (43): 7639–46. [Medline].
- 45) Bellig L.L. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase (LCHAD) deficiency in infants. *Adv Neonatal Care.* 2004 Feb. 4 (1): 26–32. [Medline].
- 46) Ibdah J.A. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2006 Dec 14. 12 (46): 7397–404. [Medline].
- 47) Benjaminov E.S., Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec. 99 (12): 2479–88. [Medline].
- 48) Michael J. Barsoom, Ronald M. Ramus. Acute Fatty Liver of Pregnancy. Medscape, updated Jan 15, 2015: <http://emedicine.medscape.com/article/1562425-overview>.
- 49) Vigil-de Gracia P., Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Sep. 24 (9): 1143–6. [Medline].
- 50) Jamjute P., Ahmad A., Ghosh T., Banfield P. Liver function test and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Mar. 22 (3): 274–83. [Medline].
- 51) Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun. 33 (3): 196–205. [Medline].
- 52) Nelson D.B., Yost N.P., Cunningham F.G. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Nov. 209 (5): 456.e1–7. [Medline].
- 53) Browning M.F., Levy H.L., Wilkins-Haug L.E., Larson C., Shih V.E. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan. 107 (1): 115–20. [Medline].
- 54) Martin J.N. Jr, Briery C.M., Rose C.H., Owens M.T., Boffill J.A., Files J.C. Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Apher.* 2008. 23 (4): 138–43. [Medline].
- 55) Jin F., Cao M., Bai Y., Zhang Y., Yang Y., Zhang B. Therapeutic effects of plasma exchange for the treatment of 39 patients with acute fatty liver of pregnancy. *Discov Med.* 2012 May. 13 (72): 369–73. [Medline].
- 56) Chu Y.F., Meng M., Zeng J., Zhou H.Y., Jiang J.J., Ren H.S., et al. Effectiveness of combining plasma exchange with continuous hemodiafiltration on acute fatty liver of pregnancy complicated by multiple organ dysfunction. *Artif Organs.* 2012 Jun. 36 (6): 530–4. [Medline].
- 57) Knight M., Nelson-Piercy C., Kurinczuk J.J., Spark P., Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut.* 2008 Jul. 57 (7): 951–6. [Medline].
- 58) Sibai B.M. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr. 109 (4): 956–66. [Medline].
- 59) Audibert F., Friedman S.A., Frangieh A.Y., Sibai B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Aug. 175 (2): 460–4. [Medline].
- 60) Martin J.N. Jr, Blake P.G., Lowry S.L., Perry K.G. Jr, Files J.C., Morrison J.C. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol.* 1990 Nov. 76 (5 Pt. 1): 737–41. [Medline].
- 61) Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010 Feb 13. 375 (9714): 594–605. [Medline].
- 62) Burwick R.M., Feinberg B.B. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013 Feb. 34 (2): 201–3. [Medline].
- 63) Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Aug. 104 (8): 887–91. [Medline].
- 64) Woudstra D.M., Chandra S., Hofmeyr G.J., Dowswell T. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. (9): CD008148. [Medline].
- 65) Habli M., Eftekhari N., Wiebracht E., et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct. 201 (4): 385.e1–5. [Medline].

Врачебные наука и практика шагают рука об руку

На открытии конгресса с приветственным словом выступили Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна, академик НАН РК, д.м.н., профессор, Почетный Президент Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», президент Профессиональной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Алматы, Казахстан), Ахметов Валихан Исаевич, д.м.н., руководитель Управления здравоохранения г. Алматы (Казах-

В конце октября в Алматы, а следом – в Шымкенте, состоялся ставший традиционным IX Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан». Его главная миссия – непрерывное профессиональное образование врачей. Успешное решение этой задачи напрямую зависит от эффективного сотрудничества практического здравоохранения и фундаментальной медицинской науки. Напомним, этот медицинский форум, зародившись 23 года назад в России, сейчас проходит и в других странах СНГ. В Казахстане, как мы видим, он проходит 9-й год. Судя по многочисленной аудитории, данный форум получил за этот период большое признание: проходивший в Алматы конгресс посетили около 2000 практикующих врачей.



стан), Исаева Раушан Биномовна, д.м.н., профессор, ректор-председатель правления Казахского медицинского университета непрерывного образования (Алматы, Казахстан). Локшин Вячеслав Нотанович, член-корреспондент НАН РК, д.м.н., профессор, Президент Ассоциации международных фармацевтических производителей в РК (Алматы, Казахстан).

– В настоящее время мы являемся свидетелями внедрения в практическую медицину новых сложных, или, как сейчас принято говорить, инновационных технологий, точных методов диагностики, изменения характера и объема информации, – сказала в приветственном слове к участникам конгресса профессор Р. Кузденбаева. – То, что конгресс посетило огромное количество врачей из частных и государственных медучреждений, го-

ворит о том, что они активно интересуются новациями. Сейчас в глобальной сети можно, казалось бы, найти ответ на любой вопрос, но когда ведущие ученые – наши и зарубежные – делятся своим личным опытом и знаниями – и восприятие, и использование материала бывает совершенно другим, более вдумчивым и осозанным. То, что конгресс из года в год расширяет свои границы, говорит о том, что живое общение невозможно заменить знаниями, полученными в Интернете. Сейчас ведь часто бывает так, что пациенты, набравшись там «знаний», могут и сами себе «поставить» диагноз, и «забить» сведениями о лекарственных препаратах любого врача. Однако в руках неспециалиста – это разбросанные, сумбурные,

мало применимые на практике, а часто и просто вредные знания, поскольку организм каждого человека индивидуален. Когда они приходят на прием, чтобы хотя бы убедиться в правильном понимании почерпнутой из Интернета «патологии», то задача врача – осторожно объяснить пациенту, как ему нужно поступать в этой ситуации с учетом его заболевания и очень корректно направить лечение в правильное русло.

Этот форум, как было уже сказано, зародился 23 года назад в России. Позже аналогичные конгрессы стали проходить в других странах СНГ, например, в Украине и Узбекистане. Но наибольшую популярность и значимость он получил именно в России и Казахстане. В этот раз современные аспекты диагностики и лечения наиболее распространенных и редких заболеваний человека, основанные на принципах доказательной медицины, были представлены в докладах ведущих специалистов сферы здравоохранения, представителей медицинской науки Казахстана и России. Кроме того, в рамках заявленной программы Конгресса прошли лекции для практикующих врачей, семинары и дискуссии и др. Традиционно работу Конгресса сопровождала выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства и предметы медицинского назначения.

Мастер-классы проходили практически по всем направлениям. Гастроэнтерология, кардиология, антибиотикотерапия, нефрология и, что немаловажно, педиатрия. Рассказывая об особо сложных случаях из своей практики, ведущие доктора России и Казахстана делились опытом эффективного и безопасного применения лекарственных средств.

На форуме, в частности, были подробно освещены такие актуальные темы, как современные подходы к терапии алкогольной и неалкогольной болезни печени, эндобиоценоза кишечника и метаболически-ассоциированных заболеваний и т.д. Так, выступление на конгрессе Юрия Успенского, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (СПбГМА), проректора по научной работе, председателя Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания, члена правления Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), члена Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, касалось нового взгляда современной медицины на заболевания желудочно-кишечного тракта, влияния этих проблем на другие системы человеческого организма. По его мнению, главная причина многих заболеваний – неправильное питание. По сравнению с нашими бабушками и дедушками современные люди сильно недоедают овощей и фруктов. Чем это грозит? Как минимум, недополучением грубых растительных волокон, которые являются «щеткой» для нашего кишечника. Хуже того, люди сейчас едят в основном рафинированную пищу, которая богата жирами, углеводами и белками. Это тоже способствует зашлаковке кишечника.

В.Б. Мычка, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ, член рабо-

чей группы Гипертония и Сердце Европейского общества кардиологов, председатель секции Метаболический синдром Российского кардиологического общества, рассказывая о медикаментозном лечении больных с артериальной гипертонией в различных клинических ситуациях, сообщила, что успех медикаментозного лечения АГ во многом зависит от достижения целевых показателей АД.

– Доказано существенное снижение риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений при условии достижения целевых уровней АД, – сказала она.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан) Г.Х. Габдулина, рассказывая о применении хондропротекторов в ревматологии с позиции доказательной медицины, отметила, что это является на сегодняшний день единственной методологией для получения информации об эффективности диагностического и лечебного вмешательства.

Т.К. Чернявская, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней и сестринского дела НижГМА, главный специалист по терапии ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России (Нижний Новгород), говоря о современных технологиях лечения больных на этапах СС континуума от АГ до ХСН, подчеркнула, что лечение является многокомпонентным и предусматривает обычно ряд простых для воплощения изменений образа жизни в сочетании с регулярным приемом не менее 3–4 (а часто 5–6) наименований лекарственных препаратов.

Главный специалист по терапии ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, лауреат премии Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней и сестринского дела ФГБОУ ВО НижГМА РФ, профессор, д.м.н. И.В. Фомин на проводимом им мастер-классе постарался максимально подробно ответить на интересующий многих практикующих врачей вопрос, можно ли





с минимальными затратами получить максимальный эффект от АГ-терапии.

Д.м.н., профессор, главный внештатный кардиолог МЗСР РК, главный научный сотрудник Центра инновационных технологий, член Европейского сообщества кардиологов, член Кардиосовета (г. Астана) С.Р. Абseitова, говоря об антитромботической терапии в лечении ОКС, сообщила о современных контролируемых исследованиях и международных рекомендациях в отношении этой болезни.

К.М. Кошумбаева, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и внутренних болезней (Алматы, Казахстан), А.Н. Туров и В.Ш. Атарбаева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и ревматологии Казахстанского медицинского университета «Высшей школы общественного здравоохранения» МЗСР РК (Алматы,

Казахстан) сообщили, что современная стратегия ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей патологией сердца заключается прежде всего в устранении или уменьшении выраженности симптомов, эффективном контроле ЧСС, профилактике рецидивов ФП, тромбоэмболических осложнений и ремоделирования сердца. С этой целью следует использовать возможности антикоагулянтов, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов β -адренорецепторов, статинов.

На симпозиуме выступили Г.Г. Исакова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института последипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан) и Б.С. Исаков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой интернатуры и резидентуры по терапии №3 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-терапевт высшей категории, главный гастроэнтеролог Управления здравоохранения г. Алматы (Казахстан), сделавшие обстоятельный доклад по современным возможностям в консервативной терапии желчно-каменной болезни и современном понимании патофизиологических аспектов ГЭРБ и подходах к ее фармакотерапии.

Состоялся мастер-класс по патогенетической терапии функциональных заболеваний кишечника и билиарного тракта, а также хроническим заболеваниям печени и практическом подходе гепатопротекторов, который провела Э.П. Яковенко, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии факультета усовершен-

ствования врачей Российского НИМУ им. Н.И. Пирогова, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России по образовательным вопросам (Москва, Россия).

На симпозиуме по региональной антибиотикотерапии инфекций нижних дыхательных путей выступили С.Л. Касенова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан). Мастер-класс по роли холинолитиков длительного действия по рекомендации GINA и GOLD 2016 года провел В.П. Селедцов, к.м.н., доцент кафедры терапии и пульмонологии КазМУНО (Алматы, Казахстан).

Доклад Л.Н. Скучалиной, д.м.н., профессора кафедры детских болезней №2 факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана», члена ЕААЦИ, ERS, координационного Совета по респираторной патологии у детей стран СНГ (Астана, Казахстан) был посвящен проблеме кашля у детей «Многоликий кашель у детей: диагностика и рациональная терапия».

По актуальным вопросам дерматореспираторного синдрома выступила О.А. Митковская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ИПК Asyl Clinic, член Европейского респираторного общества (ERS) (Алматы, Казахстан).

Второй день конгресса начался с «круглого стола», где поднималась тема современных подходов к терапии боли, кото-



рый вела Н.М. Нуркина, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан).

Симпозиум по первичной и вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и практическим рекомендациям открыл Е.С. Нургожаев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан). С докладом на нем выступил А.Н. Туров, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Центра хирургической аритмологии НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, кафедра внутренних болезней Новосибирского ГУ (Новосибирск, Россия).

Мастер-класс по когнитивным нарушениям в практике невролога и терапевта провела Е.Е. Васенина, к.м.н., старший научный сотрудник Российской медицинской академии послевузовского образования кафедры неврологии НИИ центра РМАПО (Москва, Россия).

Далее состоялся мастер-класс на тему «Дефицит магния в неврологии. Обновленные данные» с участием Л.Б. Куановой, д.м.н., профессора, главного невролога больницы МЦ Управления Делами Президента РК (Астана, Казахстан).

Мастер-класс по хронической ишемии мозга – территории инсульта провела Е.И. Чуканова, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия).

На симпозиуме по теме «Остеоартроз: от фармакокинетики до реальной клинической практики и современных стандартов терапии» выступила И.Ю. Головач, д.м.н., профессор отдела ревматологии КБ «Феофания» Государственного управления делами (Киев, Украина).

Мастер-класс «Диабет в Казахстане: факты и комментарии» открыл Ж.А. Аканов, к.м.н., директор клиники внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан).

«Круглый стол», посвященный правильному подбору препаратов



при СД II типа, провели Р.Б. Базарбекова, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазМУНО, председатель ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана (Алматы, Казахстан), и К.А. Кабулбаев, д.м.н., профессор, отделение терапии №2 НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, руководитель модуля нефрологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, генеральный секретарь Ассоциации нефрологов Казахстана (Алматы, Казахстан).

Н.Ю. Филина, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия), проведя мастер-класс, рассказала врачам о тактике ведения беременных при гестационном диабете.

На «круглом столе», который вел А.В. Милевский, к.м.н., старший научный сотрудник Второго родильного дома (отделение профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве) Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины» (Киев, Украина), говорилось о значимости прегравидарной подготовки в профилактике невынашивания беременности, а также о вирусном эндометрите как предикторе невынашивания беременности у женщин с атипичными формами герпес-вирусной инфекции.

Эту же тему продолжила А.Е. Дубчак, д.м.н., профессор кафе-

дры акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной МАПО им. П.Л. Шупика, руководитель группы по вопросам влияния экологии на репродуктивное здоровье женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (Киев, Украина).

На состоявшемся следом мастер-классе Г.Н. Минкина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского общества по кольпоскопии и цервикальной патологии (Москва, Россия), рассказала о теории и практике цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и дисбиозе влагалища.

Большим спросом у казахстанских докторов пользовались педиатрические секции. Академик Р. Кузденбаева считает это совершенно обоснованным.

– Сейчас необходимо активно привлекать внимание к педиатрической службе, поскольку дети – это будущее нации, – сказала она. – Поскольку педиатрические факультеты у нас были закрыты 10 лет назад, то детей сейчас принимают врачи общей практики. Но ведь детский организм совершенно иной. Сейчас 40 процентов юношей по состоянию здоровья не пригодны к службе в армии, потому что в свое время они не были нормально пролечены от детских болезней. Простой пример: у ребенка, допустим, температура, но семейный врач, не разбираясь в причинах, снимает симптомы жаропонижающим, обрекая маленького больного стать хроником. Все сер-

дечные, легочные и гастроэнтерологические заболевания – родом из детства. И теперь просто необходимо привлечь внимание государства к педиатрической службе.

Г.Х. Викулов, к.м.н., директор НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, член Российского общества педиатров, Российской ассоциации детских аллергологов и клинических иммунологов, Российского общества аллергологов и клинических иммунологов, Национального научного общества инфекционистов (Москва, Россия), на своем мастер-классе рассказал о том, как защитить и лечить детей разных возрастных групп при риске возникновения новых высоковирулентных жизнеугрожающих штаммов.

Л.М. Карсыбекова, д.м.н., профессор клиничко-диагностического отделения НЦ педиатрии и детской хирургии МЗСР РК (Алматы, Казахстан) в своем докладе затронула такой вопрос, как возможности коррекции дисбиоза в практике педиатра.

Т.Г. Федоскова, д.м.н., профессор кафедры иммунологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва, Россия), ответила на своем мастер-классе на вопрос, мучающий всех педиатров: «Часто и длительно болеющие дети: что будем делать?».

В «детской» секции конгресса подробно разбирались вопросы, связанные с местом и ролью энтеросорбентов в лечении затяжных и упорных диарей у детей, а также негативной роли антибиотиков в этом.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов г. Санкт-Петербурга «Диареал», главный детский гастроэнтеролог и эндоскопист г. Санкт-Петербурга Е. Корниенко выступила с докладом на актуальнейшую тему «Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: мифы и реальность». Она сообщила, что антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) встречается примерно у 11% детей, получающих антибиотики



(АБ). По ее словам, она может быть связана с *Clostridium difficile*, реже – с другими условно-патогенными микробами, в большинстве случаев этиология ААД остается неясной. Лечение ААД требует отмены причинного АБ и назначения пробиотиков с доказанной эффективностью.

И.В. Бабаченко, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением респираторных инфекций ФГБУ НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства МЗ РФ, говоря о тактике терапии гриппа и ОРВИ у детей, отметила, что наиболее эффективным средством специфической профилактики тяжелых форм гриппа и летальности от его осложнений и гипертонических форм является вакцинация. При этом современные противогриппозные вакцины могут вводиться детям с 6 мес.

Р. Идрисова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КазМУНО (Алматы, Казахстан), говоря о лечении секреторных диарей у детей, подчеркнула роль «золотого стандарта» – препарата регидрон.

– Правильная регидратация почти так же эффективна, как внутривенная инфузия, – сказала она.

Р. Идрисова также подчеркнула, что сегодня вопросы правильного выбора лекарств и последующего лечения стоят очень остро. Врачи, чтобы достичь быстрого эффекта, прибегают к антибиотикам без особых на то показаний. Между тем, сегодня уже доказано, что широкое их применение способствует в будущем воз-

никновению очень многих болезней. Особенно – аутоиммунных.

И.В. Бабаченко, д.м.н., профессор, заведующая отделением респираторных инфекций Федерального медико-биологического агентства МЗ РФ (Санкт-Петербург, Москва) остановилась в своем выступлении на тактике терапии при гриппе и ОРВИ у детей.

С.Н. Ералина, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом неотложной медицинской помощи ИПО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан) рассказала об инновационных подходах в интенсивной терапии.

Двухдневный медицинский форум завершился выступлением академика НАН РК Раисы Кузденбаевой, где она еще раз повторила много раз звучавшую на форуме мысль: основными принципами проведения апробации лекарственных средств являются строгое соблюдение этических норм при внедрении, апробации и последующей рекламе. Это, по ее словам, требует совместных усилий ученых, врачей, фармацевтов, а также рекламного мира и крупных промышленных фармацевтических компаний. Новые знания, полученные на международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», по ее словам, несомненно помогут врачам существенно улучшить качество оказания медицинской помощи населению. ■

Подготовила
Галия ШИМЫРБАЕВА



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

X Международный Конгресс 2017

«Человек и Лекарство – Казахстан»



**Мастер-классы,
круглые столы,
симпозиумы**

**11 апреля
г. Кызылорда**



**13–14 апреля
г. Караганда**

**19 апреля
г. Уральск**



**21 апреля
г. Актобе**

**26 апреля
г. Усть-
Каменогорск**

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, терапия

Конгресс-оператор:



**28 апреля
г. Павлодар**

«Не спрашивай, по ком звонит колокол»



Метаболический синдром – болезнь цивилизации

Даже у обезьян, если посадить их в неволе на гиперхолестериную диету, вызывать искусственную гиподинамию, очень быстро развивается атеросклероз, гиперлипидемия, жировая инфильтрация печени и другие проявления метаболического синдрома. У приматов, как и у людей, развивается ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, артериальная гипертензия, чего в дикой природе нет вообще.

В древние времена полнота считалась признаком благополучия, достатка, плодородия и здоровья. Согласно сексуальным и эстетическим представлениям древних охотников, женщина, ради которой они протыкали друг друга копьями, проламывали головы палицами, была полной. И это было обусловлено природой. Жизнь зависела от успеха охоты, а он, успех, бывал пе-

ременичим. Если охотник не приносил в пещеру мяса, то выжить и прокормить потомство могла только такая женщина.

Но в современном мире нет ни одной религии, которая бы не осуждала неумеренность в еде. Например, в Коране написано: «...Три качества в людях нравятся Аллаху: немногословие, непродолжительность сна и умеренность в еде. Три качества Он порицает в них: болтливость, долгий сон и чревоугодие». Коран (7:31).

– А между тем несоответствие между тратами энергии и потреблением пищи за последние годы драматически снизились, – продолжает профессор. Одним из основных факторов, способствующих распространению ожирения и метаболических заболеваний, является уход пищевой индустрии от производства натуральных продуктов и переориентация на производство высококалорийных дешевых продуктов «fast food».

К примеру, только в США сегодня насчитывается 320 тысяч компаний, выпускающих высококалорийную, жирную, рафинированную еду. Следствием этого стало то, что современный человек, не доедая овощей и фруктов, очень скудно испражняется – не более 150 граммов в сутки, и как следствие – страдает хроническими запорами. А запоры – путь к раку кишечника. И только лишь аборигены и индейцы Африки, Полинезии, Амазонии получают достаточное количество растительных волокон и у них такой стул, который был у наших предков в XIX веке. Современный мир столкнулся сейчас с пандемией ожирения. В Индии зафиксирован случай, где 6-летняя девочка весит 190 килограммов и страдает запорами. И это не единичный случай. Раскормленных детей сейчас по всему миру становится очень много. Это страшно, потому что речь идет о генофонде наций.

Человек и Лекарство – Казахстан № 17 (78), 2016

Сегодня мы лечим больных со стенокардией, инфарктом, артериальной гипертонией, недостаточностью кровообращения, сахарным диабетом и циррозом печени. Метаболический синдром и дисбиоз кишечника – это то, что составляет клинико-патогенетическую предтечу этих заболеваний, существенно сокращая продолжительность жизни человека.

Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 году пандемией метаболического синдрома будет охвачено уже 50% людей на Земле. Если бы нам удалось с ним справиться, то смертность уменьшилась бы в 4 раза. Для сравнения: если победить рак, то этот показатель уменьшится в два раза. То есть проблема метаболического синдрома еще более вопиющая, нежели онкологических заболеваний. Прогноз по людям, имеющим проявления метаболического синдрома, печален: повторный инфаркт миокарда в 40 лет ограничивает их плодотворную жизнь.

Другим важным фактором роста метаболических заболеваний является гиподинамия. За последние 50–60 лет энерготраты снизились на 1000–1200 кКал. Транспорт, лифт, бытовые приборы – все сводит их к минимуму. К этому надо добавить человеческую лень: не хотим заниматься спортом. И теперь суточные энерготраты для женщин составляют в среднем 1900 кКал, для мужчин – 2200–2300 кКал».

Какие еще причины приводят к тому, что мы поглощаем такие огромные количества пищи и алкоголя? Понятно, что мы живем в век стрессов. Это приводит к нарушению пищевого поведения с повышенным поглощением пищи, а мужчины еще и запивают алкоголем, поскольку он универсально воздействует на наши головные рецепторы. В начале это носит защитный характер, уменьшая эмоциональное напряжение и

тревогу («заедание проблем»). Затем это становится способом ухода от реальности («пищевое поощрение»), а впоследствии развиваются соматическая или психическая патологии и другие виды аддикции.

Заедание тревог и проблем – непродуктивная стратегия, приводящая к развитию ожирения и метаболического синдрома. Прав был, видимо, Шандор Ференци, ученик великого Фрейда, который еще в 50-х годах прошлого века сказал, что наступит время, когда люди вместо того, чтобы любить, будут есть. И действительно, сейчас немало тех, кто в значительной мере потреблением пищи сублимирует любовную активность. Установлена связь между ранним началом метаболического синдрома и ишемической болезнью сердца. Риск сахарного диабета при метаболическом синдроме также возрастает катастрофически. Одним из обязательных проявлений метаболического синдрома является жировая болезнь печени. Все начинается с легкого накопления жира в печени. В последующем ожирение печени становится более заметным и присоединяется еще и воспалительный компонент. Проходит немного времени и к нам приходит пациент, чаще это женщина, у которой отрицательные маркеры вирусного гепатита; она не употребляет алкоголь, но у нее уже асцит, варикозное расширение вен пищевода. Словом, налицо картина цирроза печени с нарушением ее функции. Это заболевание называется неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Это настоящий бич XXI века. Превзойдя в социально-клиническом отношении вирусные гепатиты, НАЖБП намного чаще становится причиной трансплантации печени. Чем ее лечить?

В поисках выхода

Итак, метаболический синдром и дисбиоз кишечника.

Только ленивый сейчас не говорит о сочетании двух этих процессов. По сути, это сегодня, по словам профессора Ю. Успенского, основной вектор направления научной мысли современной медицины.

– Если мы посмотрим статистику смертности по России на конец XIX века, то люди часто умирали от кровавого поноса, от холеры, от других инфекционных заболеваний, но практически никто не доживал до сердечно-сосудистых патологий, – поясняет он. – И вот появились средства борьбы с этими заболеваниями – антибиотики. Однако их регулярное использование изменило кардинальным образом микробиоту кишечника человека. На самом же деле нормальная микрофлора человека, которая по весу составляет 2,5–3 кг, является своеобразным экстракорпоральным органом, играющим в организме жизненно важные функции. Сейчас мы едим колбасу, которая годами не протухает, пьем молоко, которое не скисает. Нет сомнений, что они напичканы антибиотиками. В аптеках их нам отпускают фармацевты и провизоры, иногда без всяких показаний. Что влечет за собой неконтролируемое потребление антибиотиков? А то, что по сути к трем основным из пяти классов антибиотиков уже имеются устойчивые микроорганизмы, то есть микробы нас скоро просто съедят. Выходит, мы сами воспитываем полирезистентные штаммы? А между тем нарушение микробиоты и дисбиоз – это не просто, когда пучит и слабит. Микробиота играет колоссальнейшую роль в организме человека. Она, например, способствует выведению избытка холестерина из организма.

О роли и связи нарушения качественного и количественного состава кишечной микрофлоры и ожирения сегодня говорили на мировых научных медицинских конгрессах. Дело

в том, что ожирение – это не просто потребление большого количества еды, речь идет также еще и о наличии дисбиоза. Механизмы, приводящие к развитию этого состояния, сегодня уже доказаны. Атеросклероз начинается в кишечнике с нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, вследствие чего нарастает холестериновая агрессия. Это говорит о том, что выдвинутая в 1912 году «холестериновая» теория доктора Аничкова безусловно правильная. Взаимодействие цепи печень–кишка – это то место, где начинаются основные стигмы атеросклероза и всех заболеваний, которые с ними ассоциируются.

Поможет ли «золотая» пилюля?

– Однако мы не можем уповать только на таблетки, полученные путем химического синтеза, – считает профессор. – Компании тратят миллиарды долларов и получают все новые и новые препараты, а люди продолжают умирать от инсультов и инфарктов. Значит, надо что-то менять в наших мозгах и возвращаться к матушке-природе. Дени Дидро писал: «...что есть только несколько общих средств, на которые можно положиться. Это режим, упражнения, развлечения и природа». Но мы, современные люди, ленивы: не хотим заниматься упражнениями и ограничивать себя в жирной и сладкой пище. Мы хотим принять какую-то золотую пилюлю и выздороветь. Но так не бывает.

Происходит, своего рода, ренессанс. Есть аналитические прогнозы, согласно которым препараты на основе растительных соединений будут восполнять в XXI веке порядка 50% лекарств. Так было во времена Древнего Рима, связанного с именем великого врача Клавдия Галена, и так было в доисторическую эпоху. В отличие от химических аналогов эти средства имеют высокий профиль безопасности, они не кумулируют в организме, для них нехарактерны

Понятие «Полный комплекс фосфолипидов»

ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ (в % от общего количества фосфолипидов)		
Наименование фосфолипида	Эссливер *	Другие препараты на основе ФЛ*
Фосфатидилхолин+ЛФХ	48,2%	95,1%
Фосфатидилэтаноламин	28,2%	0,30%
Фосфатидилинозитол + Фосфатидилсерин	17,7%	0,08%
ФК (кардиолипин)	0,20%	0,03%
Сфингомиелин	0%	0%

* по данным анализа Лаборатории дислипидопротеидемий Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ

лекарственные взаимодействия, у них нет побочных эффектов и они не ускользают из-под фармакологического контроля.

Среди гепатопротекторов к таким препаратам относятся эссенциальные фосфолипиды. Это уникальная группа природных соединений, из которых сделаны лекарственные препараты. Они используются свыше 60 лет. Большой спектр терапевтических эффектов, высокая степень доказательной базы и безопасность этих препаратов нашли широкое применение как во взрослой, так и в педиатрической практике.

Термин «эссенциальные» значит незаменимые, важнейшие фосфолипиды, которые составляют основу всех клеточных мембран организма человека. Они не вырабатываются в человеческом организме и поступают только с пищей. Основную массу незаменимых жирных кислот мы получаем с растительными маслами. В своем составе они имеют незаменимые высшие жирные кислоты (линолевая и линоленовая). Оболочки клеток состоят из разных видов эссенциальных фосфолипидов. К основным видам относятся фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, главная биологическая роль которых заключается в том, что они являются

структурными компонентами многих биологических мембран. Кроме того, они участвуют в передаче информационных сигналов клеткам, на мембранах которых имеются рецепторы, связанные с G-клетками; участвуют в образовании эндогенного ацетилхолина; являются ко-факторами многих белков-ферментов; снижают синтез провоспалительных цитокинов; участвуют в генерации апоптоза.

И сегодня представляет большой интерес препарат Эссливер Н, который имеет сбалансированный состав эссенциальных фосфолипидов. Он на 48% состоит из фосфатидилхолина, остальную долю составляют другие фосфолипиды. Только в составе этого препарата фосфолипиды могут адаптироваться под меняющиеся потребности гепатоцитов. Назначение таких многокомпонентных фосфолипидных смесей вызывает в организме разнонаправленные реакции и обеспечивает гибкое реагирование на изменение настоящих потребностей клеток.

– В качестве примера я приведу одну из наших пациенток – женщину предпензионного возраста, – поясняет профессор Ю. Успенский. – Дети выросли, делать особо нечего. Развлекается, потребляя большое количество пищи. В результате ожире-

ние, метаболические изменения, жировая болезнь печени и риск развития цирроза печени. Напуганная безрадостным будущим, она садится на гипокалорийную диету. Ей был назначен препарат Эссливер Н. Через 6 месяцев пациентка похудела на 15 килограмм, а главное, в печени исчезла жировая инфильтрация, уменьшился фиброз.

Теперь о статинах. Снижая уровень холестерина в крови, они спасают миллионы кардиологических больных. Однако, у этого явления есть обратная сторона. Это неблагоприятное действие на гепатоциты. Поэтому назначение высоких доз статинов – это далеко небезопасно. В США, например, статиновые фульминантные острые гепатиты являются основной причиной гибели людей от побочных негативных эффектов. Поэтому комбинирование статинов с такими препаратами, как Эссливер Н, позволяет, с одной стороны, снизить их дозу, с другой, защитить печеночные клетки от негативного воздействия статинов. Таким образом, назначение эссенциальных фосфолипидов, таких как Эссливер Н, не ограничивается только метаболическими поражениями печени. С успехом они применяются при лечении лекарственных поражений печени, как адьювантная терапия при получении больными противовирусной терапии, а также в качестве функционального питания для лиц, соблюдающих гипохолестериновую диету.

Волшебный Бактистатин

Говоря о пробиотиках, втором направлении метаболической терапии, профессор с гордостью представил разработанный российскими учеными препарат Бактистатин.

Бактистатин обладает прекрасными качествами. Рынок пробиотиков очень насыщен и выбрать, как говорится, крупин-

ки золота из этого огромного числа бывает очень трудно. Совет один: нужно ориентироваться на препараты с доказанной клинической эффективностью. Бактистатин – является одним из них. Он содержит в себе в качестве пробиотической составляющей активные метаболиты *Bacillus subtilis*, цеолит, как природный селективный энтеросорбент и пребиотик *гидролизат соевой муки*.

Bacillus subtilis имеет бактериальную антагонистическую активность гораздо большую, чем бифидо- и лактобактерии. Он не разрушается под действием антибиотиков, поэтому Бактистатин можно и нужно назначать вместе с антибиотиками. Вообще, это должно стать законом жизни: если мы назначаем антибиотик (в переводе с греческого «против жизни»), то вместе с ним надо назначать пробиотик, т.е. «за жизнь».

Клиническая эффективность и безопасность Бактистатина в разных областях медицины – гастроэнтерологии, кардиологии, дерматологии была доказана в целом ряде исследований, проведенных в некоторых медицинских университетах г. Санкт-Петербурга. Было успешно защищено несколько кандидатских диссертаций. Ни один уважающий себя медицинский конгресс не обходится сегодня без того, чтобы не обсуждались вопросы использования пробиотиков.

Использование Бактистатина у больных с Нр-ассоциированным гастритом позволило увеличить эффективность эрадикационной терапии на 10%. Препарат показан пациентам с хроническим панкреатитом, при котором практически всегда бывает дисбиоз кишечника.

Дивертикулярная болезнь кишечника стала чрезвычайно распространенной. Профилактика и активное лечение ее воз-

можно с использованием эффективных пробиотиков, таких как Бактистатин.

О возможности применения Бактистатина в кардиологии показывают результаты диссертации, защищенной в Санкт-Петербурге. Автор сравнивал гипополипидемическое действие статина Симвастатин и пробиотика Бактистатина. Назначение Симвастатина нормализовало показатели липидограммы, за исключением липопротеидов высокой плотности, которые практически не менялись. И это понятно: на них практически не действуют даже самые продвинутые статины – аторвастатин, розувастатин.

Что касается Бактистатина, то он вызывал достоверное увеличение уровня липопротеидов высокой плотности. Кроме того, он также активно повышал уровень каталазы и супероксиддисмутазы. То есть, препарат оказывает суммарное положительное действие на метаболические процессы в организме и может использоваться в кардиологической клинике.

Но положительный эффект пробиотиков этим не ограничивается. Дело в том, что микробиота – это источник нейротропных метаболитов, включая серотонин, гистамин, пектины. 85% серотонина продуцируется в кишечнике и в условиях дисбиоза и нарушенной продукции серотонина развивается депрессивное расстройство. Назначение таких препаратов, как Бактистатин способствует улучшению активности, снижению астении, эффективному купированию тревоги и депрессии. Поэтому пробиотики – это малые антидепрессанты и транквилизаторы, назначая которые, мы обеспечиваем покрытие целого ряда крайне важных звеньев, нуждающихся в лечении. ■

Подготовила
Галия ШИМЫРБАЕВА

Когда еда становится культом

Изжога является очень частой жалобой, с которой пациенты обращаются за помощью к врачам общей практики, гастроэнтерологам, терапевтам. Изжогой называется ощущение жжения и дискомфорта за грудиной, которое распространяется от подложечной области вверх по пищеводу. Она может сопровождаться ощущением переполненности желудка, горечи, кислоты во рту, усиливаться при наклонах и в положении лежа. Нередко изжога может носить мучительный характер, значительно ухудшая качество жизни и приводит к стойкой потере трудоспособности.

О причинах и механизмах возникновения, распространенности и методах лечения изжоги рассказал доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ экспериментальной медицины ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, руководитель курса гастроэнтерологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, член президиума Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург) Ю.П. Успенский:

«Причиной возникновения изжоги является заброс, или рефлюкс кислого содержимого желудка в пищевод. Агрессивный желудочный сок раздражает стенки пищевода, что и проявляется жжением. Постоянное попадание кислого и горького содержимого в пищевод повышает риск образования эрозий, язв и даже рака пищевода. Кроме того, заброс содержимого желудка в пищевод и далее в глотку может провоцировать кашель и осиплость голоса. Предрасполагающим к изжоге фактором является неправильное питание (переедание, еда в сухоматку, злоупотребление кофе, крепким чаем, газированными напитками). Нередко неприятное ощущение за грудиной может возникать вследствие повышения внутрибрюшного давления при избыточной массе тела, беременности, ношении тугих поясов, поднятии тяжестей.

Классики литературы в своих произведениях очень точно описывали симптомы переедания и те последствия, к которым это приводило. Владимир Иванович Даль дает такое определение изжоги: «слюнотечение или тошнота со жжением под ложечкою». Возьмем вышедший в 1858 году роман



Ивана Гончарова «Обломов». Там есть фрагмент, где в кратком диалоге между героем и его лечащим врачом описаны все симптомы болезни. «...Не знаю, что мне делать. Желудок почти не варит, под ложечкой тяжесть, изжога замучила, дыханье тяжело... – говорил Обломов с жалкой миной...». Доктор, советуя ему кардинально изменить образ жизни: меньше есть, больше двигаться, поехать за границу, бывать в театрах, общаться с женщинами и т.д., предупреждает пациента о том, что ему грозит инсульт и ранняя смерть. В конце концов доктор оказывается прав: Обломов умирает от апоплексического удара (инсульта) в возрасте 40 лет.

Афанасий Афанасьевич Фет, описывая русские праздники с большим количеством еды, в стихотворении, датированном 4 января 1887 годом, пишет своему приятелю Ф.Е. Коршу:

*Тебя я пуще ждал всего,
Чтоб труд спугнуть отрадной грезой, –
Ты ж остроумья своего
Меня засыпал митральезой.
О rus! – Капуста, бураки,
Индейка, утка, солонина,
Не то из русской же реки
И разварная осетрина.
И вот сижу, понуря лоб,
Постыли музы с Аполлоном, –
Когда б не кашель, – сам давно б
Я прибежал к тебе с поклоном.*

В этом литературном произведении представлена типичная картина переедания в праздники, вследствие чего желудок переполнен и растянут. Между

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 20 мг 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.

тем сейчас стало совершенно четко понятно, что ожирение из-за пищевых излишеств, высокое артериальное давление и инсульт идут рука об руку».

По каким признакам можно отличить изжогу при серьезных заболеваниях, например, при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), от, так называемой, эпизодической изжоги, которая может возникать у здоровых людей?

Если изжога возникает кратковременно после погрешности в диете, то это, скорее всего, эпизодическая изжога. Она чаще всего исчезает бесследно. Но в случаях, когда изжога возникает с частотой два раза в неделю и чаще, то более вероятно, что это связано с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в особенности с кислотозависимыми, как, например, с ГЭРБ. При ГЭРБ снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера и учащается обратный заброс кислого содержимого в пищевод.

ГЭРБ является самым распространенным кислотозависимым заболеванием. В развитых странах примерно у 50% взрослого населения встречается ГЭРБ. Среди городского населения она встречается в два раза чаще, чем среди сельского; у мужчин – в три-четыре раза чаще. Пользуясь методом случайной выборки, в г. Санкт-Петербурге мы провели анкетирование 1500 респондентов. Выяснилось, что изжогу испытывают 50% опрошенных, у 20% имеются симптомы гастроэнтерологических заболеваний. Учащению случаев заболевания в последние десятилетия способствовали такие факторы, как, фаст-фуды, нерегулярное питание, газированные напитки.

Для постановки правильного диагноза необходимо провести эндоскопическое исследование. При этом могут быть случаи как эндоскопически позитивной формы ГЭРБ, при которой выявляются эрозии и язвы в пищеводе, так и эндоскопически негативной (НЭРБ) с минимальными признаками воспаления слизистой пищевода. Следует отметить, что нередко при эндоскопически негативной форме ГЭРБ клинические проявления могут быть более выраженными, чем при эндоскопически позитивной форме.

Каких рекомендаций следует придерживаться пациентам с симптомом изжоги и какие лекарственные препараты наиболее эффективны?

Прежде всего, нужно изменить образ жизни. Соблюдать режим питания, нормализовать вес, не есть на ночь, бросить курить, не употреблять жирную, жареную пищу, исключить алкоголь, крепкий кофе, газированные напитки, не носить тугие пояса, спать с приподнятым головным концом кровати и т.д. Главной целью медикаментозного лечения больных с изжогой является снижение факторов

агрессии (соляной кислоты, пепсина) и повышение защитных свойств слизистой пищевода и желудка. Среди современных препаратов наиболее эффективными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), появление которых в свое время произвело революцию в лечении кислотозависимых заболеваний. Эффект ИПП заключается в подавлении кислотопroduкции желудка, что создает условия для купирования симптомов и заживления повреждений слизистой пищевода и желудка. Среди целого ряда ИПП разных поколений следует выделить препарат пантопразол (Контролок). Он понижает стимулированную и базальную секрецию вне зависимости от природы и характера раздражителя. Применяется в схемах антихеликобактерной терапии при гастритах и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Контролок, снижая желудочную секрецию увеличивает чувствительность *H. pylori* к антибиотикам. Контролок не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта. После окончания приема препарата секреторная активность стабилизируется через три-четыре дня. Контролок, в отличие от других ИПП, имеет большую химическую стабильность при нейтральном pH и меньший потенциал взаимодействия с печеночным ферментом цитохром P450, что минимизирует его взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Все эти качества позволяют широко использовать препарат Контролок при кислотозависимых заболеваниях.

Вместе с тем в некоторых случаях все более существенной проблемой становится неэффективность традиционных ИПП. Считается, что около 40% пациентов на стандартной терапии ИПП продолжали испытывать симптомы изжоги. Причины неэффективности объясняются влиянием ряда факторов, среди которых следует отметить недостаточное подавление кислотной продукции, связанное с особенностями фармакокинетики ИПП и проблемы комплаенса, т.е. несоблюдение пациентами рекомендаций врача по дозе и времени приема ИПП. Существуют правила приема традиционных ИПП, согласно которым для максимального контроля кислотности ИПП нужно принимать за 30–60 мин. перед первым приемом пищи и инициировать 1-кратный прием в день. Это обусловлено особенностью фармакологии ИПП, которые действуют только на активные протонные помпы, поэтому прием за 30–60 мин. до еды наиболее эффективен в связи с коротким периодом полувыведения. Как показал опрос пациентов – только 6% из них принимают препарат правильно по отношению ко времени приема пищи. В остальных случаях эффективность лекарств снижается на 70%. Для повышения комплаенса следует инициировать 1-кратный прием ИПП в день. Но, как уже отмечалось, у 40% больных при таком режиме сохраняется изжога. Это заставляет их принимать ИПП два раза в день, или дополнять терапию другими препаратами.



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Дексилант™

УТВЕРЖДЕНА

Приказами председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального Развития Республики Казахстан от 14 сентября 2016 г. №3916, 3917

Торговое название Дексилант™

Международное непатентованное название Деклансопрозол

Лекарственная форма Капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг и 60 мг

Состав Одна капсула содержит

активные вещества: деклансопрозол 30 мг или 60 мг

- **вспомогательные вещества:** сахарная крупка*Пропущенные дозы: если доза пропущена, нужно принять капсулу как можно скорее. Однако, если уже нужно принять следующую запланированную дозу, не принимайте пропущенную, а примите следующую дозу вовремя. Нельзя принимать две дозы в одно и то же время с целью компенсирования пропущенной дозы.
- Дексилант™ можно принимать вне зависимости от приема пищи.
- Глотать целиком; не жевать.
- Пациентам с нарушением глотания можно вскрывать капсулы препарата Дексилант™ и принимать с яблочным пюре следующим образом:

1. Поместите одну столовую ложку яблочного пюре в чистую емкость.
2. Вскройте капсулу.
3. Высыпьте гранулы в яблочное пюре.
4. Немедленно проглотите яблочное пюре с гранулами. Гранулы не жевать. Не храните яблочное пюре с гранулами для последующего использования.

В качестве альтернативы, капсулы можно вводить с водой, с помощью перорального шприца или через назогастральный зонд.

Введение с водой с помощью перорального шприца

1. Вскройте капсулу и высыпьте гранулы в чистую емкость с 20 мл воды.
 2. Поместите всю смесь в шприц.
 3. Аккуратно перемешайте содержимое шприца для предотвращения оседания гранул.
 4. Немедленно введите смесь в рот. Не храните смесь воды и гранул для последующего применения.
 5. Повторно наполните шприц 10 мл воды, осторожно взболтайте и введите в рот.
 6. Снова повторно наполните шприц 10 мл воды, осторожно взболтайте и введите в рот.
- Введение с водой через назогастральный зонд (>16 французского калибра)
1. Вскройте капсулу и высыпьте гранулы в чистую емкость с 20 мл воды.
 2. Поместите всю смесь в шприц с катетером на конце.
 3. Аккуратно перемешайте содержимое шприца для предотвращения оседания гранул и немедленно введите смесь в желудок через назогастральный зонд. Не храните смесь воды и гранул для последующего применения.
 4. Снова наполните шприц 10 мл воды, осторожно взболтайте и введите в желудок.

Дексилант™ доступен в виде капсул в дозах 30 мг и 60 мг. Рекомендации по дозам для взрослых приведены в таблице 3.

Таблица 3. Дексилант™ Рекомендации по дозированию у взрослых

Показание	Рекомендованная доза	Частота
Лечение эрозивного эзофагита	60 мг	Один раз в сутки, до 8 недель
Поддерживающая терапия пролеченного эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги	30 мг	Один раз в сутки*, до 6 месяцев
Симптоматическая неэрозивная ГЭРБ	30 мг	Один раз в сутки, до 4 недель

*Контролируемые исследования длились не более 6 месяцев

Коррекция дозы у взрослых пациентов с эрозивным эзофагитом и нарушениями функций печени
У пациентов с нарушениями функций печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) суточная доза не должна превышать 30 мг деклансопрозола один раз в сутки до 8 недель. Применение препарата Дексилант™ не рекомендуется у больных с нарушениями функций печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Побочные действия

Следующие серьезные побочные реакции описаны ниже, а также в других разделах инструкции:

- Острый интерстициальный нефрит
- Дефицит цианокобаламина (витамина В12)
- Клостридиальная диарея
- Перелом кости
- Гипомагниемия

Опыт клинических исследований

Так как клинические испытания проводятся при разных условиях, долю неблагоприятных реакций, наблюдаемых во время их проведения нельзя напрямую сравнивать с долей реакций в клинических испытаниях с другим препаратом. Кроме этого, они могут не отражать частоту, выявленную на практике.

Безопасность препарата Дексилант™ оценивалась у 4548 больных в контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях, в том числе у 863 пациентов, получавших лечение в течение, по крайней мере, шести месяцев и у 203 пациентов, получавших лечение в течение одного года. В исследованиях участвовали пациенты в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст 48 лет), 54% женщин, 85% европеоидов, 8% черных, 4% азиатов и 3% других рас. Шесть рандомизированных контролируемых клинических испытаний были проведены по поводу лечения эрозивного эзофагита, поддерживающей терапии пролеченного эрозивного эзофагита и симптоматической ГЭРБ. Они включали 896 пациентов, получавших плацебо, 455 пациентов, получавших Дексилант™ 30 мг, 2218 пациентов – 60 мг и 1363 пациентов, получавших лансопрозол 30 мг один раз в день. Наиболее частыми (не менее 2%) нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей.

Побочные реакции, приводящие к отмене терапии В контролируемых клинических исследованиях наиболее распространенной реакцией, приводящей к прекращению приема препарата Дексилант™, была диарея (0,7%).

Менее частые побочные реакции Другие побочные реакции, о которых сообщалось в контролируемых исследованиях при частоте возникновения менее 2%, перечислены ниже по системам организма:

Нарушения кровеносной и лимфатической системы: анемия, лимфаденопатия
Нарушения со стороны сердца: стенокардия, аритмия, брадикардия, боль в груди, отек, инфаркт миокарда, сердечное увеличение, тахикардия
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: боль в ушах, шум в ушах, головокружение
Нарушения со стороны эндокринной системы: зоб
Нарушения со стороны органа зрения: раздражение глаз, отек глаз
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: неприятные ощущения в животе, чувствительность в области живота, ненормальный стул, анальный дискомфорт, пищевод Баррета, безар, ненормальные звуки в кишечнике, запах при дыхании, микроскопический колит, полип толстой

кишки, запор, сухость во рту, дуоденит, диспепсия, дисфагия, энтерит, отрыжка, эзофагит, желудочный полип, гастрит, гастроэнтерит, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечные гиперкинетические расстройства, ГЭРБ, язвы ЖКТ и прободение, гематемезис, кровавый стул, геморрой, нарушение опорожнения желудка, синдром раздраженного кишечника, слизистый стул, образование пузырей на слизистой оболочке рта, болезненные дефекации, проктит, парестезия полости рта, ректальное кровоизлияние, позывы к рвоте

Общие нарушения и нарушения в месте введения: нежелательная реакция на лекарственный препарат, астения, боль в груди, озноб, ненормальное ощущение, воспаление, воспаление слизистых оболочек, узелковое утолщение, боль, гипертермия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желчные колики, холелитиаз, гепатомегалия

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность

Инфекционные и паразитарные заболевания: кандидоз, грипп, назофарингит, оральная герпес, фарингит, синусит, вирусная инфекция, вульво-вагинальные инфекции

Травмы, отравления и осложнения процедур: падения, переломы, вывихи суставов, передозировка, боль во время процедуры, солнечный ожог

Лабораторные исследования: повышение уровня щелочной фосфатазы, увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), увеличение аспартатаминотрансферазы (АСТ), увеличенный/пониженный билирубин, увеличенный креатинин крови, увеличенный гастрин крови, увеличенный уровень глюкозы в крови, увеличенный калий в крови, отклоняющиеся от нормы печеночные пробы, уменьшенное количество тромбоцитов, увеличение общего белка, увеличение веса

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: изменение аппетита, гиперкальциемия, гипокальциемия

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: артралгия, артрит, мышечные судороги, скелетно-мышечная боль, миалгия

Нарушения со стороны нервной системы: изменение вкусовых ощущений, судороги, головокружение, головные боли, мигрень, ухудшение памяти, парестезия, психомоторная гиперактивность, тремор, невралгия тройничного нерва

Нарушения психики: необычные сны, тревога, депрессия, бессонница, изменения либидо

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы: дисменорея, диспареуния, меноррагия, нарушение менструального цикла

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: аспирация, астма, бронхит, кашель, одышка, икота, гипервентиляция, заложенность дыхательных путей, боль в горле

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: акне, дерматит, эритема, зуд, сыпь, поражение кожи, крапивница

Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы: тромбоз глубоких вен, приливы, гипертония
Дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось в долгосрочном неконтролируемом исследовании, и которые, по мнению лечащего врача, были связаны с приемом препарата Дексилант™, включали в себя: анафилаксию, слуховые галлюцинации, В-клеточную лимфому, бурсит, центральное ожирение, острый холецистит, обезвоживание, сахарный диабет, дисфункцию, эпистаксис, фолликулит, подагру, опоясывающий лишай, гиперлипидемию, гипотиреоз, увеличение количества нейтрофилов, снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, нейтропению, болезненные позывы к дефекации, синдром беспокойных ног, сонливость, тонзиллит.

Опыт пост-регистрационного применения

Следующие побочные реакции были выявлены в процессе пост-регистрационного применения препарата Дексилант™. Поскольку об этих реакциях сообщалось в добровольной форме от населения в неопределенном объеме, не всегда можно достоверно оценить частоту их проявления, или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата.

Нарушения кровеносной и лимфатической системы: аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

Противопоказания Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение с препаратами, содержащие рилпивирин; острый интерстициальный нефрит; детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия В таблицах 4 и 5 описываются клинически значимые лекарственные взаимодействия с препаратом Дексилант™, взаимовлияние диагностических тестов и препарата Дексилант™, а также рекомендации по профилактике осложнений.

Таблица 4. Клинически значимые лекарственные взаимодействия с препаратом Дексилант™ и взаимодействия с диагностическими тестами

Антиретровирусные препараты	
Клиническое влияние:	Влияние ингибиторов протонной помпы (ИПП) на антиретровирусные препараты варьируемо. Клиническая значимость и механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, не всегда бывают известными. Снижение воздействия некоторых антиретровирусных препаратов (например, рилпивирин, атазанавир и нелфинавир) при одновременном использовании с деклансопрозолом может уменьшить противоретровирусный эффект и способствовать развитию лекарственной устойчивости. Увеличение воздействия других антиретровирусных препаратов (например, саквинавир) при одновременном использовании с деклансопрозолом может увеличить токсичность антиретровирусных препаратов. Также есть другие антиретровирусные препараты, которые не приводят к клинически значимым взаимодействиям с деклансопрозолом.
Меры по предотвращению:	Средства, содержащие рилпивирин: применение с препаратом Дексилант™ противопоказано. Атазанавир: смотрите инструкцию по применению атазанавира для информации по дозированию. Нелфинавир: избегайте использование с препаратом Дексилант™. Смотрите инструкцию по применению нелфинавира. Саквинавир: смотрите инструкцию по применению саквинавира и проводите мониторинг по поводу потенциальной токсичности саквинавира. Другие антиретровирусные средства: смотрите инструкции по применению.
Варфарин	
Клиническое влияние:	Увеличение международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени у пациентов, получающих ИПП и варфарин одновременно. Увеличение МНО и протромбинового времени может привести к кровотечению и даже к смерти.
Меры по предотвращению:	Мониторинг МНО и протромбинового времени. Может потребоваться коррекция дозы варфарина для поддержания целевого диапазона МНО. Смотрите инструкцию по применению варфарина.
Метотрексат	
Клиническое влияние:	Сопутствующее применение ИПП с метотрексатом (в основном в высоких дозах) может повысить уровни и продлить нахождение синхронного метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата, что может привести к токсичности метотрексата. Никаких официальных исследований по взаимодействию высоких доз метотрексата с ИПП не проводилось.
Меры по предотвращению:	Может быть рассмотрено временное прекращение приема препарата Дексилант™ у некоторых пациентов, получающих высокие дозы метотрексата.

Дигоксин	
<i>Клиническое влияние:</i>	Потенциальная возможность увеличения воздействия дигоксина.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Мониторинг концентрации дигоксина. Может потребоваться коррекция дозы дигоксина для поддержания терапевтических концентраций лекарственного средства. Смотрите инструкцию по применению дигоксина.
Препараты, всасывание которых зависит от pH желудка (например, соли железа, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, микофенолат мофетил, кетоконазол/итраконазол)	
<i>Клиническое влияние:</i>	Деклансопрозол может уменьшать абсорбцию других лекарств из-за его эффекта снижения кислотности желудка.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Микофенолат мофетил (ММФ): при совместном применении ММФ с ИПП здоровыми лицами и пациентами после трансплантации органов было выявлено уменьшение воздействия активного метаболита и микофеноловой кислоты (МФК) возможно вследствие уменьшения растворимости ММФ при повышенном желудочном pH. У пациентов после трансплантации, получающих Дексилант™ и ММФ, клиническое значение уменьшения воздействия МФК на отторжение органов установлено не было. Пациентам после трансплантации, получающим ММФ, следует применять Дексилант™ с осторожностью. Смотрите инструкции по применению других лекарственных средств, всасывание которых зависит от pH желудка.
Такролимус	
<i>Клиническое влияние:</i>	Потенциально более высокий уровень воздействия такролимуса, особенно у пациентов после трансплантации, которые являются промежуточными или медленными метаболитами CYP2C19.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Проводить мониторинг концентрации такролимуса в крови. Может потребоваться коррекция дозы такролимуса для поддержания терапевтических концентраций лекарственного средства. Смотрите инструкции по применению такролимуса.
Взаимодействие с диагностическими тестами по поводу нейроэндокринных опухолей	
<i>Клиническое влияние:</i>	Вторичное увеличение уровня CgA вследствие ИПП-индуцированного снижения кислотности желудочного сока. Повышенный уровень CgA может быть причиной ложноположительных результатов в диагностических исследованиях по поводу нейроэндокринных опухолей.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Временно прекратить прием препарата Дексилант™, по крайней мере, за 14 дней до оценки уровня CgA и повторить тест, если исходные уровни CgA были высокими. Если проводятся серии тестов (например, для мониторинга), то следует их проводить в одной и той же лаборатории, так как референтные диапазоны между тестами могут различаться.
Взаимодействие с тестом со стимуляцией секреторином	
<i>Клиническое влияние:</i>	Гиперответ в виде секреции гастрина, как реакция на тест со стимуляцией секреторином, может ложно предположить гастриному.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Временно прекратить лечение препаратом Дексилант™, по крайней мере, за 30 дней до оценки, чтобы уровень гастрина вернулся к исходному.
Ложноположительные результаты анализа мочи на тетрагидроканнабинол	
<i>Клиническое влияние:</i>	У пациентов, получающих ИПП, наблюдались ложноположительные результаты анализа мочи на тетрагидроканнабинол (ТГК)
<i>Меры по предотвращению:</i>	Чтобы подтвердить положительные результаты, нужно рассмотреть проведение альтернативного теста.

Таблица 5. Клинические значимые взаимодействия препарата Дексилант™ при совместном применении с другими лекарственными средствами CYP2C19 и индукторами CYP3A4

<i>Клиническое влияние:</i>	Снижение воздействия на деклансопрозол при одновременном использовании с сильными индукторами.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Зверобой, рифампин: избегать применения с препаратом Дексилант™. Препараты, содержащие ритонавир: смотрите инструкции по применению.
Ингибиторы CYP2C19 или CYP3A4	
<i>Клиническое влияние:</i>	Ожидается увеличение экспозиции деклансопрозола при одновременном применении с сильными ингибиторами.
<i>Меры по предотвращению:</i>	Вориконазол: смотрите инструкции по применению.

Влияние деклансопрозола на другие лекарственные средства
Цитохром P 450

Деклансопрозол частично метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4. Исследования in vitro показали, что деклансопрозол не ингибирует CYP изоформы 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 или 3A4. Таким образом, какие-либо клинически значимые взаимодействия с лекарствами, которые метаболизируются этими ферментами CYP не ожидаются. Кроме того, исследования in vivo показали, что Дексилант™ не оказывает влияние на фармакокинетику фенитоина (субстрат CYP2C9) или теофиллина (субстрат CYP1A2). Хотя исследования in vitro показали, что Дексилант™ может ингибировать CYP2C19 in vivo; in vivo исследование лекарственного взаимодействия среди быстрых и промежуточных метаболитов CYP2C19 показало, что Дексилант™ не влияет на фармакокинетику диазепам (субстрат CYP2C19).

Клопидогрел

Клопидогрел частично метаболизируется в активный метаболит с помощью CYP2C19. Было проведено исследование по изучению здоровых лиц, которые являлись быстрыми метаболитами CYP2C19 и принимали клопидогрел 75 мг отдельно или одновременно с препаратом Дексилант™ 60 мг (n = 40), один раз в день в течение девяти дней. Среднее значение AUC активного метаболита клопидогреля было снижено примерно на 9% при приеме клопидогреля с препаратом Дексилант™. Одновременный прием деклансопрозола и клопидогреля у здоровых испытуемых не имел клинически значимого влияния на воздействие активного метаболита клопидогреля или клопидогрель-индуцированного ингибирования тромбоцитов.

Влияние других препаратов на деклансопрозол

Поскольку деклансопрозол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, индукторы и ингибиторы этих ферментов могут потенциально изменить воздействие деклансопрозола.

Особые указания

Новообразования желудка

Симптоматический ответ при приеме препарата Дексилант™ не исключает наличие злокачественного новообразования желудка.

Острый интерстициальный нефрит

Острый интерстициальный нефрит наблюдался у пациентов, принимающих ИПП, включая лансопрозол. Острый интерстициальный нефрит может возникнуть в любой момент во время терапии ИПП, обычно связываемый с идиопатической реакцией гиперчувствительности. При развитии острого интерстициального нефрита необходимо прекратить лечение препаратом Дексилант™.

Дефицит цианокобаламина (витамина B12)

Ежедневное лечение любыми кислотоподавляющими препаратами в течение длительного периода времени (например, более 3-х лет), может привести к нарушению усвоения цианокобаламина

(витамина B12), вызванному гипо- или ахлоргидрией. Описаны редкие сообщения о дефиците цианокобаламина, происходящем вследствие кислотоподавляющей терапии. Следует рассмотреть этот диагноз у пациентов, принимающих Дексилант™, если наблюдаются клинические симптомы, указывающие на дефицит цианокобаламина.

Клостридиальная диарея

Опубликованные наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что терапия ИПП, такая как терапия препаратом Дексилант™, может быть связана с повышенным риском развития клостридиальной диареи, в особенности у госпитализированных пациентов. Этот диагноз следует рассматривать при диарее, которая не нормализуется.

Пациенты должны применять самую низкую дозу и самую короткую продолжительность терапии ИПП, соответствующие состоянию, подлежащему лечению.

Перелом костей

Ряд опубликованных наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что терапия ИПП может быть связана с повышенным риском переломов бедра, запястий или позвоночника, связанных с остеопорозом. Риск перелома увеличен у больных, получавших высокие дозы, определяемые как несколько суточных доз, а также долгосрочную терапию ИПП (год или больше). Пациенты должны применять самую низкую дозу и самую короткую продолжительность терапии ИПП, соответствующие состоянию, подлежащему лечению. Пациентам с риском переломов, связанных с остеопорозом, должны проводиться комплексные меры в соответствии с установленными рекомендациями по лечению.

Гипомагниемия

У пациентов, которым необходимо продолжительное лечение или которые одновременно принимают препараты ИПП с дигоксином или другими препаратами, способными вызвать гипомагниемия (например, диуретики), необходимо контролировать уровень магния в сыворотке крови до начала и во время лечения.

Взаимодействие с диагностическими тестами по поводу нейроэндокринных опухолей

Сывороточный CgA увеличивается после индуцированного лекарственными средствами снижения кислотности желудочного сока. Повышение уровня CgA может быть причиной ложноположительных результатов при проведении диагностических исследований по поводу нейроэндокринных опухолей. Медицинские работники должны временно прекратить лечение деклансопрозолом, по крайней мере, за 14 дней до оценки уровня CgA и повторить тест, если исходные уровни CgA были повышены. Если проводятся серии тестов (например, для мониторинга), то следует их проводить в одной и той же лаборатории, так как референтные диапазоны тестов могут различаться.

Одновременное применение с метотрексатом

Согласно литературным данным, одновременное использование ИПП с метотрексатом (в основном, в высокой дозе) может увеличить уровни и продлить нахождение метотрексата и / или его метаболита в сыворотке, что, возможно, приведет к токсичности метотрексата. У некоторых пациентов при приеме высоких доз метотрексата, может рассматриваться временное прекращение приема ИПП.

Беременность и период лактации

Исследований с применением деклансопрозола беременными женщинами, которые могли бы сообщить о риске, связанном с приемом средства, нет. Применение препарата Дексилант™ в период беременности противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Применение в педиатрической практике

Безопасность и эффективность препарата Дексилант™ для пациентов детского возраста (младше 18 лет) не была установлена.

Применение пожилыми людьми

Из общего числа пациентов (n = 4548) в клинических исследованиях с препаратом Дексилант™, 11% пациентов были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 2% пациентов в возрасте 75 лет и старше. Между пожилыми и молодыми пациентами различий по безопасности или эффективности обнаружено не было. К тому же, сообщения из клинического опыта не выявили существенных различий в ответах между гериатрическими и молодыми пациентами, хотя нельзя исключить большую чувствительность некоторых пожилых людей.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс A по шкале Чайлд-Пью) коррекцию дозы препарата Дексилант™ проводить не нужно.

В исследовании с пациентами с умеренными нарушениями функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью), которые принимали 60 мг препарата Дексилант™, наблюдалось значительное увеличение системного воздействия деклансопрозола по сравнению со здоровыми лицами с нормальной функцией печени. Поэтому, для взрослых пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью), рекомендуемой дозой Дексилант™ для лечения эрозивного эзофагита является 30 мг один раз в день в течение 8 недель.

Исследования у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) не проводились; применение препарата Дексилант™ у таких пациентов не рекомендуется.

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

Из-за вероятности возникновения головокружения и нарушения зрения следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания.

Передозировка *Симптомы:* сообщений о значимых случаях передозировки в результате применения препарата Дексилант™ отмечено не было. Многократный прием дозы по 120 мг и однократный прием в дозе 300 мг не вызывали тяжелых побочных эффектов. Однако наблюдался серьезный побочный эффект в виде артериальной гипертензии при приеме препарата Дексилант™ 60 мг 2 раза в день.

Несерьезные побочные реакции, наблюдаемые при применении удвоенной суточной дозы 60 мг препарата Дексилант™, включают приливы, контузию, боль в ротоглотке и потерю веса. Не ожидается, что деклансопрозол может быть выведен с помощью гемодиализа.

Лечение: должно быть симптоматическим и поддерживающим.

Форма выпуска и упаковка По 14 или 28 капсул помещают во флаконы из полиэтилена, запаянные алюминиевой фольгой и укуренные навинчивающимися полипропиленовыми крышками с полостью, содержащими силикагель и снабженные кольцом для контроля первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения 4 года. Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Завод в г.Осака, Япония

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Такеда Фармасьютикалс США, Инк, США

Наименование и страна организации-упаковщика

Пэкеджинг Координаторс, ООО, США

Наименование и страна организации-выпускающего контроля качества

Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Завод в г.Осака, Япония

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

Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане г. Алматы, ул. Шашкина 44. Телефон: +7 (727) 2444004; Факс: +7 (727) 2444005

Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com



Все это послужило основанием для создания нового поколения ИПП. В последнее время появился такой препарат – деклансопрозол (Дексилант), который лишен всех вышеперечисленных недостатков. Дексилант – первый и единственный ИПП с механизмом 2-х фазного высвобождения. Выпускается в капсулах, которые содержат 2 типа гранул в кишечнорастворимой оболочке, растворяющихся при разном уровне рН. Механизм препарата разработан для пролонгирования его действия. Гранулы первого типа растворяются при рН 5,5 в течении 1–2 ч. после приема, гранулы второго типа – при рН 6,75 в течении 4–5 ч. после приема, тем самым он создает в крови два пика повышения концентрации. Такой механизм действия продлевает период терапевтической концентрации препарата в плазме, обеспечивая эффективный контроль рН при приеме 1 раз в день, независимо от приема пищи и усиление фармакодинамических эффектов. Дексилант, в отличие от традиционных ИПП, можно принимать в любое время суток и независимо от времени приема пищи. Важным моментом является то, что при приеме Дексиланта отсутствуют ночные кислотные прорывы, как это имеет место при приеме традиционных ИПП.

Производит препарат Дексилант одна из авторитетных фармацевтических компаний «Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед» (Япония). В отношении этого препарата выполнены все необходимые исследования, касающиеся его эффективности и безопасности как в лечении, так и поддерживающей терапии эрозивной и неэрозивной формы ГЭРБ. Выпускается в капсулах по 30 мг и 60 мг. Выбор дозы препарата и длительности его применения зависят от клинических целей. Для лечения эрозивного эзофагита любой степени сложности следует назначать по 60 мг один раз в день в течении 8 недель, с последующей поддерживающей дозой по 30 мг один раз в день в течении 6 месяцев. Для симптоматической терапии НЭРБ достаточно дозы 30 мг один раз в день на протяжении четырех недель.

Если мы посмотрим на линейку препаратов ИПП, то Контролок и Дексилант имеют безусловное преимущество перед другими ИПП. Когда сохраняется изжога в ночное время суток, появляется хроническая бессонница и снижение качества жизни, и требуется гарантированное достижение высокой клинической эффективности при всех формах язвенной болезни, то Дексилант, за счет технологии двойного высвобождения активных компонентов, является лидером среди ИПП. Преимуществом Контролока перед другими традиционными ИПП предыдущих поколений является отсутствие у него перекрестного взаимодействия со многими лекарственными препаратами, в том числе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и антикоагулянтами. Послед-

ние широко используются населением различных стран. При их приеме повышается риск желудочно-кишечных кровотечений, для профилактики которых требуется длительный прием ИПП. И в таких случаях Контролок является препаратом выбора.

Однако оба этих ИПП не являются средством выбора при терапии эпизодической изжоги, например, при функциональной изжоге, которая связана с центральными механизмами. Здесь нет точек приложения действия препарата. Нет, как говорится, смысла стрелять из пушки по воробьям.

И, наконец, изжога беременных. Только в том случае если нет какого-либо угрожающего жизни состояния, то, конечно, можно обойтись препаратами, оказывающими местное действие, нежели ИПП.

НПВП: «Не навреди!»

Теперь о нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП). К сожалению, несмотря на то, что они обычно эффективно снимают боли в суставах при остеоартрозе и других болезнях, они небезопасны и имеют серьезные побочные эффекты. Именно поэтому врачи обычно назначают их не длительными курсами и по возможности в небольших дозах. Одним из частых побочных эффектов (10–35%) является раздражающее действие на ЖКТ. При этом идет снижение защитных факторов (простагландинов, защитной слизи и бикарбонатов) и увеличение продукции агрессивного желудочного сока. Могут развиваться эрозии и язвы в слизистой ЖКТ, что опасно желудочно-кишечными кровотечениями. Особенно часто это бывает у людей старше 60 лет. Назначение им НПВП очень опасно, – считает Ю. Успенский. – Поэтому, прежде чем назначить пожилому человеку НПВП, надо много раз подумать, руководствуясь вечным заветом Гиппократов «Не навреди». А подумав, назначить ИПП – Контролок и Дексилант. Это особенно актуально, если имеется язвенный анамнез. Назначая тот же незащищенный аспирин, мы должны помнить об его местном повреждающем действии на слизистую оболочку ЖКТ.

Несколько слов о Кардиомагниле. Это хорошая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния, благодаря которой обеспечивается терапевтическое действие и минимизируется риск возможных желудочно-кишечных эффектов. Гидроксид магния, в частности, создавая защитную пленку, обеспечивает защиту оболочки от негативных эффектов аспирина. Кардиомагнил почти в три раза меньше вызывает побочных эффектов (такие как тошнота и изжога) со стороны ЖКТ по сравнению с другими препаратами аспирина. Все это свидетельствует о неоспоримых преимуществах Кардиомагнила. ■

Подготовила Галия ШИМЫРБАЕВА

Атерогенная дислипидемия и печень



О.М. Драпкина – д.м.н., профессор

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России, г. Москва

Связанная с атеросклерозом патология сердечно-сосудистой системы с середины XX в. стала одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, приобрела характер эпидемии. Ежегодно только в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн человек, при этом ведущие позиции занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт. Известно, что важнейшим фактором риска развития и прогрессирования разной сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена (атерогенная дислипидемия). Наиболее частым вариантом атерогенной дислипидемии является «липидная триада»: гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение фракции малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). При этом каждая составляющая этой триады представляет собой независимый фактор риска ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов даже без сахарного диабета типа 2 увеличивает риск ИБС в 3–5 раз.

Среди всех классов липопротеидов особого внимания заслуживают ЛПНП и ЛПВП, так как они имеют большое значение в оценке атерогенеза [1].

ЛПНП синтезируются в печени, представляют собой основной транспортер ХС в печень, надпочечники и другие эндокринные органы и ткани. Считается, что на долю ЛПНП приходится до 70% всего транспортируемого ХС плазмы. Функциональным апопротеином (апо-) является белок апо-В-100. Как известно, повышение концентрации ЛПНП в крови, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, причинно связано с атеросклерозом. ЛПНП являются одним из основных участников процесса формирования атеросклеротических бляшек, в том числе из-за их способности задерживаться в интима артерий. Данная особенность присуща в первую очередь окисленным ЛПНП, формирующимся в процессе транспорта через эндотелий.

В настоящее время ЛПНП являются основным атерогенным классом. Однако, для того, чтобы ЛПНП стали атерогенными, они должны подвергнуться модификации. Причиной модификации чаще всего служит процесс перекисного окисления ЛПНП. Окисленные ЛПНП изменяют свои свойства в двух направлениях: сначала нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, потом они становятся активными хемоаттрактантами для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются в пенные клетки. Активированные макрофаги и пенные клетки высвобождают биологически активные вещества: факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате в большей мере усиливаются процессы проницаемости эндотелия и роста атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге ведет к су-

жению просвета сосуда и разрыву покрышки бляшки с образованием внутрисосудистого тромба [2].

ЛПВП современной науке известны как единственный класс антиатерогенных липопротеидов. Синтез ЛПВП происходит преимущественно в печени. Этот класс липопротеидов выполняет важную функцию – эвакуацию избытков ХС из сосудистой стенки, тканей. ЛПВП транспортируют 20–30% ХС. Предполагается, что ЛПВП снижают скорость окисления ЛПНП, уменьшают проявления эндотелиальной дисфункции. При добавлении ЛПВП к культуре клеток отмечается ускорение удаления ХС, начальных процессов так называемого «обратного транспорта» ХС.

ЛПВП способны предотвращать развитие атеросклероза. Уровень ХС ЛПВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза: чем ниже содержание ЛПВП, тем выше вероятность развития атеросклероза [1].

Печень играет важную роль в регуляции липидного обмена:

во-первых, печень синтезирует ферменты, которые обеспечивают метаболизм липидов (печеночную триглицеридлипазу и лецитинхолестеринацил-трансферазу), во-вторых, потенциально токсичные для печени свободные жирные кислоты (СЖК) связываются печеночным СЖК-связывающим белком.

СЖК, или неэстерифицированные жирные кислоты, либо поступают в печень из тонкой кишки или жировой ткани, либо синтезируются непосредственно в печени. Дальнейшая судьба СЖК может быть двоякой:

1) эстерификация с образованием триглицеридов (ТГ), которые затем включаются в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП); или

2) проникновение в митохондрии, где они включаются в формирование энергетического потенциала клетки [3].

У больных с ожирением при преимущественном отложении жира в висцеральной области высвобождающиеся вследствие интенсивного липолиза СЖК в больших количествах поступают в воротную вену и печень. Это приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности (ИР) на уровне печени, к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, а также к системной гиперинсулинемии, в свою очередь способствующей развитию периферической ИР.

В печени в условиях ИР и гиперинсулинемии усиливается синтез ТГ и возрастает секреция ЛПОНП и апо-В. Происходит снижение активности липопротеидлипазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикронных и их остатков. Повышается активность печеночной липазы, и ускоряется гидролиз обогащенных ТГ ЛПВП и ЛПНП; образуются модифицированные ЛПНП (мелкие плотные частицы ЛПНП), и снижается уровень ХС ЛПВП, особенно кардиопротекторной

субфракции ХС ЛПВП2. Сочетание повышенного синтеза и замедления элиминации ЛПОНП приводит к увеличению концентрации липопротеидов, обогащенных ТГ, особенно в постпрандиальный период. Ускоряется обмен липидов с помощью протеина, переносящего эфиры ХС между ЛПОНП и ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Происходит обогащение ТГ и обеднение эфирами ХС ЛПВП. Высокий уровень инсулина и ТГ способствует снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови.

Все эти нарушения приводят к развитию атерогенной дислипидемии, которая характеризуется: гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня апо-В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем СЖК (неэстерифицированных жирных кислот) плазмы и выраженным подъемом липопротеидов, богатых ТГ, в постпрандиальный период [2, 4].

Вклад нарушений липидного обмена в увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний невозможно недооценить. Печень при этом играет важную роль в патогенезе атерогенной дислипидемии. Однако известны многие хронические патологические состояния в гепатологии, имеющие в клинической картине нарушения липидного обмена. К таким заболеваниям, при которых печень выступает в роли органа-мишени, относятся:

- Алкогольная болезнь печени.
- Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).
- Хронический гепатит С.
- Хронические холестатические заболевания (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз, лекарственные поражения, билиарная атрезия и т.д.).
- Болезни накопления липидов (ксантомадоз, болезнь накопления эфиров ХС, болезнь Гоше и др.).

Среди этого многообразия особого внимания заслуживают алкогольная болезнь печени и НАСГ. Несмотря на различия этих нозологических форм, имеются общие механизмы, лежащие в основе патологического влияния атерогенной дислипидемии на формирование и течение данных заболеваний.

Стеатоз

Наиболее частой формой повреждения печени является стеатоз: он развивается практически у всех злоупотребляющих алкоголем лиц и является I стадией неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В основе стеатоза печени лежит дисбаланс между потреблением и утилизацией липидов [5]. Известное исследование Dionysos study продемонстрировало наличие гистологически подтвержденного стеатоза у 46% пациентов с ожирением, не злоупотребляющих алкоголем, и у 95% – с ожирением и употребляющих более 60 г чистого этанола в день. Таким образом, ожирение и злоупотребление алкоголем представляют собой два независимых фактора риска развития стеатоза печени.

Накопление жира в клетках печени может быть следствием:

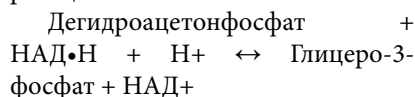
- 1) повышения поступления СЖК в печень;
- 2) снижения скорости б-окисления СЖК в митохондриях;
- 3) избыточного синтеза СЖК;
- 4) снижения синтеза или секреции ЛПОНП.

В митохондриях СЖК включаются в формирование энергетического потенциала клетки. Сначала они расщепляются путем так называемого б-окисления, а затем наряду с другими субстратами полностью распадаются до углекислого газа в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). В процессе этого образуются восстановленные формы коферментов никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), последующее окисление которых ведет к переносу электро-

нов на митохондриальную дыхательную цепь. Итогом функционирования этой цепи является синтез макроэргического соединения – аденозинтрифосфата. Вместе с тем часть электронов может участвовать в синтезе активных форм кислорода, чему способствуют вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование.

Считается, что важнейшая роль в нарушении обмена СЖК принадлежит алкоголю, хотя нередко его влияние настолько тесно переплетается с другими факторами, что оценить вклад каждого из них не представляется возможным [6].

Окисление этанола обуславливает повышенный расход кофермента НАД⁺ и увеличение соотношения в пользу его восстановленной формы НАД•Н. Последнее приводит к сдвигу вправо реакции:



Последствие повышенного синтеза глицеро-3-фосфата – усиление эстерификации жирных кислот и синтеза ТГ, что служит начальным этапом развития как гиперлипидемии, так и жировой дистрофии печени. Наряду с этим нарастание концентрации НАД•Н сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени.

Дополнительный фактор риска ожирения печени – избыток жиров в диете в сочетании с дефицитом белков, что достаточно характерно для лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Известно, что развитие инсулиннезависимого сахарного диабета тесно связано с ожирением. Лицам с избыточной массой тела свойственна пониженная чувствительность периферических рецепторов к инсулину в сочетании с высоким уровнем инсулина в крови. Инсулин активирует синтез СЖК и ТГ, снижает скорость β -окисления СЖК в печени и секрецию липидов в кровотоки, что закономерно ведет к отложению жира в печени.

К числу остальных факторов, участвующих в формировании как стеатоза печени, так и НАСГ, относятся:

- Лекарственные препараты – глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, нестероидные противовоспалительные средства и др.
- Синдром мальабсорбции.
- Быстрое похудение.
- Длительное парентеральное питание.
- Синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки.
- Абетапопротеинемия.
- Липодистрофия конечностей.
- Болезнь Вебера-Крисчена.
- Болезнь Вильсона-Коновалова.

Однако данные ситуации, как причины жировой болезни печени, в клинической практике встречаются редко.

Развитие стеатогепатита представляет собой двухэтапный процесс, начинающийся с развития жировой дистрофии гепатоцитов, к которой на определенной стадии присоединяется воспаление.

С точки зрения клинициста, основного внимания требует II стадия жировой болезни печени – стеатогепатит, являющийся потенциальной причиной цирроза печени.

Кроме общности патогенетических факторов, алкогольный стеатогепатит и НАСГ характеризуются значительным сходством гистологических признаков. К ним относятся:

- 1) жировая дистрофия гепатоцитов;
- 2) смешанная воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги);
- 3) фиброз (преимущественно перивенулярный);
- 4) дополнительные (непостоянные) признаки – тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложения железа. Учитывая неспецифическую клинико-лабораторную картину, основой диагностики НАСГ служит гистологическое исследование печени. Однако без учета данных алкоголь-

ного анамнеза по гистологической картине установить различие между алкогольным стеатогепатитом и НАСГ невозможно.

В последние годы во всем мире отмечается всплеск интереса к НАЖБП, который во многом обусловлен увеличением частоты патологического ожирения населения (до 50%) промышленно развитых стран и последовавшим за этим ростом заболеваемости НАЖБП. В Северной Америке, Европе, Японии распространенность НАЖБП достигает 10–40% в общей популяции. Вместе с тем истинная распространенность этой болезни неизвестна.

Метаболический синдром – широко распространенное состояние, характеризующееся снижением биологического действия инсулина, нарушением углеводного обмена, ожирением в сочетании с дисбалансом липопротеидов плазмы крови и артериальной гипертензией. Можно с уверенностью констатировать, что НАЖБП в подавляющем большинстве случаев представляет собой проявление метаболического синдрома. В литературе имеются данные о том, что атерогенная дислипидемия выявляется у 20–80% больных НАЖБП [7–9].

Жировая дистрофия – самая благоприятная форма болезни, при отсутствии воспаления и повреждения гепатоцитов характеризуется стабильным, непрогрессирующим течением. Однако в случае присоединения к стеатозу воспаления и повреждения гепатоцитов (т.е. формирования НАСГ) у 20–37% больных прогрессирует фиброз печени: у 20% из них в течение 20–35 лет формируется цирроз с развитием печеночной недостаточности. Возможно более стремительное развитие фиброза с формированием цирроза в течение 10 лет. При первичном обследовании у 30–40% больных НАСГ выявляется фиброз, в 10–15% – верифицируется формирующийся цирроз [10, 11].

К независимым факторам прогрессирующего течения болезни

относятся: возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, сахарный диабет типа 2, женский пол [12].

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе НАЖБП, является ИР. При ее развитии в первую очередь нарушается баланс цикла глюкоза-СЖК (цикл Рэндла). Однако многие механизмы формирования ИР, повреждения гепатоцитов, воспаления, формирования фиброза остаются неясными.

Важными факторами внешней среды, влияющими на риск формирования НАСГ, являются гиперкалорийная диета, низкая физическая активность, возможно, избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке, влияющая на повышение уровня фактора некроза опухоли α в печени.

Среди многочисленных потенциальных медиаторов ИР особую роль играют СЖК, избыточное образование которых обусловлено и усиленным липолизом на фоне ожирения. Это приводит к накоплению жира в не характерных для него органах и тканях, формированию стеатоза печени и развитию липотоксичности. СЖК обладают прямой и опосредованной перекисным окислением липидов (гидроперекиси липидов, дикарбоксильные жирные кислоты, эстерифицированные жирные кислоты, изомеры полиненасыщенных жирных кислот) токсичностью. При повреждении механизмов защиты от СЖК-опосредованной токсичности происходит прямое или индуцированное окислительным стрессом повреждение митохондрий и апоптоз или некроз гепатоцитов.

Воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, взаимодействующей с АФК и продуктами перекисного окисления липидов, продуцируемыми гепатоцитами. Этим обеспечивается каскад реакций, направленный на формирование стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нару-

шение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез-фибролиз, активируется фиброгенез [7, 8].

Симптомы НАЖБП скудны и малоспецифичны, и, как правило, причиной обращения к врачу служат клинические проявления последствий нарушения липидного обмена. При НАЖБП характерны следующие изменения липидного спектра: выраженная гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПОНП и снижение концентрации ЛПВП, реже выявляется гиперхолестеринемия.

В последние годы накапливаются данные о том, что вирус гепатита С сам по себе может вмешиваться в обмен ТГ и секрецию ЛПОНП, приводя к развитию или усугублению жировых изменений гепатоцитов, а также развитию атеросклероза. В литературе имеются указания на то, что успешная противовирусная терапия уменьшает ИР и повышает толерантность к глюкозе [13].

Терапия

Очевидно, что подход к лечению атерогенной дислипидемии у пациентов с НАЖБП должен быть комплексным – включать как немедикаментозные меры, так и лекарственную терапию. В первую очередь необходимы низкокалорийная диета и адекватная дозированная физическая нагрузка с целью снижения избыточной массы тела. При неэффективности этих мер возможно использование лекарственных препаратов, снижающих массу тела (орлистат), или помощь хирургических методов (гастропластика).

Следующим этапом или параллельно с указанными мерами актуально патогенетическое лечение. С учетом накопленных доказательств о ведущей роли ИР в патогенезе НАЖБП логичным представляется применение лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (инсулиносенситайзеров). К таковым относятся метформин

(воздействует на инсулиновый рецептор, повышая активность АМФ-зависимой протеинкиназы) и тиазолидиндионы (селективно повышают чувствительность тканей к инсулину) [14, 15].

Патогенетически оправдано назначение больным НАЖБП и НАСГ лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью, таких как фосфолипиды, адеметионин, бетаин, липоевая кислота, витамин Е.

Фосфолипидные препараты известны более 50 лет. Их отличает высокий профиль безопасности. Недавно клиницистам были предложены полиненасыщенные фосфолипиды, обладающие гепатопротективным и гипохолестеринемическим действием, например, Резалют[®]. Резалют[®] содержит полиненасыщенные фосфолипиды из соевого лецитина. Механизм гепатопротективного действия препарата Резалют[®] предположительно обеспечивается встраиванием полиненасыщенных фосфолипидов в дефекты мембран гепатоцитов и дальнейшим восстановлением структуры клеток печени. Таким образом, нормализуется транспорт веществ через мембрану клетки и восстанавливается функция гепатоцита.

Исходя из патогенеза НАСГ, метаболические препараты следует назначать в комбинации с инсулиносенситайзерами.

Для лечения атерогенной дислипидемии «золотым стандартом» во всем мире служит высокоэффективный класс препаратов, полностью подавляющий гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, – статины [2, 4]. В результате ограничения скорости биосинтеза ХС снижается его концентрация в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к ЛПНП в печени, которые удаляют ЛПНП и его предшественники из циркулирующей крови. Статины снижают печеночный синтез и секрецию апо-В и липопротеидов с высоким содержанием ТГ, кроме того, снижают уровни общего ХС, ХС ЛПНП, а также повышают уровни ХС ЛПВП.

Многочисленные исследования (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS) доказали высокую эффективность статинов при атерогенной дислипидемии в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, в том числе снижения риска преждевременной смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза [16, 17].

Существует ли риск гепатотоксичности статинов при лечении дислипидемии у пациентов с НАЖБП? На этот вопрос окончательного ответа пока нет. Известно, что повышение печеночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов – наблюдается в 0,5–2% случаев и зависит от дозы препарата. Хотя заболевания печени и стоят в перечне противопоказаний для применения статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения заболеваний печени на фоне приема

этого класса лекарственных препаратов.

Но в некоторых случаях статины могут приводить к повышению активности ферментов печени. Превышение уровня верхней границы более 3 норм служит основанием для прекращения лечения статинами (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, 2009). Нарушение функциональных печеночных проб на фоне статинотерапии можно скорректировать применением гепатопротекторов с собственно гиполипидемическим действием, к которым относится Резалют®. В такой ситуации Резалют® улучшает функциональное состояние печени и нивелирует гепатотоксичность статинотерапии, кроме этого, положительно влияет на липидный спектр. У пациентов низкого сердечно-сосудистого риска при уровне ХС от 5 до 7,9 ммоль/л

можно рекомендовать Резалют® в течение 3 мес. с последующим контролем липидного спектра и ферментов печени.

Накопленные на сегодняшний день данные убедительно указывают на то, что печень не только выступает в роли мишени нарушений липидного обмена, но и сама активно участвует в патогенезе атерогенной дислипидемии. С точки зрения клинициста, следует также учитывать, что препараты, применяющиеся с целью профилактики и лечения последней, могут в некоторых случаях служить причиной развития гепатотоксических реакций. Выбор оптимальной терапевтической тактики у пациентов с сочетанными и взаимосвязанными заболеваниями требует глубокого понимания патологических процессов и новых исследований, направленных на поиск оптимальных комбинаций лекарственных средств. ■

Список литературы

1. Климов А.Н., Никуличева Н.П. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер Пресс, 1995.
2. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение. – М.: РГМУ, 2000.
3. Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи РМЖ. – 2011; 19 (14): 1–6.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Смирин В.О. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. – Лечащий врач. – 2010; 5: 57–61.
5. Diehl A.M. et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Am J Physiol 2002; 282: 1–5.
6. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Настоящее и будущее терапии НАЖБП. – Врач. – 2011; 7: 27–31.
7. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221–31.
8. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: Болезни печени и желчных путей. 2-е изд. Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2005. – С. 205–16.
9. Belentani S. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000; 132: 112–7.
10. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит. Болезни органов пищеварения. – 2000; 2: 41–5.
11. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. In: Hepatology 2000. Falk symposium 117. Kluwer Academic Publishers. – 2000. – P. 57–76.
12. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Статины и печень: друзья или враги. Критический обзор. – Сердце. – 2011; 10, 1 (57): 38–43.
13. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J Hepatol 2004; 40: 484–90.
14. Cadwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 61–6.
15. Urso R. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2002; 359: 355–6.
16. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. – Cons. Med. – 2001; 1 (10).
17. Eidelman R.S., Lamas G.A., Hennekens C.H. The New National Cholesterol Education Program Guidelines. Clinical Challenges for More Widespread Therapy of Lipids to Treat and Prevent Coronary Heart Disease. Arch Intern Med 2002; 162: 2033–6.
18. Портал Consilium Medicum: http://www.con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2013/aterogennaya_dislipidemiya_i_pechen/



PK-ЛС-5№014407

УТВЕРЖДЕНА Приказом Комитета
Контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
МЗ РК от 13.10.2014 г. №668
Действительно до 13.10.2019 г.

Торговое название Резалют® Про

**Международное непатентованное на-
звание** Нет

Лекарственная форма Капсулы, 300 мг

Состав Одна капсула содержит
активное вещество – обезжиренные, обогащен-
ные, эссенциальные фосфолипиды из соевых
бобов 300 мг,
вспомогательные вещества: сложные эфиры
моно- и диглицеридов пищевых жирных кислот,
триглицериды средней длины цепи, масло сое-
вое рафинированное, α-токоферол, желатин,
глицерин 85%.

Описание Мягкие желатиновые капсулы про-
долговатой формы, с бесцветной прозрачной
оболочкой. Содержимое капсул – вязкая жид-
кость от золотисто-желтого до желто-коричне-
вого цвета.

Фармакотерапевтическая группа Препа-
раты для лечения заболеваний печени и желче-
выводящих путей. Препараты для лечения забо-
леваний печени.
Код АТХ А05ВА

Фармакологические свойства

Фармакокинетика Исследования фармакоки-
нетики с использованием меченого ФХ показа-
ли, что вещество расщепляется в кишечнике до
лизофосфатидилхолина и всасывается в основ-
ном в этой форме. В стенке кишечника частично
происходит повторный синтез фосфолипидов,
которые затем попадают в кровоток через лим-
фатические сосуды; лизофосфатидилхолин ча-
стично расщепляется в печени до жирных кис-
лот, холина и глицеринтрифосфата. В сыворотке
крови фосфатидилхолин и другие фосфоглице-
риды тесно связаны с липопротеинами и/или с
альбумином. При приеме фосфолипидов из со-
евых бобов с высоким содержанием в них (3-*sn*-
фосфатидил) холина они, вероятно, по большей
части в течение нескольких часов встраиваются
в форме своих метаболитов в эндогенные фос-
фолипиды. Выведение происходит так же, как и
эндогенных фосфолипидов или их метаболитов.
Фармакокинетические исследования были про-
ведены у человека с меченым ³H и меченым ¹⁴C
длинноолеилфосфатидилхолином и в некоторых
исследованиях с меченым ³H и с меченым ¹⁴C хо-
лином размещенным в линолевой кислоте.
Максимальная концентрация изотопа ³H была
достигнута в течение 6–24 часов и составила 20%
от дозы и таким образом приблизительно четы-
рехкратно замерялась на крысах и кроликах.
Период полувыведения холинового компонента
(меченого изотопом ³H) составляет 66 часов.
Максимальная концентрация изотопа ¹⁴C (жи-
рные кислоты) была достигнута в течение 4–12
часов и составила 27,9% от дозы. Период полу-
выведения этого компонента составил 32 часа.
В кале было обнаружено 2% изотопа ³H и 4,5%
изотопа ¹⁴C, в моче – 6% изотопа ³H и мини-
мальные количества изотопа ¹⁴C. Из этого мож-
но сделать вывод, что 90% обоих изотопов вса-

сывается в кишечнике.

Фармакодинамика Растительный лекарствен-
ный препарат с гипохолистеринемическим дей-
ствием.

Экстракт фосфолипидов из соевых бобов со-
стоит в среднем из 76% фосфатидилхолина
(ФХ) и почти полностью из фосфоглицеридов, а
жирные кислоты представлены по большей ча-
сти линолевой кислотой (омега 6–62%) и лино-
леновой кислотой (омега 3–6%).

Механизм действия обезжиренных обогащен-
ных фосфолипидов из соевых бобов, обуслав-
ливающий снижение холестерина, окончаельно
не установлен. Обсуждаются, среди прочих,
следующие механизмы действия:

Фосфатидилхолин (ФХ) встраивается в липо-
протеины сыворотки, особенно в липопротеины вы-
сокой плотности (ЛПВП) и повышают их способ-
ность возвращать холестерин из липопротеинов
низкой плотности (ЛПНП) и из тканей в печень.
Активность фермента лецитинхолестеринацил-
трансферазы (ЛХАТ), которая связана с ЛПВП
и является фосфолипидзависимой, возрастает.
Вследствие этого образуются больше эфиров
линолевой кислоты и холестерина, которые могу-
т с большей легкостью транспортироваться
посредством ЛПВП.

Гепатопротекторное действие описано на
многочисленных экспериментальных моделях
острого повреждения печени (вызванного, на-
пример, этанолом, аллиловым спиртом, тетра-
лорметаном, парацетамолом, галактозамино-
м). Более того, наблюдалось подавление стеатоза
и фиброза на моделях хронических процессов
(этанол, тиоацетамид, другие органические
растворители). Предположительным механиз-
мом действия являются ускорение регенера-
ции и стабилизации мембран, ингибирование
перекисного окисления липидов и синтеза кола-
гена.

Показания к применению Жировая дистро-
фия печени различной этиологии; токсические
поражения печени; хронический гепатит; легкая
форма гиперхолестеринемии, в случае, если ди-
ета или прочие немедикаментозные меры (фи-
зическая активность и снижение веса) не дают
достаточного эффекта

Способ применения и дозы Если не пред-
писано иное, то взрослые и подростки в возрас-
те 12 лет (с массой тела более 43 кг) и старше
принимают внутрь по 2 капсулы Резалют® Про
3 раза в сутки до еды, не разжевывая и запивая
достаточным количеством жидкости.

Длительность применения зависит от течения
болезни и определяется лечащим врачом.

Побочные действия Иногда (менее чем у 1
пациента из 100, но более чем у 1 из 1000): ощу-
щение дискомфорта в области живота; диарея
Очень редко (1 случай или меньше на 10 000
человек, включая единичные случаи): реакции
повышенной чувствительности (сыпь или кра-
пивница, зуд); точечные кровоизлияния под
кожу; кровотечения у женщин в период между
менструациями

Противопоказания Известная повышенная
чувствительность к фосфолипидам, арахису,
сое или другим компонентам лекарственного
средства; наличие антифосфолипидного син-
дрома; детский возраст до 12 лет

Лекарственные взаимодействия Возможно
взаимодействие Резалют® Про с антикоагулян-
тами типа кумарина (например, фенпрокумон,
варфарин). Поэтому может возникнуть необхо-
димость в коррекции дозы этого лекарственно-
го средства.

Особые указания

Беременность и период лактации Никаких сви-
детельств наличия риска во время беременно-
сти при широком применении соевых бобов в
качестве пищевого продукта выявлено не было.
Однако достаточных исследований проведено
не было. В связи с этим при беременности и в
период лактации этот препарат применять не
рекомендуется.

Указание для больных диабетом: в лекарствен-
ном средстве содержится менее 0,1 ХЕ (хлебной
единицы) на одну капсулу.

**Особенности влияния лекарственного средства
на способность к управлению транспортны-
ми средствами и обслуживанию потенциально
опасных механизмов** На настоящий момент нет
никаких свидетельств того, что на фоне терапии
Резалют® Про способность к управлению транс-
портными средствами или к обслуживанию ме-
ханизмов может быть нарушена.

Передозировка Сообщений о передозировке
и интоксикации Резалют® Про до настоящего
времени не поступало. Возможно усиление по-
бочных действий, таких, как нарушения со сто-
роны желудочно-кишечного тракта.

Лечение – отмена препарата, консультация ле-
чащего врача, симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка По 10 капсул по-
мещают в контурную ячейковую упаковку из плен-
ки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 3 или 5 контурных упаковок вместе с ин-
струкцией по медицинскому применению на го-
сударственном и русском языках вкладывают в
картонную коробку.

Условия хранения Хранить в сухом месте
при температуре не выше 25°C. Хранить в недо-
ступном для детей месте!

Срок хранения 2 года. Не использовать по
истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек Без рецепта.

Производитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУПП) Глинкер
Ber 125, 12489 Берлин, Германия

Владелец регистрационного удостове- рения

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксем-
бург С.А., Люксембург

**Адрес организации, принимающей на терри-
тории Республики Казахстан, претензии от
потребителей по качеству продукции (товара):**
Представительство АО «Берлин-Хеми АГ»

в Республике Казахстан
г. Алматы, ул. Луганского 54, коттедж 2
Тел.: +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85
Факс: +7 (727) 244-61-80
Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

УДК 616.149.66-008.64

Сосудистые заболевания печени с нарушением венозного оттока: синдром Бадда-Киари и синдром синусоидальной обструкции



С.Д. Подымова – д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Сосудистые заболевания печени с нарушением венозного оттока – синдром Бадда-Киари и синдром синусоидальной обструкции – выделены в отдельную группу среди других заболеваний с поражением сосудов печени, что определяется общностью патогенеза и в ряде случаев лечебных подходов. В статье рассмотрена современная диагностика – различные методы визуализации сосудов, возможности биопсии печени. Трудности дифференциальной диагностики демонстрирует приведенное клиническое наблюдение. Особое внимание уделяется лечению.

Ключевые слова: синдром Бадда-Киари, синдром синусоидальной обструкции, этиология, клиника, диагностика, лечение.
S.D. Podymova – D.Med. Sc, Professor

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Vascular diseases of liver with impaired hepatic venous outflow: Budd-Chiari syndrome and syndrome of sinusoidal obstruction

Vascular disorders of liver with impaired venous outflow – Budd-Chiari syndrome and syndrome of sinusoidal obstruction – are distinguished into a separate group among other diseases with vascular lesions of liver. It is determined by common pathogenesis and, in some cases, treatment approaches. The article discusses the modern diagnostics – various visualization techniques, and the possibilities of liver biopsy. The described clinical observation demonstrates the difficulties of differential diagnosis. Particular attention is paid to the treatment.

Keywords: Budd-Chiari syndrome, syndrome of sinusoidal obstruction, etiology, clinics, diagnosis, treatment.

Синдром Бадда-Киари и синдром обструкции синусоидов – два редких сосудистых заболевания печени с нарушением венозного оттока, выделенные в отдельную группу среди других заболеваний печени с поражением сосудов, что определяется общностью патогенеза.

Синдром Бадда-Киари представляет частичную или полную обструкцию печеночных вен. Процесс тромбообразования может поражать всю венозную систему печени от центральных до крупных вен, вплоть до места впадения верхней полой вены в правое предсердие. Вместе с тем обструкция

может наблюдаться в отдельных ветвях печеночных вен с поражением только отдельных участков печени. Синдром Бадда-Киари в соответствии с принятым консенсусом характеризуется обструкцией выносящего венозного тракта печени, независимо от механизма и уровня непроходимости, за исключением болезней перикарда и синдрома синусоидальной обструкции [1, 2]. Синдром Бадда-Киари (СБК) определяется как вторичный, когда препятствие венозному оттоку развивается за счет поражений, происходящих за пределами вен, например, опухоли, кисты, тогда как

БКС рассматривается как первичный, если препятствие является результатом поражения самих печеночных вен, например, вследствие тромбоза, стеноза.

Синдром Бадда-Киари протекает остро, а также может начинаться подостро или латентно и принимать хроническое течение. Клиническая картина характеризуется триадой Киари: гепатомегалия, асцит, абдоминальные боли.

Этиология синдрома Бадда-Киари включает большое разнообразие патологических состояний, которые приводят к вторичному нарушению оттока крови из пече-

ни. Важнейшими из них являются гиперкоагулопатии, инфекции, злокачественные опухоли, эндотелиотоксические вещества. Врожденные и приобретенные факторы риска тромбозов обнаружены у 70% больных с первичным СБК [3]. Основные факторы риска развития тромбозов миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и болезнь Бехчета. Признание факторов риска имеет значение для профилактики рецидивов тромбозов. Заболевание часто развивается на фоне беременности. Тот факт, что женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин, поддерживает теорию, что патологический процесс связан с повышением уровня эстрогенов.

Патогенез ряда случаев синдрома Бадда-Киари может быть объяснен открытием новых генетических дефектов, вызывающих гиперкоагуляцию, таких как дефицит протеина С, S, антитромбина III и др.

Обструкция венозными мембранными перепонками, особенно расположенными близко к впадению срединной и левой печеночной вен в нижнюю полую вену, также рассматривается как этиологический фактор. Описанные фиброзные мембраны могут быть врожденными или образовываться вторично в результате организации тромбов. Этот необычный феномен особенно часто встречается в Индии, Японии, Южной Африке. У 80–90% больных может быть обнаружена причина синдрома Бадда-Киари.

Причины синдрома Бадда-Киари, систематизированы Е. Kuntz, Н. Kuntz [4]:

Гиперкоагулопатии

Антифосфолипидный синдром
Дефицит антитромбина III

Эссенциальный тромбоцитоз
Дефицит фактора V
Дефицит протеина S
Дефицит протеина C
Истинная полицитемия
Миелопролиферативные заболевания
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Инфекции

Амебный абсцесс
Аспергиллез
Эхинококкоз
Болезнь Крона
Сифилис
Туберкулез

Злокачественные опухоли

Гепатоцеллюлярная карцинома
Почечно-клеточная карцинома
Лейомиосаркома
Лейкемия

Эндотелиотоксические субстанции

Цитостатики
Азатиоприн
Фитотоксины

Гормональные факторы

Оральные контрацептивы
Беременность

Иммунологические факторы

Болезнь Бехчета
Саркоидоз
Гиперэозинофилия

Другие этиологические факторы

Абдоминальная травма
Лапароскопическая холецистэктомия
Мембранозная обструкция

Криптогенные

Морфологические изменения.

При лапароскопии выявляют увеличенную печень с темно-бурой цианотичной поверхностью и закругленным краем. Видны застойные вены и коллатерали.

На фоне хронического течения формируется цирроз печени в 30–40% наблюдений. У большинства больных развивается асцит; в ряде случаев асцитическая жидкость с примесью крови.

Гистологическое исследование биоптатов печени характеризуется выраженным центролобулярным застоем, эктазией синусоидов, некрозами, тромбами в центральных венах, свежими и сформированными.

У больных с хронической формой синдрома Бадда-Киари происходит процесс узловой трансформации с формированием цирроза.

Патогенез обусловлен двумя видами гемодинамических изменений: повышением синусоидального давления крови и уменьшением синусоидального кровотока. Повышение давления в синусоидах вызывает увеличение печени, боли и асцит с включением нескольких механизмов.

Синусоидальное расширение и снижение скорости кровотока возникают преимущественно в центральной части печеночных долек. Вследствие этого увеличивается фильтрация интерстициальной жидкости, что приводит к прохождению этой жидкости через капсулу печени, на фоне повышенного печеночного лимфатического дренажа. Как правило, фильтрующаяся жидкость имеет высокое содержание белка, связанное с повышенной проницаемостью стенки синусоидов для белков, а также увеличением давления в воротной вене.

Клиническая картина. Синдром Бадда-Киари – редкое заболевание, оно является причиной 5% всех случаев портальной гипертензии. Частота значительно колеблется в разных странах и регионах в зависимости от этиологии. В Японии, в 1989 году по данным больничного анкетирования и вскрытий был установлен показатель заболеваемости 0,2 на миллион в год, а показатель распространенности составил 2,4 на миллион жителей [5]. Во Франции аналогичное обследование выявило показатель заболеваемости 0,4 на миллион в год [6]. Наибольшая заболеваемость отмечается в 3–4 десятилетиях жизни. Клинические проявления зависят от формы течения заболевания.

Острая форма начинается внезапно, с появления интенсивной боли в верхних отделах живота, преимущественно в эпигастрии и правом подреберье, и лихорадки, тошноты, рвоты. Часто отмечается желтуха, быстро развивается гепатомегалия, заметное повышение активности трансаминаз. Эта форма синдрома Бадда-Киари в случаях поражения паренхимы пе-

чени может проявляться острой печеночной недостаточностью, гепаторенальным синдромом.

При вовлечении в процесс нижней полой вены (вследствие ее сдавливания увеличенной хвостатой долей печени) наблюдаются отеки нижних конечностей, расширение подкожных вен в области живота и грудной клетки. Болезнь быстро прогрессирует, в течение нескольких дней развивается асцит, часто имеющий геморрагический характер. Иногда асцит может сочетаться с гидротораксом, не поддается лечению диуретическими средствами. В терминальной стадии бывает кровавая рвота.

Хроническая форма болезни наблюдается значительно чаще у 80–85% больных.

Клинические симптомы в большой степени зависят от скорости и степени развития обструктивного процесса. Боли в животе незначительные, гепатомегалия развивается постепенно. В большинстве случаев наблюдаются неспецифические симптомы – слабость, метеоризм. В течение длительного времени функциональные пробы печени не изменены. Варикозно расширенные вены пищевода являются результатом постсинусоидальной портальной гипертензии. Признаки нарушения коагуляции, которые могут быть как с гиперкоагулопатическим статусом, так и с геморрагическим диатезом, имеют значение для диагностики. Уровень сывороточного антитромбина III может быть повышен при хроническом течении заболевания с нарастанием фиброза.

В развернутой стадии печень заметно увеличивается, становится плотной, возможно формирование цирроза печени, в ряде случаев появляются спленомегалия, расширенные вены на передней брюшной стенке и груди. В терминальной стадии резко выражены симптомы

портальной гипертензии: неустойчиво накапливающийся асцит, требующий повторных пункций, кровотечения из расширенных вен пищевода, геморроидальных вен. В ряде случаев развивается синдром нижней полой вены. Исходом болезни является тяжелая печеночная недостаточность, заболевание может осложниться тромбозом мезентериальных сосудов.

Диагностика

Клиническая симптоматика и лабораторные тесты неспецифичны. При острой форме синдрома Бадда-Киари появление интенсивных болей в верхних отделах живота, гепатомегалии, быстрое развитие портальной гипертензии должно служить показанием для визуализации печени. Должным образом необходимо оценить нарушения коагуляции при хронической форме заболевания.

При УЗИ отмечается гепатомегалия с наличием гипозоногенных зон, печеночные вены или не видны, или выглядят как узкие полоски. Хвостатая доля увеличена и часто вызывает сужение нижней полой вены. Цветная ультразвуковая доплерография дополняет данные УЗИ печени; с ее помощью визуализируют печеночные вены, выявляют снижение скорости кровотока в них, а также оценивают проходимость нижней полой вены. Многофазная спиральная КТ с внутривенным контрастированием – чувствительный метод для анализа венозного кровотока и обнаружения любого нарушения притока и оттока. Флебография рекомендуется, если диагноз остается неясным после визуализации вен печени с помощью ультразвуковой доплерографии и КТ с контрастированием. Достоверную диагностику обеспечивают данные ангиографических исследований – нижней каваграфии и веногепатографии.

Пункционная биопсия пече-

ни в связи с риском кровотечений у больных, которые скорее всего получают антикоагулянтную и тромболитическую терапию, проводится только при отрицательных результатах методов неинвазивной визуализации, с ее помощью диагностируется редкая форма СБК с поражением мелких вен печени. Наиболее оптимальная методика – прицельная биопсия под контролем УЗИ или во время лапароскопии.

Таким образом, верификация диагноза синдрома Бадда-Киари производится на основании цветного доплеровского УЗИ, позволяющего визуализировать печеночные вены и определить проходимость нижней полой вены.

Нижняя каваграфия и веногепатография необходимы для получения достоверных диагностических критериев и выбора метода хирургического лечения.

В отдельных случаях прибегают при хронической форме к биопсии печени для оценки степени фиброза и выбора метода лечения.

Дифференциальная диагностика

Заболевание обычно дифференцируют от констриктивного перикардита, туберкулезного перитонита, цирроза печени, правожелудочковой сердечной недостаточности.

Следующее наблюдение служит примером хронической формы синдрома Бадда-Киари. Обращают внимание значительные дифференциально-диагностические трудности, возникшие в разграничении заболевания с циррозом печени, полицитемией.

Больная С., 21 год, поступила в больницу для обследования с предположительным диагнозом «цирроз печени». Два года назад 5-месячная беременность осложнилась нефропатией (отеки и артериальная гипертензия) и закончилась самопроизволь-

ным выкидышем. Отеки исчезли, АД нормализовалось, но оставались слабость, умеренная одышка в покое. В течение следующего года появились тяжесть в эпигастральной области, тошнота, образовался асцит; лечение диуретиками было неэффективным. В городской больнице заподозрили цирроз печени, но по результатам пункционной биопсии выявлена картина хронического гепатита, фиброза. Назначение преднизолона и диуретиков улучшения не принесло. Вскоре появилась ноющая боль в эпигастральной области и правом подреберье.

При поступлении отмечены исхудание, выраженный цианоз губ, систолический шум на верхушке сердца, тахикардия до 100 в 1 мин., расширенные подкожные вены брюшной стенки, пупочная грыжа, асцит. Печень выступала на 6 см из-под реберной дуги, умеренно плотная, край заострен. Селезенка выходит на 6 см из подреберья, умеренно плотная.

Эритроциты $6,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 173 г/л, лейкоциты $12 \times 10^9/л$, формула нормальная; СОЭ 4 мм/ч. При функциональном исследовании печени: билирубин 41,05 мкмоль/л (2,4 мг%), реакция прямая, общий белок 65 г/л, альбумины 45,2%, глобулины: α_1 6,4%, α_2 11,3%, β 12,6%, γ 24,5%. Рентгенологическое исследование увеличения сердца не выявило; расширения вен пищевода и желудка не обнаружено.

Таким образом, диагноз оставался неясным. Стойкий асцит при умеренном изменении функциональных проб печени, эритроцитоз не укладывались в картину цирроза печени.

Возникло предположе-

ние о полицитемии, синдроме Бадда-Киари и тромбозе селезеночной вены. Стерильная пункция позволила исключить полицитемию. При спленопортографии магистральные сосуды не изменены, внутривенные ветви портальной вены чуть деформированы, четко выраженной картины цирроза печени не наблюдается. Портальный кровоток в пределах нормы, внутриселезеночное давление 30 мм вод.ст.

Проведено ангиографическое исследование. При каваграфии обнаружена облитерация просвета нижней полых вен в области печеночного сегмента. На этом уровне, а также ниже впадения печеночных вен обнаружены венозные коллатерали (рис. 1), катетеризация печеночных вен не удалась. Больная оперирована; наложен спленоренальный анастомоз. Послеоперационный период осложнился печеночной комой, из которой больную вывести не удалось. При патологоанатомическом исследовании выявлены эндотромбоз печеночных вен с их облитерацией, а также облитерация участка нижней полых вен в месте впадения печеночных вен.

В приведенном наблюдении только специальное ангиографическое исследование позволило исключить предполагавшийся диагноз цирроза печени и получить достоверные критерии синдрома Бадда-Киари в терминальной стадии с тромбозом нижней полых вен.

Прогноз значительно улучшился за последние 40 лет. Выживаемость составляет более 80% в течение двух лет. При острой форме больные умирают, как правило, от печеночной комы



Рисунок 1. Каваграмма. Синдром Бадда-Киари. Облитерация просвета нижней полых вен в области внутривеночного сегмента

или тромбоза брыжеечных вен с разлитым перитонитом. В исключительных случаях, особенно после оперативного лечения, заболевание может протекать несколько лет, сопровождаясь рецидивами и ремиссиями, при этом формируется цирроз печени, выявляется отчетливая желтушность кожных покровов и слизистых оболочек и отклонения функциональных проб печени. Долгосрочный прогноз может быть поставлен под угрозу развитием гепатоцеллюлярной карциномы или трансформацией миелопролиферативного заболевания в лейкемию.

Лечение. Крайне мало сообщений о спонтанной ремиссии даже при частичном поражении печеночных вен при синдроме Бадда-Киари. Во всех случаях цель лечения – устранение застоя, тромбоза и асцита. Немедленное проведение гепаринизации дает положительный начальный эффект, но часто осложняется кровотечениями в брюшную полость, тромбоэмболией ветвей легочной артерии. Имеются сообщения об успешном применении тромболитической терапии, но ее долгосрочная эффективность пока не определена.

В обзоре [7] подчеркивается, что тромболитическая терапия эффективна при сравнительно недавних сроках образования тромбов

от часов до нескольких недель, а также когда тромбоз связан с ангиопластикой стенозов и местные вливания обеспечивают высокую концентрацию тромболитических лекарств. Высокий риск кровотечений при проведении тромболитической терапии у больных с острым тромбозом портальной вены заставляет соблюдать чрезвычайную осторожность при назначении ее при синдроме Бадда-Киари. Для уменьшения асцита назначают антагонисты альдостерона, диуретики.

Внутрисосудистые вмешательства производят для уменьшения портальной гипертензии и/или окклюзии печеночных вен неоперативным методом. Чрескожная баллонная ангиопластика успешно используется для восстановления проходимости печеночных вен и нижней полой вены при наличии мембранозных перепонок. Значимость ангиопластики определяется не только непосредственным лечебным эффектом, но и возможностью осуществления других хирургических методик. В отсутствие печеночной недостаточности показано наложение сосудистых анастомозов (портокавальный, спленоренальный), перитонео-венозное шунтирование. Резистентный асцит, олигурия служат показанием к лимфовенозному анастомозу. При стенозе нижней полой вены или ее мембранозном заращении используют чреспредсердную мембранотомию, расширение и протезирование стенозированных участков или обходное шунтирование полой вены с правым предсердием. Проведение трансъюгулярного портосистемного внутрипеченочного шунтирования определяется низким риском, а также тем, что оно позволяет пережить момент до планового хирургического вмешательства или трансплантации печени.

Трансплантация печени экстренно показана при остром течении синдрома Бадда-Киари,

при хроническом течении этот метод необходим больным с выраженной печеночной недостаточностью, циррозом печени или значительным фиброзом. По данным европейских исследований [8], выживаемость в течение 1 года составляет 76%; в течение 5 лет – 71%; уровень 10-летней выживаемости – 68%, т.е. несколько ниже, чем при других хронических заболеваниях печени.

Синдром синусоидальной обструкции, ранее называвшийся вено-окклюзионной болезнью, характеризуется обструкцией синусоидов, не связанной с тромбозом, которая может распространяться на центральные вены. Заболевание также известно, как «корешковая» форма синдрома Бадда-Киари или синдрома Стюарта-Брасса.

Вено-окклюзионная болезнь отличается от синдрома Бадда-Киари тем, что при последнем обструкция развивается в более крупных ветвях печеночных вен, т.е. нарушается общий венозный кровоток. В последние годы рекомендуется обозначение болезни как синдром синусоидальной обструкции, так как в основе лежит повреждение синусоидов, а поражение центральных вен необязательно для диагноза [2]. Действительно 45% больных с легкой или умеренной формой и 25% с тяжелой формой синдрома обструкции синусоидов на вскрытии не имеют окклюзии печеночных венул [9].

Этиология. Токсические субстанции – пирролизидиновые алкалоиды вызывают прямое повреждение синусоидов с последующей их обструкцией. Пирролизидиновые алкалоиды содержатся в *Heliotropium lasiocarpum*, *Grotalaria*, *Senecio*, *Cynoglossum*. Употребление этих растений вместе со злаками или в лекарственных чаях приводит к развитию вено-окклюзионной болезни.

Первые описания появились у населения Южной Африки в 1918 г., кроме того, заболевание

имело место в Японии, на Ямайке, реже в Австралии, Израиле, Египте, Афганистане, Иране, Индии, Аравии. В 1974 и 1978 гг. в Афганистане и Индии наблюдались массовые вспышки по типу эпидемий. На территории бывшего Советского Союза вено-окклюзионную болезнь наиболее часто вызывает алкалоид гелиотропа. Гелиотроп опушенноплодный произрастает в Узбекистане, Таджикистане, Казахстане, Кыргызстане, а также Армении, Азербайджане, на юго-востоке России, в Краснодарском крае. Токсический эффект связан с трансформацией алкалоидов этих растений в производные пиррола, которые токсичны для эндотелиальных клеток синусоидов и гепатоцитов.

Другие возможные причины вено-окклюзионной болезни:

- алкогольный гепатит;
- цитостатики;
- иммуносупрессанты;
- лучевая терапия в дозе более 30 гр;
- оральные контрацептивы;
- трансплантация костного мозга.

Гистологическая картина характеризуется повреждением эндотелия синусоидов с внесосудистым скоплением эритроцитов в пространстве Диссе, а также субэндотелиальным отеком и клеточной инфильтрацией. Через несколько дней возникают коллагеновые волокна и субэндотелиальный склероз синусоидов и в ряде случаев терминальных печеночных венул, обязательно приводя к их окклюзии. Фиброз стенок синусоидов и тромбоз мельчайших печеночных венул вызывает выраженный застой в синусоидах. Происходят центроlobулярный некроз и атрофия гепатоцитов.

При хроническом течении развивается микронодулярный цирроз печени.

Клиническая картина сходна с хронической формой синдрома Бадда-Киари [10]. Около 10% больных имеют длительное

бессимптомное течение заболевания. Отмечается боль в подложечной области и правом подреберье, чаще тупая, реже приступообразная. Усилению боли способствуют физическая работа, ходьба, езда. Одновременно появляются тошнота, рвота пищей с примесью слизи, в отдельных случаях наблюдается кровавая рвота. Указания в анамнезе на появление диспепсических расстройств после употребления горького хлеба имеет большое значение для диагностики. Температура тела часто повышена до субфебрильных и фебрильных цифр. Наблюдается резкая слабость, больной худеет. Основным признаком вено-окклюзионной болезни – гепатомегалия с нарушением функции печени. Асцит при этом заболевании признак очень частый, но не обязательный. Предасцитический период длится от 2 нед. до месяца. Асцит обычно массивный, без периферических отеков. Появляется иктеричность склер,

иногда желтуха. Больной может умереть при явлениях печеночно-клеточной недостаточности, возможно формирование цирроза печени с постсинусоидальной портальной гипертензией.

Описаны редкие случаи спонтанного выздоровления при отравлении пирролизиданом, если токсический агент исключается.

Острая форма развивается чаще всего вслед за трансплантацией костного мозга и характеризуется болезненной гепатомегалией и прогрессирующим гепаторенальным синдромом, сердечной недостаточностью, геморрагическим синдромом. В этих случаях отмечается высокая летальность – до 40% случаев.

Предикторами неблагоприятного исхода синдрома обструкции синусоидов является высокий уровень активности АлАТ, полиорганная недостаточность. Системная воспалительная реакция с лихорадкой во время цитотоксической терапии представляет независимый

прогностический фактор тяжелого течения болезни.

Диагностика. УЗИ, КТ никакой конкретной информации для диагностики не дают. При умеренной и тяжелой форме требуется биопсия печени.

Профилактика состоит в выявлении факторов риска до проведения трансплантации костного мозга, ими являются ранее перенесенный вирусный, алкогольный, лекарственный гепатит; лихорадка во время проведения цитостатической терапии. В этих случаях применяют менее интенсивные схемы без циклофосфана, более низкие дозы общего облучения (менее 12 Гр).

Лечение острой формы вено-окклюзионной болезни состоит в проведении поддерживающей терапии. При хронических формах с развитием портальной гипертензии возможно проведение портосистемного шунтирования. На поздних стадиях болезни показана трансплантация печени. ■

Список литературы

1. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J Hepatol. – 2005. – 43. – P. 167–176.
2. DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver // Hepatology. – 2009. – 49. – P. 1729–1764.
3. Murad S.D. et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome // Ann Intern Med. – 2009. – 151. – P. 167–175.
4. Kuntz E., Kuntz H.-D. // Hepatology. Principles and Practice. – Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2002. – 825 p.
5. Okuda H. et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan // J Hepatol. – 1995. – 22. – P. 1–9.
6. Valla D.C. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome // Gut. – 2008. – 57. – P. 1469–1478.
7. Sharma S. et al. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature // J Hepatol. – 2004. – 40. – P. 172–180.
8. Mentha G. et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres // J Hepatol. – 2006. – 44. – P. 520–528.
9. Shulman H.M. et al. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms // Hepatology. – 1994. – 19. – P. 1171–1181.
10. Подымова С.Д. Болезни печени. 4-е издание. Руководство для врачей. – М.: Медицина. – 2005. – 767 с.

Использование ингибиторов протонной помпы у детей



П.Л. Щербаков¹, М.Ю. Щербакова²

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства, г. Москва

² ООО «Биоинтер», г. Москва

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), или блокаторы H^+/K^+ -АТФазы, относятся к антисекреторным лекарственным препаратам и применяются при кислотозависимых заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода. Результатами ряда исследований подтверждена эффективность ИПП омепразола (Омега*) у детей в возрасте старше четырех лет, страдающих язвой двенадцатиперстной кишки, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, новорожденные, кислотозависимые состояния, омепразол.

P.L. Shcherbakov¹, M.Yu. Shcherbakova²

¹ Federal Research and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

² LLC Biointer, Moscow

Use of proton pump inhibitors in children

Proton pump inhibitors (PPI), or H^+/K^+ -ATPase inhibitors, belong to anti-secretory medicinal agents, which are used during acid-related diseases of the stomach, duodenum and esophagus. Results obtained in several studies confirmed efficacy of PPI omeprazole (Omez) in children older than four years suffering from duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: proton pump inhibitors, neonates, acid-related conditions, omeprazole.

Последние три года в клинической практике значительно возросла частота назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) не только взрослым, но и детям. Как показал анализ баз данных министерств здравоохранения стран из четырех географических зон (12,9 млн. взрослых и 1 млн. 300 тыс. детей в возрасте до 12 месяцев), количество выписанных в 2004 г. рецептов на приобретение ИПП увеличилось в 7,5 раза по сравнению с 1999 г. [1]. Популярность ИПП обусловлена тем, что эти препараты ингибируют последнюю стадию секреции соляной кислоты внутри париетальной клетки независимо от стимула и в большинстве случаев для эффективного подавления кислотообразования могут использоваться всего один раз в сутки.

Фармакодинамика и фармакокинетика ИПП связаны с физиологией и структурой фермента, отвечающего за секрецию соляной кислоты в париетальных клетках, – H^+/K^+ -аденозин-трифосфатазы (H^+/K^+ -АТФаза). H^+/K^+ -АТФаза транспортирует ион водорода из цитоплазмы париетальной клетки в полость желудка через апикальную мембрану в обмен на ион калия, который она переносит внутрь клетки [2]. В спокойном состоянии H^+/K^+ -АТФаза, находящаяся в цитоплазме клеток, неактивна [3]. Активация секреции кислоты в желудке происходит под воздействием различных лигандов – ацетилхолина, гистамина или гастрина [3–5]. Секреция кислоты желудочного сока требует конформационных изменений в H^+/K^+ -АТФазе для

обмена H^+ на K^+ . После того как лиганды связываются с париетальной клеткой и активируют внутриклеточные вторичные мессенджеры, H^+/K^+ -АТФаза связывает аденозин магния 5'-трифосфат ($MgATP$), который обеспечивает энергией процесс раскрытия секреторных каналов в мембране париетальных клеток на верхушках микроворсинок [2, 6–8]. АТФаза связывается с молекулами гидроксония (H_3O^+) внутри самой клетки, в то время как K^+ – в ее просвете. После связывания K^+ $MgATP$ вращает фермент таким образом, что K^+ оказываются внутри клетки, а H_3O^+ – в просвете. Чтобы сбалансировать секрецию H^+ из париетальной клетки в просвет кишечника, из базолатеральной части клетки выделяется HCO_3^- .

H⁺/K⁺-АТФаза должна быть активирована в области микроворсинок. ИПП связывают ее и вызывают инактивацию либо блокируют H⁺/K⁺-АТФазу [5–7, 9, 10]. АТФаза содержит 28 молекул цистеина (CYS) (цитозоли), десять из которых доступны для связывания активированными ИПП [5, 11]. Цитозоли расположены в пределах участков транспортирующих протонов внутри клетки (CYS321, 813 и 822) или со стороны просвета (CYS892) [5, 12]. Активные молекулы ИПП связываются с молекулами цистеинов (цитозолями) АТФазы с образованием дисульфидных связей, вызывая их блокировку. ИПП связываются с несколькими цитозолями протонного насоса. Скорость блокирования образования кислоты зависит от количества заблокированных цитозолей в протонных помпах париетальной клетки [3, 5]. Все ИПП связываются с поверхностно-расположенной цитозолью CYS813. Правда, она доступна не только ИПП, но и их антагонистам – восстановителям, таким как глутатион и дитиотреитол, которые могут высвободить ИПП и реактивировать протонную помпу [12]. CYS822 расположена глубоко в шестом трансмембранном сегменте АТФазы и способна реагировать с теми ИПП, которые активируются медленнее, например, пантопразолом и тенатопразолом. CYS822 относительно недоступна для восстановителей. Дисульфидные связи, создаваемые ИПП, постоянно инактивируют протонный насос [12].

Важную роль в активации и метаболизме различных лекарственных препаратов играют цитохромы CYP3A4 и CYP3A5 [13–16].

Изменчивость в конститутивной экспрессии ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП, определяет фармакогеномику и может влиять на стереоспецифичность их метаболизма, что было продемонстрировано на примере омепразола [17] и лансопразола [18]. Кроме того, из-за преобладания CYP3A и CYP2C19 в печени может значительно удлиняться время активации препарата в случае печеночной недостаточности. Как следствие, по-

вышается системное воздействие (увеличение площади под фармакокинетической кривой) [19].

При выборе ИПП для лечения детей с кислотозависимыми состояниями в первую очередь обращают внимание на различия в биотрансформации ИПП, связанные с полиморфизмом химической формулы и способностью метаболизировать ферменты онтогенеза и сопутствующих патологий. Подробный обзор фармакокинетики ИПП у подростков и детей старшего возраста был опубликован до 2005 г. [3]. Анализ результатов более поздних исследований позволил обобщить данные о фармакокинетике ИПП, полученные на основании клинических исследований с участием новорожденных [20–22], детей младшего возраста (до двух лет) [23–26] и детей в возрасте от года до 16 лет [26–34]. Как показали результаты, фармакокинетика доступных ИПП не зависит от дозы или концентрации. Как уже отмечалось, любые различия в фармакокинетике ИПП – следствие онтогенетического воздействия на активность ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП [35]. Полученные данные свидетельствуют о низкой активности ферментов организма ребенка, в частности CYP2C19, в первые месяцы жизни [36]. Кроме того, подтверждены ранее обобщенные результаты эффективности омепразола и лансопразола у новорожденных [3]. В ходе исследований имела место тенденция к увеличению клиренса ряда ИПП (омепразола и лансопразола) с уменьшением возраста (в первые месяцы жизни) и отсутствием корреляции между возрастом и фармакокинетическими параметрами ИПП у детей более старшего возраста [3].

Особенности онтогенеза и активности цитохрома CYP2C19 необходимо учитывать, основываясь на метаболической активности ферментов, для выбора вида и дозы ИПП у новорожденных и младенцев в возрасте до двух месяцев.

До недавнего времени считалось, что у новорожденных и детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, соля-

ная кислота не вырабатывается или вырабатывается в незначительном количестве. Дело в том, что материнское молоко в силу химических свойств самостоятельно створаживается под воздействием амилазы и других ферментов. Между тем, как показали результаты исследований, желудочные железы недоношенных, рожденных на 24-й неделе гестации, способны вырабатывать достаточное количество кислоты для поддержания базальной кислотности желудка на уровне pH<4. Однако относительный объем секретируемой кислоты достигает уровня взрослых только через пять-шесть месяцев после рождения [37].

На первый взгляд может показаться, что для небольшого количества париетальных клеток требуется меньшая доза ИПП для ингибирования продукции соляной кислоты. Однако это не так. При сравнении доз ИПП в отношении ингибирования секреции кислоты (мэкв/ч.) оказалось, что назначаемые младенцам дозы в 7–9 раз превышают дозы, которые обычно применяются у взрослых. Это лишний раз подтверждает, что фармакодинамика различных ИПП, используемых при лечении новорожденных и детей первых месяцев жизни, требует дальнейшего изучения.

Омез®* (омепразол) применяется при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей в возрасте старше четырех лет, а также при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте старше двух лет

Из-за существовавших ранее ограничений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов у новорожденных (доношенных и недоношенных) фармакодинамика ИПП, предназначенных для таких пациентов, подробно не изучалась. Последние исследования ИПП были инициированы благодаря появлению Акта о лучших лекарственных препаратах для детей (Best Pharmaceuticals for Children Act), который при наличии

завершенных клинических исследований предусматривает расширение использования препаратов, рекомендованных FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) [38–41].

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании T.I. Omari и соавт. оценивали эффективность омепразола 0,7 мг/кг один раз в сутки в течение десяти дней у новорожденных (родоразрешение на 34–40-й неделе) [42]. По результатам исследования, уровень pH пищевода и желудка имел тенденцию к увеличению уже после первой недели лечения. Продолжительность периода с уровнем pH желудка менее 4 была обратно пропорциональна концентрации омепразола в плазме, измеренной через два часа после введения дозы. В то же время пищеводные рефлюксы зарегистрированы в четырех случаях.

Многие клинические исследования эффективности ИПП у детей начали проводить только в ответ на письменные запросы FDA [43–45]. Некоторые исследования были подвергнуты критике из-за риска развития гипергастринемии. В частности, речь идет об исследованиях с участием детей, в ходе которых «обкатывали» период лечения с его

последующим прекращением. Прекращение приема ИПП могло спровоцировать сильное раздражение желудка и активацию секреции желудочного сока. Кроме того, вопрос об эффективности ИПП у новорожденных остается спорным прежде всего из-за неопределенности в оценке рефлюкса и связанных с ним нарушений, таких как эзофагит, ларингит, аспирации. При подозрении на эзофагит у новорожденных эндоскопия с биопсией обычно не выполняется. Поэтому эффективность ИПП оценивается по динамике клинических проявлений.

Первоначально в письменных запросах FDA на изучение эффективности ИПП у новорожденных синдром обструктивного апноэ рассматривался как показатель симптоматического рефлюкса [38–41]. К сожалению, зондовые измерения pH в сочетании с апноэ показали низкую временную корреляцию между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и одышкой [46–48]. Результаты изучения скорости апноэ до и во время лечения ИПП не выявили уменьшение одышки [49]. Позднее данное исследование было исключено из требований FDA у новорожденных, что позволило претендовать на использование ИПП в детской практике [50–53]. ИПП эффективны в лечении кислотозависимых забо-

леваний, в том числе ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Подтверждение тому – данные ряда исследований с участием детей в возрасте старше одного года.

Продолжительное ингибирование протонного насоса вызывает озабоченность среди гастроэнтерологов и регуляторов FDA. Длительное ингибирование секреции кислоты чревато изменениями в энтерохромаффинных клетках, дефицитом витамина B₁₂, развитием гипомагнемии, гипергастринемии, гиперплазии, карциноидных образований, некротического энтероколита, остеопороза, атрофического гастрита, а также ростом распространенности инфекций [54]. Эти проблемы изучались во взрослой популяции, но педиатрические исследования ограничены.

V. Tolia и K. Boyer [54] опубликовали результаты лечения кислотозависимых заболеваний ИПП в течение 32–47 месяцев у 133 детей в возрасте от 0,1 до 17,6 года. В большинстве случаев имел место двукратный режим приема препаратов. Согласно результатам, гиперплазия париетальных клеток отмечалась у 0–16% пациентов в течение периода наблюдения. Интересно, что при гистологическом исследовании нормальное состояние слизистой оболочки желудка регистрирова-



лось значительно чаще, если период лечения превышал 48 месяцев или пациенты принимали более высокие дозы препаратов. Уровень гастрин при этом превышал 90 пг/мл у 73% детей, но уровень витамина B₁₂ сохранялся в норме. Наилучшие показатели у детей до одного года отмечались при использовании омепразола и эзомепразола [1].

В последнее время на первый план выходят фармакоэкономические

аспекты использования лекарственных препаратов. Не секрет, что стоимость оригинальных препаратов до окончания срока действия патента высока. Не все больные в состоянии приобрести дорогой оригинальный препарат. Учитывая высокую эффективность омепразола у детей первых месяцев жизни, следует обратить внимание на препарат Омез* (компания «Д-р Редис»), выпуска-

емый по рецептуре оригинального производителя и обладающий несомненными преимуществами в фармакоэкономическом плане. В инструкции по медицинскому применению препарата Омез* содержатся показания для его назначения в педиатрической практике. Кроме того, Омез* включен в Оранжевую книгу FDA, что дополнительно подтверждает его эффективность и безопасность. ■

Список литературы

1. Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 45. – №4. – P. 421–427.
2. Heitzmann D., Warth R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion // *Physiology (Bethesda)*. – 2007. – Vol. 22. – P. 335–341.
3. Litalien C., Theoret Y., Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children // *Clin. Pharmacokinet.* – 2005. – Vol. 44. – №5. – P. 441–466.
4. Gibbons T.E., Gold B.D. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review // *Paediatr. Drugs*. – 2003. – Vol. 5. – №1. – P. 25–40.
5. Roche V.F. The chemically elegant proton pump inhibitors // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2006. – Vol. 70. – №5. – P. 101.
6. Shin J.M., Munson K., Vagin O., Sachs G. The gastric H⁺K⁺ATPase: structure, function, and inhibition // *Pflugers Arch.* – 2009. – Vol. 457. – №3. – P. 609–622.
7. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. The gastric H, K-ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – Suppl. 2. – P. S226–S242.
8. Schubert M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 25. – №6. – P. 529–536.
9. Kaplan J.H. Biochemistry of Na, K-ATPase // *Annu. Rev. Biochem.* – 2002. – Vol. 71. – P. 511–535.
10. Sachs G., Shin J.M., Besancon M. et al. Topology and sites in the H, K-ATPase // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1992. – Vol. 671. – P. 204–216.
11. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – №36. – P. 22438–22446.
12. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – Suppl. 2. – P. 2–8.
13. Li Y., Zhang W., Guo D. et al. Pharmacokinetics of the new proton pump inhibitor ilaprazole in Chinese healthy subjects in relation to CYP3A5 and CYP2C19 genotypes // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 391. – №1–2. – P. 60–67.
14. Perera M.A. The missing linkage: what pharmacogenetic associations are left to find in CYP3A? // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2010. – Vol. 6. – №1. – P. 17–28.
15. Hagymasi K., Mullner K., Herszenyi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12. – №6. – P. 873–888.
16. Hosohata K., Masuda S., Katsura T. et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients // *Drug Metab. Dispos.* – 2009. – Vol. 37. – №4. – P. 821–826.
17. Abelo A., Andersson T.B., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Dispos.* – 2000. – Vol. 28. – №8. – P. 966–972.
18. Kim K.A., Kim M.J., Park J.Y. et al. Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Dispos.* – 2003. – Vol. 31. – №10. – P. 1227–1234.
19. Stedman C.A., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – №8. – P. 963–978.
20. Omari T., Lundborg P., Sandstrom M. et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – №2. – P. 222–228.
21. Zhang W., Kulkulka M., Witt G. et al. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants // *Paediatr. Drugs*. – 2008. – Vol. 10. – №4. – P. 265–274.
22. Ward R.M., Tammara B., Sullivan S.E. et al. Singledose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastro-esophageal reflux disease (GERD) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66. – №6. – P. 555–561.
23. Faure C., Michaud L., Shaghghi E.X. et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2001. – Vol. 33. – №2. – P. 144–148.
24. Omari T., Davidson G., Bondarov P. et al. Pharmacokinetics and acid-suppressive effects of esomeprazole in infants 1–24 months old with symptoms of gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 45. – №5. – P. 530–537.

25. Heyman M.B., Zhang W., Huang B. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children 13 to 24 months old with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 44. – №1. – P. 35–40.
26. Tammara B.X., Sullivan J.E., Adcock K.G. et al. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through <6 years with gastro-esophageal reflux disease // *Clin. Pharmacokinet.* – 2011. – Vol. 50. – №8. – P. 541–550.
27. Kearns G.L., Andersson T., James L.P. et al. Omeprazole disposition in children following single-dose administration // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43. – №8. – P. 840–848.
28. Andersson T., Hassall E., Lundborg P. et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – №11. – P. 3101–3106.
29. Li J., Zhao J., Hamer-Maansson J.E. et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study // *Clin. Ther.* – 2006. – Vol. 28. – №3. – P. 419–427.
30. Faure C., Michaud L., Shaghghi E.K. et al. Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – №9. – P. 1397–1402.
31. Kearns G.L., Blumer J., Schexnayder S. et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents // *J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 48. – №11. – P. 1356–1365.
32. Ward R.M., Kearns G.L., Tammara B. et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 51. – №6. – P. 876–887.
33. Zannikos P.N., Doose D.R., Leitz G.J. et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole in children 1 to 11 years old with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52. – №6. – P. 691–701.
34. James L., Walson P., Lomax K. et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole sodium in subjects aged 12 to 16 years with gastroesophageal reflux disease: an open-label, single- and multiple-dose study // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – №9. – P. 2082–2092.
35. Knebel W., Tammara B., Udata C. et al. Population pharmacokinetic modeling of pantoprazole in pediatric patients from birth to 16 years // *J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 51. – №3. – P. 333–345.
36. Koukouritaki S.B., Manro J.R., Marsh S.A. et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 308. – №3. – P. 965–974.
37. Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2003. – Vol. 37. – Suppl. 1. – P. S12–S16.
38. Raczkowski V. Amendment №1 for lansoprazole pediatric Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073483.pdf.
39. Raczkowski V. Written Request for esomeprazole sodium. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150948.pdf.
40. Raczkowski V. Written request for pantoprazole sodium. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001.
41. Raczkowski V. Written request for lansoprazole. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 1999 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073475.pdf.
42. Omari T.I., Haslam R.R., Lundborg P., Davidson G.P. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 44. – №1. – P. 41–44.
43. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 // frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f-publ085.110.pdf.
44. Best Pharmaceuticals for Children Act of 2002.
45. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 // www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendments/totheFDCA/FDAMA/Full-TextofFDAMAlaw/default.htm.
46. Slocum C., Arko M., Di Fiore J. et al. Apnea, bradycardia and desaturation in preterm infants before and after feeding // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29. – №3. – P. 209–212.
47. Poets C.F. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113. – №2. – P. e128–e132.
48. Peter C.S., Sprodowski N., Bohnhorst B. et al. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 109. – №1. – P. 8–11.
49. Kimball A.L., Carlton D.P. Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138. – №3. – P. 355–360.
50. Beitz J. Protonix Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2007 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121776.pdf.
51. Beitz J. Protonix Amended Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2006 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121774.pdf.
52. Beitz J. Lansoprazole Written Request-Amendment #4. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2005 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073521.pdf.
53. Beitz J. Esomeprazole Written Request Amendment №3. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2005 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150950.pdf.
54. Tolia V., Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – №2. – P. 385–393.

Лечение алкогольной болезни печени с использованием Эссенциале форте N



О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский
Кафедра терапии и гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра
Управления делами Президента РФ, г. Москва

В статье приводятся данные о результатах длительного лечения пациентов с алкогольной болезнью печени препаратом Эссенциале форте N. Показано, что при лечении таких больных целесообразно оценивать не только клинические проявления и биохимические показатели, но и ультразвуковые критерии (плотность паренхимы, «столб затухания»).

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, жировая дистрофия печени, эссенциальные фосфолипиды, Эссенциале форте N.*

O.N. Minushkin, L.V. Maslovskiy

The Association between Duration and Efficacy of Essentiale Forte N Therapy in Patients with Alcoholic Fatty Liver

The article deals with the study of long-term treatment of patients with alcoholic liver disease with Essentiale forte N. The study showed that in such patients we should assess not only clinical and biochemical parameters, but also ultrasound criteria (parenchyma density, attenuation column).

Keywords: alcoholic liver disease, fatty liver disease, essential phospholipids, Essentiale forte N.

Проблема алкогольных поражений печени остается актуальной, поэтому вопросы лекарственной терапии, выбора препарата, длительности его использования, критериев эффективности лечения продолжают привлекать интерес исследователей. Влияние алкоголя на обмен веществ в организме и состояние печени достаточно хорошо изучено. Известно, что при хронической алкогольной интоксикации увеличивается отношение $NADH/NAD^+$. Этот феномен приводит к увеличению синтеза глицерол-3-фосфата и этерификации жирных кислот с последующим повышением синтеза триглицеридов. Нарушается включение триглицеридов в состав липопротеидов очень низкой плотности, что приводит к их накоплению в печени. Кроме того, возрастает синтез жирных кислот в печени и уменьшается их окисление, активи-

руется захват жирных кислот из плазмы. Таким образом, длительное употребление алкоголя приводит к развитию жировой дистрофии печени. Другие эффекты этанола заключаются в повреждении мембран гепатоцитов, развитии аутоиммунных реакций на печеночные антигены, стимуляции коллагеногенеза в печени, токсическом действии недоокисленного метаболита алкоголя ацетальдегида.

К основным формам **алкогольной болезни печени** (АБП) относятся жировая дистрофия печени (наиболее частая форма), алкогольный гепатит (стеатогепатит), цирроз. Наибольший лечебный эффект наблюдается при отказе от алкоголя. Часто используемыми средствами в комплексной терапии пациентов с АБП являются эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте N), которые оказывают влияние

на мембраны гепатоцита. Их эффект связывают с восстановлением целостности мембран гепатоцитов, повышением активности мембран за счет восстановления метаболизма ненасыщенных жирных кислот, активацией мембранных ферментов (фосфатидил-метилтрансферазы, цитохромоксидазы, аденилатциклазы), восстановлением липидно-протеиновых взаимодействий, антиоксидантным действием, защитой митохондрий и микросомальных ферментов от повреждения, замедлением синтеза коллагена за счет повышения активности коллагеназы, торможением трансформации клеток Ито в коллагенпродуцирующие клетки (антифибротический эффект), уменьшением активности цитохрома P4502E1, что способствует обратному развитию жировой дистрофии. Вопрос о длительности лечения алкогольных поражений

печени эссенциальными фосфолипидами остается открытым. Как правило, продолжительность терапии составляет 1–2 мес., однако средний курс лечения не имеет достаточно четких обоснований. Наиболее частым критерием оценки терапии являются биохимические тесты, которые нормализуются довольно быстро – в течение 1–1,5 мес. Традиционно используемые ультразвуковые параметры (эхогенность, размеры печени) существенно не изменяются. Динамическое морфологическое исследование обычно не проводится. В то же время существует мнение, что подобную терапию можно проводить в течение нескольких месяцев или даже лет.

Ранее нами были проведены исследования по оценке эффективности и безопасности гепатопротекторов, в том числе препарата Эссенциале форте Н, в лечении пациентов с заболеваниями печени [1–4]. Нами накоплен большой клинический опыт использования гепатопротекторов и при АБП. В настоящей публикации мы приводим результаты исследования, проведенного нами с целью оценки эффективности и безопасности препарата Эссенциале форте Н в лечении АБП при пролонгированном (до 24 нед.) курсе терапии. Ежедневная пероральная доза препарата составила 2 капсулы 3 раза в день до еды.

Мы изучали влияние Эссенци-

але форте Н на клинические проявления заболевания (астения, диспепсический синдром, болевой синдром), биохимические показатели и динамику жировой инфильтрации печени по данным **ультразвукового исследования** (УЗИ) к 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделе терапии. Степень жировой инфильтрации печени определялась с помощью такого показателя, как «компенсационная мощность эхосигналов», который характеризует акустическое сопротивление паренхимы печени, объективизируя изменение плотности при фиброзе, и является постоянной величиной.

Лечение проводилось пациентам с подтвержденной алкогольной жировой болезнью печени с гепатомегалией и признаками жировой инфильтрации печени по данным УЗИ. Степень активности процесса и стадия поражения печени специально не оценивались.

Субъективное состояние пациентов оценивали по наличию слабости, утомляемости, боли и ощущения тяжести в верхней половине живота, метеоризма, тошноты, снижения аппетита, потери массы тела. Оценка симптомов проводилась по следующей шкале: отсутствует (–), выражен слабо (+), выражен умеренно (++) , выражен значительно (+++). Объективный статус оценивали по следующим параметрам: динамике уровней **аланинаминотрансфера-**

зы (АЛТ), **аспартатаминотрансферазы** (АСТ), щелочной фосфатазы, **γ-глутамилтранспептидазы** (ГГТП); динамике размеров печени и степени стеатоза печени. В исследовании приняли участие 100 пациентов (80 мужчин и 20 женщин в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст $47,9 \pm 6,5$ года)), которые получали по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 24 нед. Длительность злоупотребления алкоголем колебалась от 4 до 27 лет, количество алкоголя в неделю составляло от 200 до 500 мл. Вирусное поражение исключали путем определения маркеров гепатита В и С.

Больные были разделены на две группы: 1-я группа – 70 больных АБП с алкогольной жировой дистрофией; 2-я группа – 30 больных АБП с алкогольным стеатогепатитом.

Заключение о наличии стеатогепатита делалось на основании повышения уровней АСТ, АЛТ, ГГТП в 2–3 раза. Эти показатели оценивали исходно, на 4-й, 8-й и 12-й неделе лечения, а также при УЗИ с определением «столба затухания», которое проводилось исходно, на 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 24-й неделе лечения. Ультразвуковой прием, с помощью которого устанавливали степень жировой дистрофии (инфильтрации), заключался в том, что исходно определяли оптимальный срез печени, затем ручкой «for

Таблица. Динамика клинических симптомов у пациентов 1-й группы

Жалобы	До лечения		4-я неделя		8-я неделя	
	количество больных, абс.	выраженность симптомов	количество больных, абс.	выраженность симптомов	количество больных, абс.	выраженность симптомов
Общее самочувствие (слабость, утомляемость)	12	+++	25	+	6	+
	18	++				
	22	+				
Боль и ощущение тяжести в верхней половине живота	20	++	14	+	7	+
	12	+				
Метеоризм	6	++	8	+	6	+
	11	+				
Снижение аппетита	12	++	7	+	–	–
	6	+				
Тошнота	14	+	10	+	–	–
Потеря массы тела	21	+++	6	+	2	+
	4	++				
	6	+				



2 капсулы во время еды 3 раза в день

Эссенциале® форте Н

ЗАЩИЩАЕТ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов, 300,0 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Устранение отсутствия аппетита, ощущения тяжести в правом подреберье в результате токсического повреждения печени, несбалансированного питания, при острых и хронических гепатитах, алкогольной болезни печени, лекарственного поражения печени и жировой дистрофии печени.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Эссенциале® форте Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг). Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов). Суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов). Эссенциале форте Н нужно принимать, не разжевывая, вместе с пищей, заливая достаточным количеством воды (например, стаканом воды). Продолжительность приема не менее 3-х месяцев.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Иногда: боли в желудке, легкое послабление стула.

Редко: диарея.

Очень редко: аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы.

Частота неизвестна: зуд.

Прием Эссенциале форте Н должен быть прекращен в случае возникновения вышеперечисленных побочных эффектов, особенно, в случае повышенной чувствительности. Пациент должен обратиться к врачу, который оценит серьезность симптома и примет адекватные меры для его устранения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Больные с известной гиперчувствительностью к соя-содержащим препаратам и/или другим компонентам препарата. Не рекомендуется принимать детям до 12 лет, беременным и кормящим.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:

Без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

SANOFI

www.sanofi.kz – www.sanofi.com

PK-ЛС-5-№016211 от 27.03.2015 г.

Действителен до 27.03.2020

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б»

Тел.: +7 (727) 244 50 96 – Факс: +7 (727) 258 25 96

gain» выключали усиление сигнала по глубине, при этом на экране монитора отображалась паренхима печени в условиях естественного затухания ультразвуковой энергии при прохождении ультразвукового луча в глубину органа. Считается, что в условиях жировой дистрофии печени, это затухание связано с «феноменом рассеивания» (который формируется за счет попадания луча на жировую клетку под разным углом). Соответственно, можно измерить «столб затухания» (в мм) и по его динамике в разные отрезки времени судить о динамике жировой дистрофии (как по нарастанию, так и по уменьшению) [5].

Оценивали также клиническую картину – исходно и в динамике наблюдения.

Результаты

В 1-й группе у половины пациентов АБП протекала бессимптомно (таблица). У части пациентов самочувствие было привычным, часть больных чувствовали себя хуже при воздержании от приема алкоголя. У некоторых больных определенное влияние на самочувствие оказывали хронический гастрит, хронический панкреатит и колит, являющиеся следствием системного воздействия алкоголя. Это становится особенно заметно, когда увеличивается срок воздержания от приема алкоголя. Важно отметить, что весь комплекс клинических проявлений, скорее всего, связан с алкогольной интоксикацией. К 8-й неделе наблюдения клиническая симптоматика сохранялась у некоторых больных в слабовыраженных формах. В течение всего исследования практически не наблюдалось побочных действий препарата, что свидетельствует о его достаточно высокой безопасности.

Во 2-й группе имелась положительная динамика биохимических показателей и показателя УЗИ

«столб затухания». Так, динамика АСТ, фермента, определению и доминированию активности которого, как известно, придается особое значение при алкогольной жировой болезни печени [6], была следующей: исходно уровень АСТ составлял $80,7 \pm 3,5$ ЕД/л, к 4-й неделе он составил $50,6 \pm 3,1$ ЕД/л, к 8-й неделе – $37,3 \pm 2,2$ ЕД/л, т. е. отмечалась его нормализация, а к 12-й неделе уровень АСТ стабилизировался ($31,7 \pm 3,6$ ЕД/л) и оставался без изменений до конца периода наблюдения.

При оценке эффективности лечения пациентов препаратом Эссенциале форте Н была выявлена отчетливая динамика показателя УЗИ «столб затухания». Исходно он составлял $63,6 \pm 5,4$ мм, через 4 нед. – $37,4 \pm 4,9$ мм, через 8 нед. – $25,2 \pm 6,2$ мм, через 12 нед. – $18,6 \pm 4,3$ мм, через 24 нед. показатель стабилизировался ($12,8 \pm 6,5$ мм) и сохранялся на этом уровне в течение 6 мес., что позволило нам отнести этот параметр к разряду не только объективных, но и достаточно чувствительных критериев, на которые можно опираться при определении продолжительности лечения.

Заключение

Эссенциальные фосфолипиды используются в клинической практике не один десяток лет. Эффективность их применения при разной патологии печени подтверждена в многочисленных исследованиях различных уровней доказательности, в том числе уровней А и В. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности эссенциальных фосфолипидов при АБП, проведенном M.Z. Panos et al., наблюдалось достоверное улучшение биохимических показателей и увеличение выживаемости в течение 2 лет при остром алкогольном гепатите (доза

фосфолипидов составляла 6000 мг/сут.) [7]. Наиболее крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено в США, в него вошли 789 пациентов, которые употребляли в среднем 224 г/сут. этанола в течение 19 лет. По данным биопсии было установлено наличие перивенулярного или септального фиброза либо неполного цирроза печени. Фосфолипиды использовали в дозе 4500 мг/сут. в течение 2 лет. В ходе исследования потребление алкоголя сократилось в обеих группах примерно до 35 г/сут., поэтому дальнейшего прогрессирования фиброза не отмечалось.

Асцит, важное вторичное клиническое проявление при заболеваниях печени, при последующем наблюдении пациентов, получавших эссенциальные фосфолипиды, встречался реже [8]. Наблюдается также увеличение числа исследований (в основном открытых) по оценке воздействия эссенциальных фосфолипидов на неалкогольную жировую болезнь печени [9, 10].

Применение Эссенциале форте Н у больных жировым гепатозом алкогольной этиологии в настоящем исследовании оказалось эффективным и безопасным. Клинические проявления и биохимические тесты у больных алкогольным стеатогепатитом нормализуются к 8-й неделе лечения, но это не является показанием к отмене лечения, так как ультразвуковые критерии (плотность паренхимы, «столб затухания») сохраняют динамику до 6 мес. терапии. Наиболее чувствительным параметром является «столб затухания», определяемый при отключенном усилении исходного сигнала. ■

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

Статья впервые опубликована в журнале «Лечебное дело», №3, 2015 г., стр. 82–85.

Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-авентис Казахстан» или данного издания. Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санофи-авентис Казахстан» не несет ответственность за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

Clinical features and treatment of patients with esophageal cancer and a history of gastrectomy: a multicenter, questionnaire survey in Kyushu, Japan

H. Okumura¹, N. Mori², T. Tanaka², M. Morita³, Y. Toh³, H. Saeki⁴, Y. Maehara⁴, K. Nakamura⁵, H. Honda⁵, N. Yoshida⁶, H. Baba⁶, S. Natsugoe¹

¹ Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University, Kagoshima

² Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

³ Department of Gastroenterological Surgery, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

⁴ Departments of Surgery and Science

⁵ Clinical Radiology, Kyushu University, Fukuoka

⁶ Department of Gastroenterological Surgery, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

It is still controversial whether patients with a history of gastrectomy have high risk of esophageal carcinogenesis. On the other hand, the treatment strategy for esophageal cancer patients after gastrectomy is complicated. The association between histories of gastrectomy and esophageal carcinogenesis was retrospectively analyzed, and the treatment of esophageal cancer patients after gastrectomy was evaluated based on questionnaire data collected from multiple centers in Kyushu, Japan. The initial subject population comprised 205 esophageal cancer patients after gastrectomy. Among them, 108 patients underwent curative surgical treatment, and 70 patients underwent chemoradiation therapy (CRT). The time between gastrectomy and esophageal cancer development was longer in peptic ulcer patients (28,3 years) than in gastric cancer patients (9,6 years). There were no differences in the location of esophageal cancer according to the gastrectomy reconstruction method. There were no significant differences in the clinical background characteristics between patients with and without a history of gastrectomy. Among the 108 patients in the surgery group, the 5-year overall survival rates for stages I (n=30), II (n=18), and III (n=60) were 68,2%, 62,9%, and 32,1%, respectively. In the CRT group, the 5-year overall survival rate of stage I (n=29) was 82,6%, but there were no 5-year survivors in other stages. The 5-year overall survival rate of patients with CR (n=33) or salvage surgery (n=10) was 61,2% or 36%, respectively. For the treatment of gastrectomized esophageal cancer patients, surgery or CRT is recommended for stage I, and surgery with or without adjuvant therapy is the main central treatment in advanced stages, with surgery for stage II, neoadjuvant therapy + surgery for stage III, and CRT + salvage surgery for any stage, if the patient's condition permits.

Keywords: chemoradiation, esophageal cancer, esophagectomy, gastrectomy, prognosis.

© 2015 The Authors. Diseases of the Esophagus published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of International Society for Diseases of the Esophagus. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Gastrectomy for peptic ulcer and cancer is the major abdominal surgery in Japan. Recently, the prognosis of patients with gastric cancer has improved with early detection and advances in perioperative management. Therefore, esophageal cancer is discovered in patients with a history of gastrectomy due to both gastroduodenal peptic ulcer and metachronous gastric cancer [1]. Biologically, the carcinogenesis of esophageal cancer is related to gastroesophageal reflux of bile acid [2, 3]. Al-

though there are some clinical reports evaluating whether gastrectomy is associated with esophageal carcinogenesis, the number of patients was relatively few, ranging from 11 to 72 [4–10]. However, it is still controversial whether gastrectomized patients have a high risk of esophageal carcinogenesis, and thus analysis involving a large number of patients is warranted.

Regarding the surgical treatment for esophageal cancer after gastrectomy, colon or jejunum is used for reconstruction instead of a gastric tube. Such meth-

ods tend to lead to higher morbidity and mortality. Recently, chemoradiation therapy (CRT) was found to be one of the most useful treatments for esophageal cancer [12–13]. Thus, the treatment of gastrectomized esophageal cancer patients should be seriously discussed on the basis of patients' benefit.

In this study, clinicopathological data of gastrectomized esophageal cancer patients were collected from multiple institutes in Kyushu, Japan, the relationship between gastrectomy and esophageal carcinogenesis was retro-

spectively analyzed, and the treatments were evaluated.

Patients and methods

Patients

The initial subject population comprised 205 esophageal cancer patients after gastrectomy. Their data were collected from 12 departments in 9 university hospitals and one cancer center with which the members of the Kyushu

study group for adjuvant therapy of esophageal cancer were associated. The study period ranged from 1998 to 2014. There were 200 men and 5 women with an average age of 68,1 years. Among them, 174 patients had undergone distal gastrectomy, and 31 patients had undergone total gastrectomy due to either gastroduodenal peptic ulcer or gastric cancer. Reconstruction after gastrectomy was performed by Billroth-I (B-I) in

137 patients, Billroth-II (B-II) in 30, and Roux-en-Y (R-Y) in 38 (Table 1). Clinicopathological data were retrospectively evaluated based on the tumor node metastasis (TNM) classification of the International Union against Cancer14 and the Japanese Classification of Esophageal Cancer [15–16]. Complications were evaluated according to the specific classification for esophageal surgery [17]. The median follow-up period of

Table 1. Clinicopathological characteristics according to gastric cancer and peptic ulcer patients

Clinical variables	Total Cases n=205	*Gastric cancer n=118	*Peptic ulcer n=87	*P-value
Age (mean±SD)	68,1±7,9	69,1±8,1	66,7±7,5	0,03
Gender				0,3
Male	200 (97,6%)	114 (96,6%)	86 (98,8%)	
Female	5 (2,4%)	4 (3,4%)	1 (1,2%)	
Methods of gastrectomy				0,0001
Distal gastrectomy	174 (84,9%)	90 (76,3%)	84 (96,6%)	
Total gastrectomy	31 (15,1%)	28 (23,7%)	3 (3,4%)	
Methods of reconstruction				0,0001
B-I	137 (66,8%)	75 (63,6%)	62 (71,3%)	
B-II	30 (14,6%)	8 (6,8%)	22 (18,6%)	
R-Y	38 (18,5%)	35 (29,7%)	3 (2,5%)	
Duration from gastrectomy to esophageal cancer (mean years±SD)	17,6±12,8	9,6±7,6	28,3±10,3	0,0001
Histology				0,7
SCC	194 (94,6%)	113 (95,8%)	81 (93,1%)	
Adenocarcinoma	5 (2,4%)	2 (1,7%)	3 (3,4%)	
Other	6 (2,9%)	3 (2,5%)	3 (3,4%)	
Location				0,2
Upper	38 (18,5%)	19 (16,1%)	19 (21,8%)	
Middle	103 (50,2%)	66 (55,9%)	37 (42,5%)	
Lower	64 (31,2%)	33 (28,0%)	33 (37,9%)	
Tumor depth (cT)				0,1
T1	71 (34,6%)	49 (41,5%)	22 (25,3%)	
T2	29 (14,1%)	15 (12,7%)	14 (16,1%)	
T3	72 (35,1%)	38 (32,2%)	34 (39,1%)	
T4	33 (16,1%)	16 (13,6%)	17 (19,5%)	
Lymph node metastasis (cN)				0,07
N0	98 (47,8%)	65 (55,1%)	33 (37,9%)	
N1	46 (22,4%)	24 (20,3%)	22 (25,3%)	
N2	33 (16,1%)	14 (11,9%)	19 (21,8%)	
N3	28 (13,7%)	15 (12,7%)	13 (14,9%)	
Distant metastasis (cM)				0,9
M0	193 (94,1%)	111 (94,1%)	82 (94,3%)	
M1	12 (5,9%)	7 (5,9%)	5 (5,7%)	
cStage				0,03
I	73 (35,6%)	49 (41,5%)	24 (27,6%)	
II	31 (15,1%)	21 (17,8%)	10 (11,5%)	
III	89 (43,4%)	41 (34,7%)	48 (55,2%)	
IV	12 (5,9%)	7 (5,9%)	5 (5,7%)	

*P-value was estimated between gastric cancer group and peptic ulcer group. B-I – Billroth-I, B-II – Billroth-II, R-Y – Roux-en-Y, SCC – squamous cell carcinoma; SD – standard deviation.

this cohort was 27 months (range 1–140 months).

The clinical criteria for the response to CRT

The clinical criteria for the response of target lesions were as follows [18]. Complete response (CR) was the disappearance of all target lesions, as well as secondary changes associated with the tumors. Partial response (PR) was at least a 30% decrease in the sum of the greatest dimensions of target lesions, taking as reference the baseline sum of the greatest dimensions. Progressive disease (PD) was at least a 20% increase in the sum of the greatest dimensions of the target lesions, taking as reference the smallest sum of greatest dimensions recorded since the treatment started. Stable disease (SD) was defined as neither PR nor PD.

Statistical analysis

Statistical analysis of group differences was performed using the χ^2 test

and Student's t-test. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and differences in survival were evaluated using the log-rank test. Multivariate analysis was performed using Cox-hazard model analysis. The P-values in this study were two sided, and a P-value of <0,05 was considered significant. All statistical analyses were performed using the software package StatView version 5.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).

Results

Treatments of esophageal cancer patients

Among 205 patients, initial treatment methods for esophageal cancer were as follows: curative surgical treatment in 108 cases; CRT in 70 cases; endoscopic treatment in 13 cases; radiation therapy in 6 cases; chemotherapy in 2 cases; and best supportive care in 6 cas-

es. Since there were few patients treated with therapies other than surgical or CRT treatment, these patients were excluded. Thus, 108 surgically treated cases (surgery group) and 70 CRT cases (CRT group) were actually evaluated (Table 2). In the surgery group, esophagectomy through right thoracotomy and left thoracotomy was performed in 81 and 11 patients, respectively; 6 underwent thoroscopic resection, and 10 underwent transhiatal blunt resection. Neoadjuvant therapy was given to 11 patients with CRT and 18 patients with chemotherapy. Reconstruction was performed using colon interposition in 86 cases and jejunum in 22 cases, and their routes were posterior mediastinal in 19 cases, retrosternal in 4 cases, and subcutaneous in 85 cases.

In the CRT group, 65 patients were definitively irradiated with 50 Gy or more, while 5 patients received less than

Table 2. Clinicopathological characteristics according to treatment method for esophageal cancer

Clinical variables	Surgery group n=108	CRT group n=70	P-value
Age (mean years±S.D.)	66,9±7,7	69,6±7,9	0,02
Gender			0,3
Male	106 (98,1%)	67 (95,7%)	
Female	2 (1,9%)	3 (4,3%)	
Location of the tumor			0,1
Upper	18 (16,7%)	18 (25,7%)	
Middle	50 (46,3%)	36 (51,4%)	
Lower	40 (37,0%)	16 (22,9%)	
Histological type			0,9
SCC	103 (95,4%)	67 (95,7%)	
Adenocarcinoma	1 (0,9%)	1 (1,4%)	
Other	4 (3,7%)	2 (2,9%)	
Tumor depth (cT)			0,02
T1	28 (25,9%)	27 (38,6%)	
T2	19 (17,6%)	7 (10,0%)	
T3	48 (44,4%)	20 (28,6%)	
T4	13 (12,0%)	16 (22,9%)	
Lymph node metastasis (cN)			0,08
N0	43 (39,8%)	37 (52,9%)	
N1	32 (29,6%)	11 (15,7%)	
N2	20 (18,5%)	10 (14,3%)	
N3	13 (12,0%)	12 (17,1%)	
Distant metastasis (cM)			0,0003
M0	108 (100%)	62 (88,6%)	
M1	0 (0%)	8 (11,4%)	
cStage			0,0002
I	30 (27,8%)	29 (41,4%)	
II	18 (9,3%)	9 (12,9%)	
III	60 (55,6%)	24 (34,3%)	
IV	0 (0%)	8 (11,4%)	

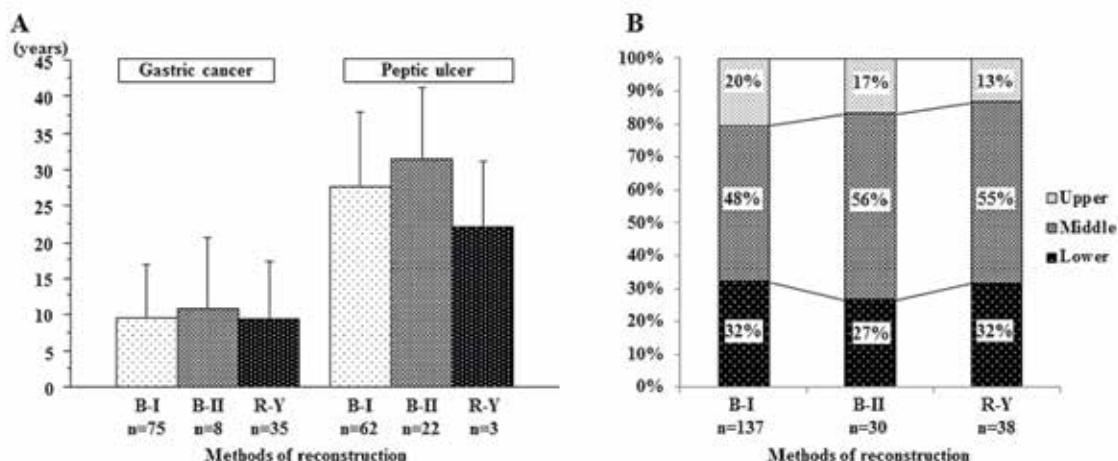


Figure 1. (A) Time from gastrectomy to diagnosis of esophageal cancer. There are no differences in time from gastrectomy to the diagnosis of esophageal cancer by the reconstruction method; the times are 0,6, 10,8, and 0,4 years in gastric cancer patients, and 27,5, 31,3, and 22,0 years in peptic ulcer patients for B-I, B-II, and R-Y reconstructions, respectively. (B) Tumor location according to reconstruction method. There is no difference in tumor location by reconstruction method (B-I, B-II, and R-Y)

50 Gy. Ten of 65 patients with definitive CRT underwent salvage surgery.

Clinicopathological characteristics in gastric cancer and peptic ulcer patients

Clinicopathological characteristics were compared between 118 gastric cancer and 87 gastroduodenal peptic ulcer patients (Table 1). The age of esophageal cancer diagnosis was lower in peptic ulcer patients (66,7 years) than in gastric cancer patients (60,1 years) (P=0,03). Most patients (07,6%) were male, with no difference between the groups. 8s for the method of gastrectomy, distal gastrectomy was more frequent for peptic ulcer, and total gastrectomy was more frequent for gastric cancer (P=0,0001). B-I reconstruction was the main method, but B-II reconstruction was more frequent for peptic ulcer, and R-Y reconstruction was more frequent for gastric cancer (P=0,0001). The time between gastrectomy and esophageal cancer discovery was longer in peptic ulcer patients than in gastric cancer patients (28,3 years, 0,6 years, respectively; P=0,0001). There was no significant difference in this time according to reconstruction method (Fig. 1A). There were no differences in histology and location of esophageal cancer according to reconstruction method between peptic ulcer and gastric cancer patients (Fig. 1B). As for TNM classification, peptic ulcer patients tended to have more advanced lymph node metastases and significantly more advanced clinical stage (P=0,03).

Table 3. Morbidity and mortality in the surgery group (n=108)

Clinical variables	Mortality (n=6)	P-value
Anastomotic leak (Type II)		0,001
(-) (n=80)	1 (1,3%)	
(+) (n=28)	5 (17,0%)	
Pulmonary complication		0,005
(-) (n=85)	2 (2,4%)	
(+) (n=23)	4 (17,4%)	
Conduit necrosis (Type III)		0,0006
(-) (n=103)	4 (3,0%)	
(+) (n=5)	2 (40,0%)	

Clinicopathological characteristics according to treatment method for esophageal cancer

The clinical signatures were compared between the surgery group (n=108) and the CRT group (n=70) (Table 2). Age was younger in the surgery group (66,0 years) than in the CRT group (60,6 years; p=0,02). There were no differences in location and histology of esophageal cancer. As for TNM classification, the CRT group had more T1 or T4 tumors, more distant lymph node metastases, and more stage I or stage IV cases than the surgery group (P=0,02, 0,0003, 0,0002, respectively).

Clinical outcome of the surgery group

Postoperative complications were found in 51 of 108 patients (47,2%). Anastomotic leak, pulmonary complication, conduit necrosis, and mortality were found in 28 patients (26,0%), 23 patients (21,3%), 5 patients (4,6%), and

6 patients (5,6%), respectively. In this series, the mortality rate was 5,6% (6/108), and such postoperative complications were significantly associated with mortality (Table 3).

Comparing morbidity or mortality and surgical treatment methods, there were no significant differences between morbidity or mortality and surgical approach, neoadjuvant therapy, reconstruction organ, and reconstruction route, although patients who received neoadjuvant therapy tended to have pulmonary complications (P=0,09) (Table 4).

Thirty patients (27,8%) had relapse of disease in the Surgery group, and the mode of initial recurrence was lymph node (n=16), hematogenous (n=11), and local (n=3).

The 3-year and 5-year cumulative survival rates of the surgery group were 57,2% and 45,6% (Fig. 2A); for stage I (n=30), II (n=18), and III (n=60)

the 5-year cumulative survival rates were 68,2%, 62,9%, and 32,1%, respectively (Fig. 2B), and the 5-year disease-specific survival rates were 84,4%, 68,7%, and 35,5%, respectively (data not shown).

Anastomotic leak (Type II) – localized defect requiring interventional but not surgical therapy, for example, interventional radiology drain, stent, or bedside opening and packing of incision. Conduit necrosis (Type III) – conduit necrosis extensive, Treatment – treated with conduit resection with diversion [17].

Clinical outcomes of the CRT group

For clinical responses after CRT, the numbers of patients with CR, PR, SD, and PD were 40, 16, 8, and 6, respectively (Table 5). According to clinical stage, the response to CRT was significantly better in patients with early-stage disease ($P=0,0001$) (Table 5). Five patients whose radiation dose was less than 50 Gy had significantly worse clinical responses. Ten patients underwent salvage surgery, one (10%) of whom died. The distribution of salvage surgery had no significant correlation with clinical response (Table 5).

The 3-year and 5-year cumulative survival rates of the CRT group were 46,3% and 38,0%, respectively, which

were significantly worse than the surgery group ($P=0,02$, Fig. 2A). The 5-year overall survival rate of stage I ($n=29$) was 82,6%, with a disease-specific survival rate of 88,9% (data not shown), which was not significantly different from the surgery group, but there were no 5-year survivors in stages II ($n=9$), III ($n=24$), and IV ($n=8$) in the CRT group. In these stage groupings, the prognosis was significantly worse than in the surgery group (Fig. 2C, $P=0,0001$).

Estimating the survival ratio according to clinical response including salvage surgery, the 5-year survival rate of CR ($n=33$) was 61,2% and that of salvage surgery patients ($n=10$) was 36,0%, but there were no 5-year survivors with PR ($n=14$), SD ($n=8$), and PD ($n=5$) ($P=0,0001$, Fig. 2D).

Analysis of prognostic factors

On univariate analysis, sex, disease for which gastrectomy was performed, method of gastrectomy, reconstruction method, and location of esophageal cancer were not prognostic factors, but treatment for esophageal cancer ($P=0,02$), cT, and cN ($P=0,0001$, each) were prognostic factors. On multivariate analysis, treatment for esophageal cancer, cT, and cN were the independent prognostic factors ($P=0,0001$, 0,006, and 0,001, respectively, Table 6).

Discussion

Some reports have attempted to determine esophageal carcinogenesis based on several aspects, including its association with a history of gastrectomy [2–10], [19–21]. In general, the incidence of gastrectomy in Japanese was 0,87% [7]. On the other hand, esophageal cancer after gastrectomy occurred in the range from 4,4–10,4%, with an obviously higher incidence than in the general population [4–10]. In basic research using an animal reflux model, there is significant evidence that gastroesophageal reflux induces both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus that depends on the strength of the reflux effect [3]. In a knockout mice model, additive genetic changes and carcinogen effect working together increased the incidence of forestomach and esophageal cancer, indicating the necessity of host and environmental factors for esophageal carcinogenesis [10]. On pathological estimation, 20% of gastrectomized healthy patients had reflux disease and esophagitis, and 40% of patients had dysplasia in the lower esophagus [20]. In biological molecular assessment, positive p53 expression was found in not only the primary tumor, but also intraepithelial neoplasia around the tumor in gastrectomized esophageal

Table 4. Comparisons of morbidity, mortality, and operation method in the surgery group (n=108)

Clinical variables	Anastomotic leak (Type II) (n=28)	P	Pulmonary complication (n=23)	P	Conduit necrosis (Type III) (n=5)	P	Mortality (n=6)	P
Surgical approach		0,6		0,7		0,7		0,7
Rt. Thoracotomy (n=81)	22 (27,2%)		18 (22,2%)		4 (4,9%)		5 (6,2%)	
Thorascopic (n=6)	2 (33,3%)		2 (33,3%)		0 (0%)		0 (0%)	
Blunt (n=10)	3 (30,0%)		2 (20,0%)		1 (10,0%)		1 (10,0%)	
Lt. thoracotomy (n=11)	1 (9,0%)		1 (9,0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Neoadjuvant therapy		0,8		0,09		0,5		0,2
+ (n=29)	8 (27,6%)		9 (31,0%)		2 (6,9%)		3 (10,3%)	
– (n=79)	20 (25,3%)		14 (17,7%)		3 (3,8%)		3 (3,8%)	
Reconstruction organ		0,1		0,9		1,0		0,2
Colon (n=86)	25 (29,1%)		18 (20,9%)		4 (4,7%)		6 (7,0%)	
Jejunum (n=22)	3 (13,6%)		5 (22,7%)		1 (4,5%)		0 (0%)	
Reconstruction route		0,5		0,4		0,9		0,5
Post. med. (n=19)	4 (21,1%)		4 (21,1%)		1 (5,3%)		2 (10,5%)	
Retrosternal (n=4)	2 (50,0%)		2 (50,0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Subcutaneous (n=85)	22 (25,9%)		17 (20,0%)		4 (4,7%)		4 (4,7%)	

Rt. – right, Lt. – left, Post. Med. – posterior mediastinum. Anastomotic leak (Type II) – localized defect requiring interventional but not surgical therapy, for example, interventional radiology drain, stent or bedside opening and packing of incision. Conduit necrosis (Type III) – conduit necrosis extensive, Treatment – treated with conduit resection with diversion [17].

Table 5. Analyses of clinical response in the chemoradiation therapy (CRT) group

Clinical variables	Clinical response CR/PR/SD/PD n=40/16/8/6	P-value
Clinical stage		0,0001
I (n=20)	26/2/1/0	
II (n=0)	3/4/2	
III (n=24)	10/8/5/1	
IV (n=8)	1/2/2/3	
Irradiation dose		0,002
50 Gy ≤ (n=65)	40/15/5/5	
50 Gy > (n=5)	0/1/3/1	
Salvage surgery		0,6
(+) (n=10)	7/2/0/1	
(-) (n=60)	33/14/8/5	

CR – complete response; PD – progressive disease; PR – partial response; SD – stable disease.

Table 6. Analyses of prognostic factors

Clinical variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Gender						
Male	1	0,45–2,3	0,26			
Female	0,32					
Disease of gastrectomy						
Peptic ulcer	1	0,55–1,3	0,48			
Gastric cancer	0,85					
Method of gastrectomy						
Distal gastrectomy	1	0,50–2,2	0,88			
Total gastrectomy	1,1					
Reconstruction method						
B-I	1,3	0,65–2,5	0,47			
B-II	1,4	0,65–3,2	0,38			
R-Y	1					
Location of esophageal cancer						
Upper	1	0,40–1,6	0,85			
Middle	0,88	0,57–2,0	0,67			
Lower	1,1					
Treatment of esophageal cancer						
Surgery	1	1,1–2,7	0,02	1	1,7–4,3	0,0001
CRT	1,7			2,7		
cT						0,006
cT1	1	1,0–6,5	0,0001	1	1,3–5,8	
cT2-4	3,5			2,8		
cN						0,001
cN0	1	2,2–5,8	0,0001	1	1,5–4,8	
cN1-3	3,5			2,7		

CI – confidence intervals; CRT – chemoradiation therapy; HR – hazard ratio.

cancer patients, indicating that chronic reflux after gastrectomy may be related to carcinogenesis in addition to environmental and genetic factors [21]. In clinical analyses, some authors supported a correlation between post-gastrectomy status and incidence of esophageal cancer, [9, 10] while others did not [5, 6, 8]. The lower esophagus (40,3%) was

reportedly the most frequent location to be affected by tumor [9]. In this series, the proportions of upper, middle, and lower esophageal cancers were 18,5%, 50,2%, and 31,2%, respectively, almost the same as the data from the comprehensive registry of esophageal cancer in Japan 2006 (13,4%, 48,7%, and 31,6%, respectively) [22]. Moreover there was

no difference between tumor location and reconstruction methods, either (Fig. 1B). The duration between gastrectomy and esophageal cancer development was reportedly longer in the peptic ulcer group (13,4–28,0 years) than in the gastric cancer group (5,8–11,5 years), which was in accordance with the present data (28,3 years in the peptic ulcer

group and 0,6 years in the gastric cancer group, Table 1) [4–10]. However, no significant difference was found in the interval between gastrectomy and esophageal cancer discovery in both groups according to reconstruction method (Fig. 1A). Furthermore, the mean age of patients was 68,1 years in the present study, which is almost the same as that reported in the comprehensive registry of esophageal cancer in Japan; the percentages of tumor stages I, II, III, and IV were 35,6%, 15,1%, 43,45%, and 5,0%, respectively, in the present cohort and 27,2%, 22,6%, 28,8%, and 13,5%, respectively, in the data from comprehensive registry [22]. The percentage of stage I or II was almost 50% in both datasets, which did not indicate any obvious difference between these two groups. Taken together, there were no significant differences in the clinical background characteristics between patients with and without a history of gastrectomy, although reflux disease may be related to carcinogenesis.

The duration between gastrectomy and esophageal cancer discovery was significantly longer in peptic ulcer patients than in gastric cancer patients, and peptic ulcer patients tended to have more advanced lymph node metastases and a significantly more advanced stage. The reason for this phenomenon was patients who underwent gastrectomy for gastric cancer were well followed up. However, patients who underwent gastrectomy for peptic ulcer were poorly followed up because most of them stopped going to hospital during their long follow-up period. Therefore, they tended to have more advanced stage due to fewer opportunities to find the tumors.

Considering treatment strategy, it is usual to evaluate surgical treatment, multimodal treatment, and definitive CRT to determine which is better. In the surgery group, the mortality rate was 5,6%, which is not different from the data of the national survey in Japan 2005, at 4,0% [23]. The cumulative 5-year survival rates for stages I and II were

acceptable (overall 68,2%, 62,0%, and disease specific 84,4%, 68,7%, respectively), but the prognosis of stage III had room for improvement (overall 32,1% and disease specific 35,5%). Among 30 stage I patients, 7 died, due to pneumonia in 4, recurrence of cancer in 2, and heart failure in 1. Most of the causes of death were nonrecurrent disease, and 10 cases were censored within 3 years, which made overall survival worse. Kato et al. reported that the 5-year survival rate of 50 eastrectomizee patients was 35,0%, and Wada et al. reported that the cause-specific 5-year survival rate of 72 patients was 65%, which was better compared with non-gastrectomized patients [6, 9]. Thus, we are able to expect better survival for gastrectomized esophageal patients despite the stressful and complicated procedure [6, 8, 9]. However, to improve the clinical outcome for stage III patients, neoadjuvant therapy may be considered.

On the other hand, in the CRT group, overall survival of stage I

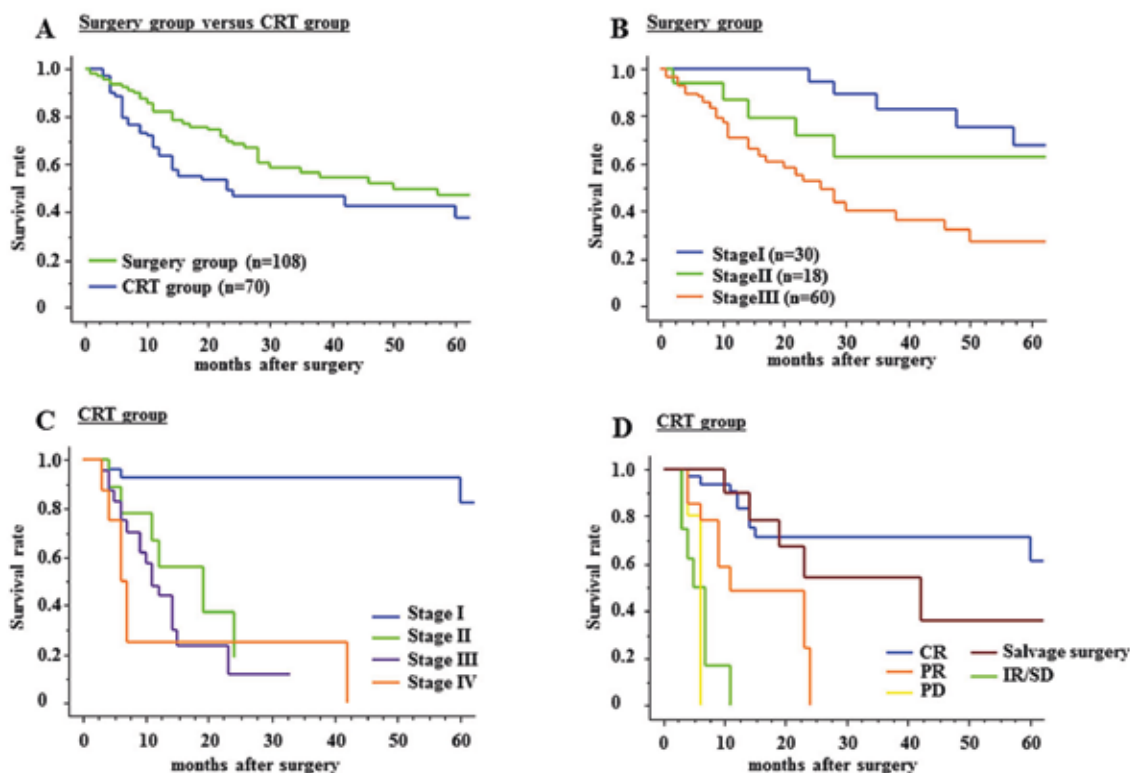


Figure 2. Survival analyses. (A) The 3-year and 5-year cumulative survival rates of the surgery group are 57,2% and 45,6%, while those of the chemoradiation therapy (CRT) group are 46,3% and 38,0%. The 5-year survival rate is significantly better in the surgery group than in the CRT group ($P=0,02$). (B) The 5-year overall survival rates of the surgery group for stage I ($n=30$), II ($n=18$), and III ($n=60$) are 68,2%, 62,0%, and 32,1%, respectively ($P=0,0003$). (C) The 5-year overall survival rate of the CRT group for stage I ($n=20$) is 82,6%, but there are no survivors at 5 years in stages II ($n=0$), III ($n=24$), and IV ($n=8$) in the CRT group. (D) Estimating the survival rate according to clinical response including salvage surgery in the CRT group, the 5-year survival rate of CR ($n=33$) is 61,2%, and that of salvage surgery patients ($n=10$) is 36%, with no survivors at 5 years in the partial response (PR; $n=14$), stable disease (SD; $n=8$), and progressive disease (PD; $n=5$) groups

(82,6%) was acceptable, but patients with stage II–IV had no survival benefit. Similarly, although the 5-year survival rate of patients with CR (61,2%) was acceptable, patients with PR, SD, and PD did not have acceptable outcomes because they were all dead within 5 years. In these patients, 10 patients underwent salvage surgery. Since their 5-year survival rate was 36%, this treatment is worth trying. The most common reason for using CRT for gastrectomized patients with advanced esophageal cancer is their poor systemic condition. Aiko et al. reported that lymph node metastases tended to occur within the thoracic region for gastrectomized esophageal cancer patients because of altered lymphatic flow due to gastrectomy. Thus, we might be able to limit the irradiation field in performing CRT for these patients considering their condition [8].

Finally, cT, cN, and initial treatment method such as surgery or CRT were the independent prognostic factors. This result was thought to be reasonable, and selection of the initial treatment based on the patients' condition and tumor extension is essential.

The present study had the following limitations. This was a retrospective, multicenter study with some patient selection bias. Even though the sample size of this study was large, it was still small for some specific subgroup analyses, such as comparisons of morbidity, mortality, and operation method in the surgery group and analyses of clinical response in the CRT group. There were also institutional biases and historical changes in the preoperative diagnosis, neoadjuvant therapy, and postoperative management. Therefore, these results should be understood in light of the above limitations.

In conclusion, there were no significant differences in the clinical background characteristics between patients with and without a history of gastrectomy. For the treatment of gastrectomized esophageal cancer patients, surgery or CRT is recommended for stage I, and surgery with or without adjuvant therapy is the main central treatment in advanced stage, with surgery for stage II, neoadjuvant + surgery for stage III, and CRT + salvage surgery for any stage, if the patient's condition permits.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge and thank Tomotaka Shibata, Tsuyoshi Noguchi (Department of Gastroenterological and Pediatric Surgery, Oita University); Hideaki Shimoji, Tadashi Nishimaki (Department of Digestive and General Surgery, University of the Ryukyus); Satoshi Nomoto, Kengo Yoshimitsu (Department of Radiology, Fukuoka University); Osamu Ikeda, Hirokazu Noshiro (Department of Surgery, Saga University); Aiichiro Higure (Department of Surgery 1, University of Occupational and Environmental Health); Shohei Yamaguchi (Department of Gastroenterological Surgery, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center); Yoshiyuki Hiraki, Takashi Yoshiura (Department of Radiology, Kagoshima University) Yasuto Uchikado, Itaru Omoto (Department of Digestive Surgery, Breast and Thyroid surgery, Kagoshima University), and all the participating members of the Kyushu Study Group for adjuvant therapy of esophageal cancer. ■

References

1. Natsugoe S., Matsumoto M., Okumura H. et al. Multiple primary carcinomas with esophageal squamous cell cancer: clinicopathologic outcome. *World J Surg* 2005; 29: 46–9.
2. Miwa K., Segawa M., Takano Y. Induction of oesophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents. *Br J Cancer* 1994; 70: 185–9.
3. Miyashita T., Tajima H., Munemoto M. et al. Impact of histone deacetylase 1 and metastasis-associated gene 1 expression in esophageal carcinogenesis. *Oncol Lett* 2014; 8: 758–64.
4. Maeta M., Koga S., Andachi H. Esophageal cancer developed after gastrectomy. *Surgery* 1986; 99: 87–91.
5. Kuwano H., Matsuda H., Nagamatsu M. et al. Occurrence of esophageal carcinoma after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1989; 41: 77–80.
6. Kato H., Tachimori Y., Watanabe H. Surgical treatment for thoracic esophageal carcinoma in patients after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1992; 51: 94–9.
7. Tachibana M., Abe S., Yoshimura H. et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus after partial gastrectomy. *Dysphagia* 1995; 10: 49–52.
8. Aiko S., Yoshizumi Y., Sugiura Y. et al. Clinical characteristics of esophageal cancer after gastrectomy and the pertinence of chemoradiotherapy. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi* 2002; 63: 813–20.
9. Wada H., Doki Y., Nishioka K. et al. Clinical outcome of esophageal cancer patients with history of gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005; 89: 67–74.
10. Hashimoto N., Inayama M., Fujishima M. et al. Esophageal cancer after distal gastrectomy. *Dis Esophagus* 2006; 19: 346–9.
11. Davis P.A., Law S., Wong J. et al. Colonic interposition after esophagectomy for cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 303–8.
12. Natsugoe S., Okumura H., Matsumoto M. et al. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus* 2006; 19: 468–72.
13. Okumura H., Uchikado Y., Matsumoto M. et al. Prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 329–34.
14. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.H., (eds). *International Union against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th edn. Oxford, UK: Wiley-Blackwell., 2009.
15. Japan Esophageal Society. *Japanese Classification of Esophageal Cancer*, tenth edition: part I. *Esophagus* 2009; 6: 1–25.
16. Japan Esophageal Society. *Japanese Classification of Esophageal Cancer*, tenth edition: parts II and III. *Esophagus* 2009; 6: 71–94.

Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *Helicobacter pylori* в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД»



Л.Б. Лазебник¹ – д.м.н., профессор, президент Научного общества гастроэнтерологов России, Д.С. Бордин² – д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московский клинический научный центр, г. Москва

Представлены итоговые результаты Проспективной наблюдательной программы «Оценка эффективности и безопасности терапии, включающей Вильпрафен Солютаб (джозамицин), Флемоксин Солютаб (Амоксициллин), Де-Нол (висмута трикалия дицитрат) в комбинации с ингибитором протонной помпы, в лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в условиях рутинной клинической практики» (программа «ПАРАД»), целями которой являлись анализ практического применения рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* в реальной клинической практике, а так же оценка эрадикации инфекции *H. pylori* и частоты возникновения нежелательных реакций при применении четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии, включающей ИПП, висмута трикалия дицитрат, джозамицин и амоксициллин в условиях рутинной клинической практики.

Пациенты и методы. В программу включались пациенты с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, которым врач назначал четырехкомпонентную схему антихеликобактерной терапии. План обследования, инструментальные и лабораторные методы диагностики и контроля эффективности лечения определялись лечащим врачом в соответствии с практикой, принятой в данном лечебном учреждении. Интервалы трех визитов пациентов в клинику не являлись фиксированными.

Результаты и выводы. В наблюдательную программу были включены 3970 пациентов, из которых 3299 вошли в окончательный анализ. Средний возраст пациентов, вошедших в итоговый анализ, составил 44 года. Наиболее часто антихеликобактерная терапия назначалась при язвенной болезни и хроническом га-

строудодените. Для первичной диагностики инфекции *H. pylori* чаще применялись инвазивные методы (69,8%), неинвазивные тесты назначались в 46% случаев. Для контроля эффективности антихеликобактерной терапии неинвазивные методы применялись чаще (73,9%), чем инвазивные (33,3%). Отступления от существующих рекомендаций при проведении контроля эрадикации были зарегистрированы в 67,3% случаев (согласно консенсусу «Маастрихт IV» не ранее чем через 4 недели после окончания лечения [1]). При использовании схемы терапии, включающей ИПП, висмута трикалия дицитрат, амоксициллин и джозамицин, эрадикация *H. pylori* была достигнута у 92,7% пациентов. Переносимость данной схемы терапии оценивалась врачами и пациентами как хорошая в 78,8% случаев.

Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является этиопатогенетическим фактором развития ряда широко распространенных заболеваний органов пищеварения, таких как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. От 60% до 80% случаев некардиального рака желудка возникают на фоне длительного хронического воспаления слизистой оболочки, вызванного этой бактерией. Эрадикация *H. pylori* является необходимым условием успешного лечения хронического гастрита и язвенной болезни и ключевой составляющей системы мероприятий по профилактике рака желудка [1, 2].

Современные зарубежные (консенсус «Маастрихт-4») и отечественные (5-е Московское соглашение) рекомендации достаточно подроб-

но регламентируют применение методов диагностики *H. pylori* как на этапе первичного обследования пациента, так и при проведении контроля эффективности эрадикационной терапии. Для лечения инфекции предусмотрено использование 3-х или 4-компонентных схем, в состав которых входят ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибиотики и висмута трикалия дицитрат [1, 3]. При этом вопрос о правильности использования рекомендаций экспертов в повседневной практике врачей крайне актуален, и требует специального исследования.

Инструментом изучения реальной клинической практики во многих областях медицины являются неинтервенционные наблюдательные программы (регистры). Наблюдательные программы дают возможность получить дополнительные сведения о течении различных заболеваний, особенностях применения тех или иных методов диагностики и лечения, а также нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов. Данные, полученные в ходе таких программ, могут служить ценным источником информации о реальной практике ведения пациентов, которая может быть использована для дальнейшего совершенствования клинических рекомендаций и алгоритмов, а также создания образовательных материалов [4].

В настоящее время по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* (EHSG) в 30 странах Европы проводится многоцентровое исследование «Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*» (European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection, протокол: «Hp-EuReg»). В мае 2014 года были опубликованы промежуточные результаты этой программы, которые продемонстрировали снижение эффективности стандартной тройной терапии до 73% [5].

Перспективным способом увеличения эффективности схем эрадикации первой линии является включение в их состав висмута

трикалия дицитрата. Он обладает антибактериальным действием в отношении *H. pylori*, а также потенцирует эффект антибиотиков [6, 7, 8, 9]. В связи с ростом уровня резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам сегодня висмут прочно занимает место в схемах антихеликобактерной терапии первой линии [1, 10].

Традиционно в составе эрадикационной терапии из группы макролидов используется 14-членный макролид кларитромицин. В качестве альтернативы данному препарату может рассматриваться 16-членный макролид джозамицин. На сегодняшний день опубликованы данные по применению джозамицина в схемах стандартной тройной терапии, квадротерапии и модифицированной последовательной терапии [11, 12, 13, 14].

Четырехкомпонентная схема с включением ИПП, висмута трикалия дицитрата, макролидов (кларитромицина или джозамицина) и амоксициллина рекомендована экспертами Пятого Московского соглашения для проведения эрадикации *H. pylori* [3].

Таким образом, актуальность проведения мониторинга основных аспектов диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в условиях реальной клинической практики в России не вызывает сомнений. Эта задача была реализована в рамках Проспективной наблюдательной программы «Оценка эффективности и безопасности терапии, включающей Вильпрафен Солютаб (джозамицин), Флемоксин Солютаб (Амоксициллин), Де-Нол (висмута трикалия дицитрат) в комбинации с ингибитором протонной помпы, в лечении пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в условиях рутинной клинической практики» (программа «ПАРАД»). Данная программа проводилась по инициативе Научного общества гастроэнтерологов России с 2011 по 2014 год. Промежуточные результаты этой программы были опубликованы в 2013 году в журнале «Эксперимен-

тальная и клиническая гастроэнтерология» [15]. В настоящей статье представлены окончательные итоги программы.

Цель и задачи

Целью наблюдательной программы «ПАРАД» стала оценка уровня эрадикации инфекции *H. pylori* и частоты возникновения нежелательных реакций при применении четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии, включающей ИПП, висмута трикалия дицитрат, джозамицин Солютаб и амоксициллин Солютаб в условиях рутинной клинической практики.

Задачи программы:

- оценить частоту эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании четырехкомпонентной терапии;
- оценить методы, используемые для первичной диагностики и оценки эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* в реальной клинической практике;
- проанализировать динамику симптомов *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на фоне эрадикационной терапии;
- уточнить частоту возникновения нежелательных явлений;
- проанализировать динамику качества жизни у пациентов, получавших четырехкомпонентную схему антихеликобактерной терапии с использованием опросника EQ-5D-5L [16].

Дизайн исследования – мультицентровая проспективная не-сравнительная программа по наблюдению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, получающими антихеликобактерную терапию.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше.
2. Наличие заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной киш-

ки, хронический гастрит, функциональная диспепсия и др.), при которых показана эрадикация.

3. Предшествующее включению в программу четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии, состоящую из джозамицин Солютаб в дозе 1000 мг 2 раза в день, амоксициллин Солютаб в дозе 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат в дозе 240 мг 2 раза в день в комбинации с одним из ИПП.
4. Подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании.
3. Участие в каких-либо клинических исследованиях и наблюдательных программах в период проведения данного исследования.
4. Беременные или кормящие женщины, которые планируют беременность в течение проведения исследования.
5. Хроническая диарея или другие заболевания кишечника, которые могут повлиять на абсорбцию препаратов.
6. Ранее отмеченная непереносимость любого из препаратов, назначаемого в данном исследовании.

Схема программы

В программе принимали участие практикующие врачи гастроэнтерологи и терапевты во всех Федеральных округах России, оказывающие амбулаторную медицинскую помощь пациентам с заболеваниями системы органов пищеварения.

План обследования, инструментальные и лабораторные методы диагностики и контроля эффективности лечения определялись лечащим врачом в соответствии с его повседневной практикой. На-

значение лекарственной терапии осуществлялось в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению используемых препаратов и согласно принятой клинической практике. Интервалы визитов пациента к врачу не являлись фиксированными и соответствовали повседневной практике.

На первом визите после подписания пациентом информированного согласия на участие в программе врач заносил в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) данные о жалобах пациента, результатах проводимых исследований, диагнозе заболевания, проводил назначение лекарственных препаратов. Второй визит проводился по окончании курса эрадикационной терапии и включал оценку динамики жалоб и частоты развития нежелательных явлений. Третий визит для оценки эффективности лечения проводился в срок, определяемый лечащим врачом, и включал оценку жалоб, эффективности эрадикации *H. pylori* и наличия нежелательных явлений. На первом и третьем визитах пациенту предлагалось заполнить опросник EQ-5D-5L.

Статистика

Дизайн наблюдательной программы предполагает использование методов дескриптивной статистики (среднее значение, стандартное отклонение – для количественных переменных; число, доля – для дихотомических и качественных переменных). Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 9.1.3 для Windows 7). Количественные переменные сравнивались с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений, качественные переменные с помощью критерия Хи-квадрат.

В статистическом анализе данных использовались только имеющиеся наблюдения, отсутствующие значения не восстанавливались.

Результаты

В заключительный анализ результатов программы «ПАРАД» были включены ИРК 3299 пациентов – 1269 мужчин (38,47%) и 1819 женщин (55,14%). В 211 ИРК (6,4%) пол пациентов указан не был. Средний возраст пациентов составил $45,4 \pm 13,8$ лет, величина данного показателя у мужчин составляла 44 ± 13 лет, у женщин – $46,4 \pm 14,3$ лет.

В большинстве случаев показанием к эрадикации инфекции *H. pylori* служили хронический гастрит и/или дуоденит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Значительно реже антихеликобактерная терапия проводилась у пациентов с синдромом диспепсии, при НПВП-гастропатии и полипах желудка. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) стала показанием для проведения эрадикации у 4,6% пациентов. По-видимому, в данном случае эрадикация проводилась перед назначением длительной терапии ИПП. Все перечисленные показания к антихеликобактерной терапии соответствовали принятым клиническим рекомендациям (табл.1).

У 14 пациентов антихеликобактерная терапия была назначена при отсутствии прямых показаний для ее проведения: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит, постхолецистэктомический синдром, хронический панкреатит, аллергический дерматит и синдром раздраженного кишечника (СРК) с диареей (табл. 1).

Перед началом лечения эзофагогастродуоденоскопия проводилась у 94,3% пациентов. Для первичной диагностики инфекции *H. pylori* у 69,8% пациентов применялись инвазивные методы: быстрый уреазный тест – 35%, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка – 18,6% и цитологическое исследование мазков-отпечатков – 16,3%. Неинвазивные тесты

Таблица 1. Заболевания, при которых была назначена антихеликобактерная терапия в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, амоксициллина и джозамицина

Диагноз	Количество пациентов	Частота, %
Язвенная болезнь желудка	748	22,7
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	473	14,3
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1	0,03
Эрозивный гастрит и/или дуоденит	559	16,9
Хронический гастрит и/или дуоденит	1324	40,1
Синдром диспепсии	17	0,5
НПВП-гастропатия	4	0,1
Болезнь оперированного желудка	4	0,1
Полипы желудка	1	0,03
Состояние после резекции желудка по поводу рака	1	0,03
ГЭРБ	153	4,6
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	3	0,1
Дискинезия желчевыводящих путей	2	0,1
Хронический холецистит	1	0,03
Постхолецистэктомический синдром	1	0,03
Хронический панкреатит	5	0,2
Аллергический дерматит	1	0,03
СРК с диареей	1	0,03
Другие	7	0,3
Всего:	3292	100

Таблица 2. Методы первичной диагностики инфекции *H. pylori*

Метод диагностики	Количество пациентов	Частота использования, %
Быстрый уреазный тест	1153	35
Гистологическое исследование	612	18,6
Цитологическое исследование	539	16,3
Уреазный дыхательный тест	648	19,6
Антитела <i>H. pylori</i> в крови	786	23,8
Антиген <i>H. pylori</i> в кале	85	2,6
Применялись два и более метода	512	15,5

были использованы у 46% пациентов: уреазный дыхательный тест – 19,6%, определение антител к *H. pylori* – 23,8%, определение антигена в кале *H. pylori* – 2,6% (табл. 2). В 15,5% случаев было использовано 2 и более методов диагностики.

В таблице 3 представлены ИПП, назначавшиеся в комбинации с висмута трикалия дицитратом, амоксициллином и джозамицином. Наиболее часто применялись омепразол и пантопразол.

Перед началом антихеликобактерной терапии жалобы предъявляли 94,1% пациентов. Боль в эпигастральной области и проявления диспепсии (тяжесть после приема пищи, быстрое насыщение и др.) имели место, соответственно, у 95,4 и 77,6% пациентов (рис. 1). На фоне проводимой терапии на момент 2 визита (в среднем че-

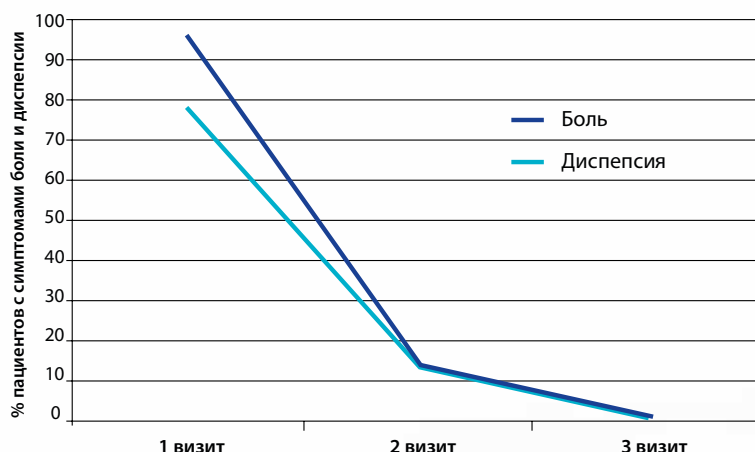


Рисунок 1. Динамика жалоб пациентов на фоне проведения антихеликобактерной терапии

рез 12,9±2,8 дней от начала лечения) боль продолжала беспокоить 14,4% пациентов, а явления диспепсии 13,3%. К 3 визиту (в среднем через 41,9±11,2 дней от начала лечения) боль в эпигастрии

и диспепсия регистрировались только у 1,6 и 1,5% пациентов, соответственно. Среднее количество дней, за которое было достигнуто купирование симптомов, составило 7,5±4,7 дней. Динамика жалоб

обследованных пациентов на фоне проводимой терапии представлено на рисунке 1.

Контроль эффективности антихеликобактерной терапии был проведен у 3052 (92,5%) пациентов. Методы, требующие выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), использовались в 33,3% случаев: быстрый уреазный тест – 15,4% пациентов, гистологическое исследование биоптатов – 8,1% пациентов, цитологическое исследование – 9,9% пациентов.

Неинвазивная диагностика была проведена в 73,9% случаев: уреазный дыхательный тест – 38,3%, определение антител к *H. pylori* – 16,8% и определение антигена в кале *H. pylori* – 18,7% пациентов. Два метода диагностики применялись только у 7% обследованных (табл. 4).

При проведении контроля эрадикации *H. pylori* был допущен ряд отступлений от международных и отечественных рекомендаций.

В целом, одна или две ошибки регистрировались в 67,3% случаев. Основными ошибками были:

- контроль проведен менее чем через 4 недели после окончания терапии – 62,8% пациентов;
- в качестве контрольного метода применялся тест на определение антител к *H. pylori* в крови – 16,8% пациентов.

Перед оценкой уровня эрадикации *H. pylori* из анализа были исключены ИРК пациентов, в ведении которых были допущены указанные выше отступления. В итоге, в анализ эффективности был включен 1121 пациент (36,7% из 3052 пациентов, которым было выполнено контрольное исследование). В целом, эрадикация ин-

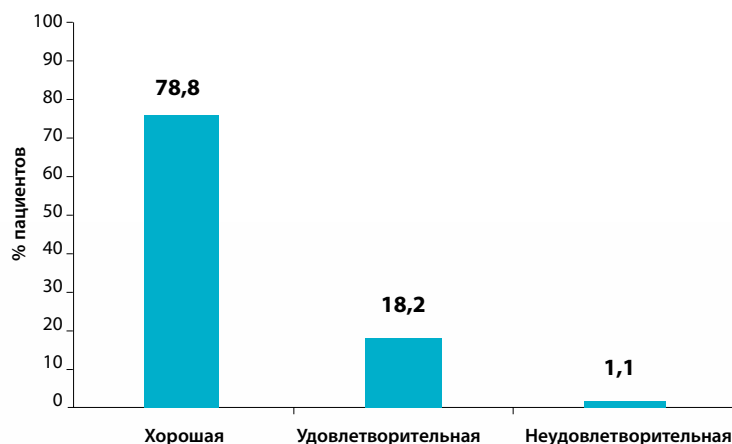


Рисунок 2. Частота эрадикации *H. pylori* при применении четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии по данным программы «ПАРАД»

Таблица 3. Ингибиторы протонной помпы, применявшиеся в составе схемы эрадикации в сочетании с висмута трикалия дицитратом, амоксициллином и джозамицином

ИПП	Количество пациентов, n	Частота использования, %
Омепразол	1304	39,5
Пантопразол	911	27,6
Лансопразол	44	1,3
Эзомепразол	524	15,9
Рабепразол	516	15,6

Таблица 4. Методы контроля эффективности эрадикации инфекции *H. pylori*

Метод диагностики	Количество пациентов	Частота использования, %
Быстрый уреазный тест	470	15,4
Гистологическое исследование	246	8,1
Цитологическое исследование	301	9,9
Уреазный дыхательный тест	1169	38,3
Антитела <i>H. pylori</i> в крови	514	16,8
Антиген <i>H. pylori</i> в кале	571	18,7
Применялось два и более метода	215	7

Таблица 5. Эффективность антихеликобактерной терапии в зависимости от применяемого ИПП

ИПП	Количество пациентов, n	Эрадикация достигнута, %
Омепразол	401	93 (95% ДИ, 90,07–95,31%)
Пантопразол	306	90,2 (95% ДИ, 86,3–93,29%)
Лансопразол	17	94,1 (95% ДИ, 71,31–99,85%)
Эзомепразол	189	94,2 (95% ДИ, 89,83–97,06%)
Рабепразол	208	94,2 (95% ДИ, 90,14–96,98%)

фекции *H. pylori* при применении четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии в составе ИПП, висмута трикалия дицитрата, амоксициллина и джозамицина была достигнута у 92,7% (95% ДИ 91,0–94,1%) пациентов (рис. 2).

Результаты антихеликобактерной терапии в зависимости от применяемого ИПП представлены в таблице 5. В целом, при применении различных препаратов данной группы уровень эрадикации был выше 90%.

Анализ параметров антихеликобактерной терапии показал, что пациентам назначались курсы лечения длительностью от 7 до 17 дней. Чаще всего отмечено применение 10-и и 14-дневных схем (у 62% и 24,3% пациентов соответственно). В 7,9% случаев пациенты получали 7-й курс лечения. Обращает внимание, что у 3,8% обследованных длительность терапии составила более 14 дней. Девяти пациентам назначалась 8-и, 9-и, 11-и, или 12-дневная терапия. В 15 ИРК длительность терапии не была указана.

Анализ эффективности эрадикационной терапии в зависимости от длительности лечения представлен в таблице 6. При 10-и и 14-дневной терапии эрадикация *H. pylori* была достигнута у 95 и 90,4% пациентов соответственно. Уровень эрадикации при применении 7-дневной терапии был несколько ниже и составил 85,4%.

Переносимость эрадикационной терапии была оценена врачами и пациентами как хорошая у 78,8%, удовлетворительная у 18,2% и неудовлетворительная у 1,1% пациентов (рис. 3). В 64 ИРК (1,9%) переносимость терапии указана не была.

Было получено 5 сообщений о нежелательных реакциях. Врачами-исследователями 4 реакции были расценены как несерьезные, 1 реакция соответствовала критериям серьезной нежелательной лекарственной реакции. Из них 2 случая мелкоточечной сыпи, которая потребовала отмены лекарственных препаратов (один из слу-

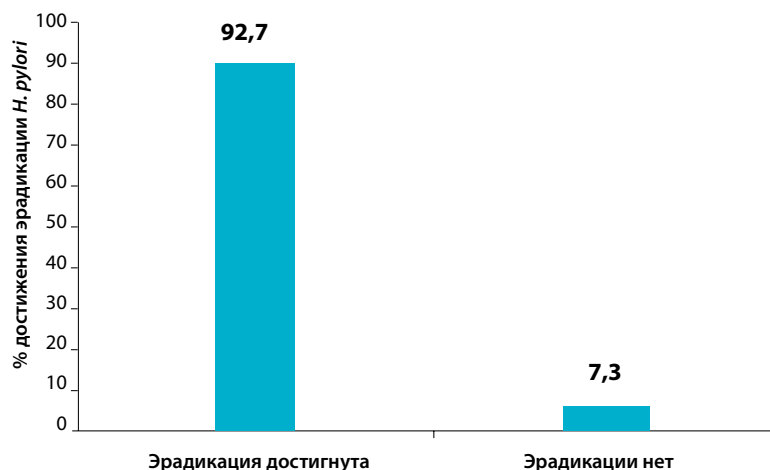


Рисунок 3. Переносимость четырехкомпонентной антихеликобактерной терапии

Таблица 6. Эффективность антихеликобактерной терапии в зависимости от длительности лечения

Длительность терапии	Всего пациентов, n	Эрадикация достигнута, %
7 дней	89	85,4 (95% ДИ, 76,32–91,99%)
10 дней	695	95 (95% ДИ, 93,07–96,47%)
14 дней	272	90,4 (95% ДИ, 86,31–93,66%)
15–17 дней	43	93 (95% ДИ, 80, 94–98,54%)

чаев сыпи был расценен врачом, как серьезное нежелательное явление); у одного пациента развилась тошнота и рвота, разрешившиеся после отмены лекарственных препаратов; 1 случай тошноты и 1 случай диареи, которые разрешились самостоятельно и не потребовали отмены лекарственной терапии. Все нежелательные реакции разрешились выздоровлением пациентов, ни в одном из случаев не было назначено дополнительной медикаментозной терапии для их купирования.

Оценка динамики качества жизни с помощью опросника EQ-5D-5L проведена у 1925 пациентов, которые на визитах 1 и 3 полностью заполнили опросники.

На момент третьего визита положительная динамика была зафиксирована по всем показателям качества жизни EQ-5D-5L (табл. 7). Наибольший прирост был отме-

чен по параметрам «повседневная активность», «боль/дискомфорт» и «беспокойство/депрессия». Так, проблемы с повседневной активностью на 1 визите не отмечали 54,6% пациентов, тогда как на 3 визите уже 81,6%. На первом визите боли или дискомфорт не испытывали только 13,3% пациентов, а на 3 визите уже 72,4%. Беспокойство или депрессию разной выраженности исходно не отмечались только в половине случаев, тогда как на 3 визите они отсутствовали у 76% пациентов.

До начала антихеликобактерной терапии пациенты оценивали состояние своего здоровья по соответствующей шкале опросника EQ-5D-5L в 65,2±18,3 баллов (100 – лучшее из возможных состояний здоровья; 0 – худшее из возможных состояний здоровья). На 3 визите этот показатель составлял уже 85,9±12,5 баллов (p<0,0001).

Таблица 7. Динамика параметров качества жизни пациентов, получавших четырехкомпонентную антихеликобактерную терапию

Подвижность	Визит 1	Визит 2	%	
Сегодня я не испытываю проблем с передвижением	79,53	92,62		P<0,0001
Сегодня у меня есть некоторые проблемы с передвижением	15,17	6,34		P<0,0001
Сегодня у меня есть умеренные проблемы с передвижением	4,10	0,83		P<0,0001
Сегодня у меня есть значительные проблемы с передвижением	1,19	0,21		P=0,00024
Сегодня я прикован к постели	0	0		
Уход за собой				
У меня нет проблем с уходом за собой	82,08	94,91		P<0,0001
У меня есть некоторые проблемы с уходом за собой	13,71	4,36		P<0,0001
У меня есть умеренные проблемы с уходом за собой	3,58	0,68		P<0,0001
У меня есть значительные проблемы с уходом за собой	0,62	0,05		P=0,00224
Я не могу самостоятельно помыться и одеться	0	0		
Повседневная активность				
У меня нет проблем с повседневной активностью	54,65	81,61		P<0,0001
У меня есть некоторые проблемы с повседневной активностью	31,79	16,62		P<0,0001
У меня есть умеренные проблемы с повседневной активностью	10,65	1,66		P<0,0001
У меня есть значительные проблемы с повседневной активностью	2,70	0,10		P<0,0001
Я не могу заниматься повседневными делами	0,21	0		P=0,12481
Боль или дискомфорт				
Я не испытываю боли или дискомфорта	13,30	73,71		P<0,0001
Я испытываю незначительную боль или дискомфорт	26,68	17,51		P<0,0001
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	40,42	7,17		P<0,0001
Я испытываю значительную боль или дискомфорт	18,08	1,61		P<0,0001
Я испытываю очень сильную боль или дискомфорт	1,35	0		P<0,0001
Беспокойство или депрессия				
Я не испытываю беспокойства или депрессии	45,30	75,48		P<0,0001
Я испытываю незначительное беспокойство или депрессию	34,65	20,52		P<0,0001
Я испытываю умеренное беспокойство или депрессию	13,40	3,53		P<0,0001
Я испытываю значительное беспокойство или депрессию	6,13	0,47		P<0,0001
Я испытываю крайнее беспокойство или депрессию	0,52	0		P=0,00154

Обсуждение и выводы

Представленные итоговые результаты наблюдательной программы «ПАРАД» демонстрируют, что показания к эрадикации *H. pylori* в подавляющем большинстве случаев определялись адекватно, и соответствовали принятым клиническим рекомендациям. Основными показаниями для проведения антихеликобактерной терапии являлись хронический гастрит (гастродуоденит) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Значительно реже эрадикация *H. pylori* проводится с целью профилактики рака желудка. Вместе с тем, данная информация могла специально не фиксироваться в историях болезни и ИРК. В соответствии рекомендациями IV Маастрихтского консенсуса, антихеликобактерная терапия для профилактики рака желудка должна проводиться при атрофическом гастрите, перед назначением длительной кислотосупрессивной терапии, у пациентов, имеющих родственников первой степени родства с раком желудка, пациентам с аденокарциномой желудка в анамнезе, которым проводились эндоскопическое лечение или субтотальная резекция желудка. Данные по наличию большинства из этих факторов у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями в российской популяции носят отрывочный характер. В связи с этим, дальнейшее изучение этих аспектов представляется актуальным.

В большинстве случаев эрадикация проводилась у пациентов, предъявляющих жалобы на боль в эпигастральной области и диспепсию, которые и служили, по-видимому, главной причиной обращения к врачу. При этом в отсутствии эрозий и язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, клинический диагноз практически всегда звучит как «хронический гастрит и/или дуоденит». Диагноз «функциональная диспепсия» в отечественной клинической практике практически не используется.

Как и при анализе промежуточных данных, отмечено, что

наиболее часто отступление от рекомендаций наблюдалось при контроле эффективности антихеликобактерной терапии. Причин может быть несколько. Малая доступность многих методов диагностики данной инфекции, отсутствие, по разным причинам, в условиях реальной практики возможности выдержать необходимый временной промежуток перед проведением контроля эрадикации, низкий комплаенс пациентов, недостаточная информированность врачей об особенностях применения тех или иных диагностических тестов.

На практике выбор метода выявления *H. pylori* в большинстве случаев определяется клиническими особенностями пациента (показаниями для проведения ЭГДС) и доступностью тех или иных методов. Антихеликобактерная терапия ранее не леченым больным может быть назначена при получении положительного результата любого из инвазивных или неинвазивных тестов. При этом допустимо использование только одного метода.

При выборе метода первичной диагностики и контроля эрадикации необходимо учитывать несколько клинически значимых моментов:

- низкая плотность обсеменения слизистой оболочки *H. pylori*, имеющая место при приеме антисекреторных средств, препаратов висмута и антибиотиков (в т.ч. после неудачной эрадикации) в течение месяца перед проведением исследования может значительно снижать диагностическую точность большинства методов, выявляющих непосредственно бактерию или продукты ее жизнедеятельности;
- серологический тест с определением антител к *H. pylori* методом иммуноферментного анализа может применяться для первичной диагностики только у пациентов, которым ранее эрадикация не проводилась;
- после успешной эрадикации *H. pylori* антитела к этой бактерии могут циркулировать в кро-

ви в течение очень длительного времени, поэтому серологический тест не может использоваться для оценки эффективности эрадикации.

На рисунке 6 представлен общий алгоритм выявления инфекции *H. pylori* [15].

Первичная диагностика. В случае выполнения пациенту ЭГДС предпочтение следует отдать инвазивным методам: быстрому уреазному тесту и гистологическому исследованию биоптатов слизистой оболочки желудка. Метод мазков-отпечатков, широко применяемый в нашей стране, также может использоваться. По данным С.Г. Хомерики, чувствительность (89%) и специфичность (92,7%) цитологического метода сопоставимы с показателями гистологического метода [17].

Необходимо учитывать, что у пациентов с выраженным атрофическим гастритом и язвенным кровотечением низкая плотность колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* может стать причиной ложноотрицательных результатов. В этом случае следует дополнительно определить антитела IgG к *H. pylori* в крови, при условии, что ранее у пациента эрадикация не проводилась.

При планировании проведения антихеликобактерной терапии в рамках стратегии «test and treat», не предполагающей проведения ЭГДС, методами выбора являются уреазный дыхательный тест (предпочтение должно отдаваться ¹³C-уреазному дыхательному тесту) и определение антигена *H. pylori* в кале. При их недоступности можно использовать тест с определением антител IgG к *H. pylori* в крови (при условии, что ранее эрадикация не проводилась).

Если пациент уже принимает ИПП, практически все перечисленные инвазивные и неинвазивные тесты могут применяться не ранее чем через 2 недели после отмены данных лекарственных средств [1]. За это время плотность обсеменности *H. pylori* слизистой оболочки желудка увеличивается, что вос-



- Обладает бактерицидной активностью к *Helicobacter pylori*
- Оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие
- Терапия синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи

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.* **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** 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.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды. Владелец регистрационного удостоверения. Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды.

АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ПРОДУКЦИИ: Представительство Компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, ПФЦ «Нурлы Тау» здание 4В, офис 20, тел.: +7 (727) 311-13-90, факс: +7 (727) 311-13-89

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

РК-ЛС-5-№010006 от 15.03.2012г. Разрешение №4150 от 25.06.2013г. до 15.03.2017г.



Для специалистов здравоохранения. Для распространения на специализированных мероприятиях.

Первичная диагностика *H. pylori*

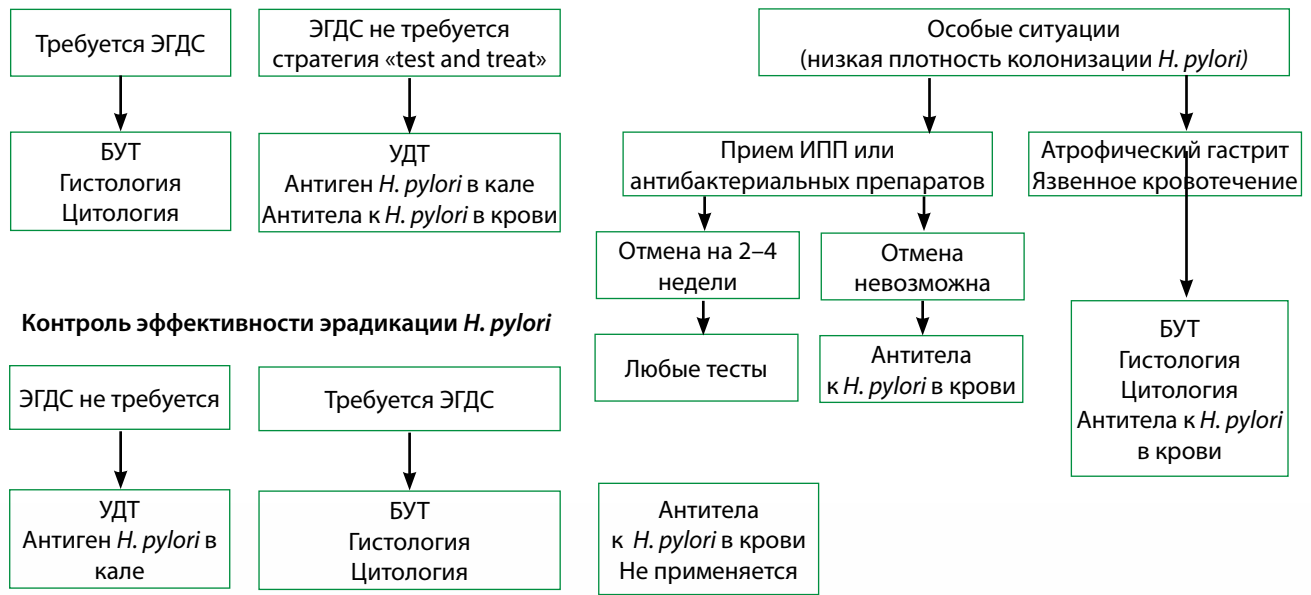


Рисунок 4. Алгоритм диагностики инфекции *H. pylori* (БУТ – быстрый уреазный тест, УДТ – уреазный дыхательный тест, ИППП – ингибиторы протонной помпы)

становливают чувствительность методов диагностики. Для антибактериальных препаратов период «отмывки» еще больше, и составляет 4 недели. Исключением из этого правила является иммуноферментный анализ на антитела *H. pylori* в крови ранее не леченых больных.

Контроль эффективности антихеликобактерной терапии, независимо от используемых тестов, должен проводиться не ранее 4 недель после окончания курса эрадикационной терапии. Несоблюдение этого правила ведет к ложному заключению об эффективности терапии. Следовательно, при этом сохраняется риск рецидива язвенной болезни и прогрессирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Предпочтение следует отдавать неинвазивным методам: 13С-уреазному дыхательному тесту и определению антигена *H. pylori* в кале. Исключение составляют случаи, требующие проведения повторной ЭГДС, например, при язвенной болезни желудка, когда применяют гистологическое исследование, быстрый уреазный тест и их сочетание. Следует учитывать, что эти тесты следует проводить не ранее чем через 30 дней после за-

вершения приема всех препаратов схемы, включая ИППП.

Для контроля эрадикации тест на антитела к *H. pylori* в крови не должен использоваться.

Эффективность четырехкомпонентной схемы в составе ИППП, висмута трикалия дицитрата (480 мг в сут.), джозамицина (2000 мг в сут.) и амоксициллина (2000 мг в сут.) составила 92,7%, что позволяет использовать данную схему в лечении инфекции *H. pylori*. Данные результаты подтверждают возможность достижения высоких показателей уровня эрадикации при добавлении к тройной терапии первой линии висмута трикалия дицитрата.

В 78,8% случаев терапия хорошо переносилась. Отмечено небольшое количество зарегистрированных нежелательных реакций. Данный факт, с одной стороны может свидетельствовать о хорошей переносимости схемы с джозамицином, с другой, вероятно, может отражать низкую частоту репортирования нежелательных реакций в повседневной клинической практике.

Оценка параметров качества жизни по шкалам опросника EQ-5D-5L свидетельствует о значимом

повышении качества жизни после антихеликобактерной терапии. Наибольший прирост был отмечен по шкалам повседневной активности, беспокойства/депрессии и общей оценки своего здоровья.

В целом, полученные данные указывают на необходимость дальнейшего проведения наблюдательных программ по мониторингу клинической практики ведения пациентов с *H. pylori*-инфекцией и повышения уровня знаний врачей, в т.ч. с помощью проведения образовательных программ.

Таким образом, итоговые результаты наблюдательной программы «ПАРАД» свидетельствуют что:

Клиницисты хорошо знакомы с показаниями к эрадикации *H. pylori*. В рутинной клинической практике она наиболее часто проводится при язвенной болезни и хроническом гастродуодените. Проведение эрадикации *H. pylori* при отсутствии прямых показаний отмечено менее чем в 1% случаев.

Первичная диагностика инфекции *H. pylori*, как правило, проводится только одним методом, чаще инвазивным – 69,8%. Неинвазивные тесты назначались в 46% случаев. Два и более метода диагностики использованы в 15,5% случаев.

С целью контроля эффективности эрадикации чаще используются неинвазивные методы (73,9%), чем инвазивные (33,3%). Два и более метода диагностики используются редко (7%).

Отступления от клинических рекомендаций при проведении контроля эрадикации наблюдаются

в 67,3% случаев: преждевременное контрольное исследование проводится в 62,8% наблюдений, серологический метод используется в 16,8% случаев.

Четырехкомпонентная схема терапии (ИПП, висмута трикалия дицитрат, амоксициллин и джозамицин) обеспечивает эрадикацию

H. pylori у 92,7% пациентов.

Эффективность десяти- и четырнадцатидневной терапии выше (90–95%), чем семидневной (85,4%).

Переносимость исследуемой схемы терапии оценивается как хорошая в 78,8% случаев. Нежелательные явления регистрировались менее чем в 1% случаев. ■

Список литературы

1. Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646–664.
2. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19 (3): 449–490.
3. Коллектив авторов. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое Московское соглашение). Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2013; 5: 3–11.
4. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика 2011; 4 (4): 3–7.
5. McNicholl A.G., Tepes B., Gasbarrini A., et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management: Interim Analysis. Gastroenterology 2014; 146 (5): S–395.
6. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л., с соавт. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2010; 2: 3–7.
7. Malfetheriner P. Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 538–539.
8. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.Н. с соавт. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2012; 8: 92–97.
9. Ciccaglione A.F., Cellini L., Grossi L., Marzio L. Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first-line treatment of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol 2012; 18 (32): 4386–4390.
10. Liu W.Z., Xie Y., Cheng H. et al. Fourth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Dig Dis 2013; 14: 211–221.
11. Минушкин О.Н., Иванова Е.В. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на рецидивы язвенных кровотечений. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2008; 4: 12–16.
12. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Bismuth improves the effectiveness of *H. pylori* eradication. Helicobacter 2009; 14 (4): 401.
13. 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.
14. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт IV/ Вестник практического врача 2012; Спецвыпуск 1: 36–41.
15. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Ведение пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2013; 5: 93–101.
16. Herdman M., Gudex C., Lloyd A., et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res 2011; 20: 1727–1736.
17. Хомерики С.Г., Касьяненко В.И. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. – С.-Петербург: ООО «АМА», 2011. – 110 с.

Список врачей, участвующих в исследовании, находится в редакции

Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее



Т.Д. Звягинцева – д.м.н., профессор, А.И. Чернобай
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

В последние годы во многих странах мира отмечается рост количества больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) – самостоятельной нозологической формой хронического поражения печени невирусного и неалкогольного генеза, для которого характерна жировая дистрофия печени с воспалительно-некротическими изменениями ее паренхимы и стромы.

По выражению U. Leuschner (2003), «НАСГ = АСГ – алкоголь». Среди причин хронического прогрессирующего поражения печени НАСГ занимает 4-е место, значительно опережая вирусный гепатит В.

Рост заболеваемости НАСГ обусловлен увеличением количества больных с ожирением, метаболическим синдромом и другими нарушениями обмена веществ. Заболевание чаще диагностируют у женщин в возрасте 41–60 лет, особенно при наличии инсулин-независимого сахарного диабета и ожирения.

Основными факторами внешней среды, влияющими на риск формирования НАСГ, являются: высококалорийная диета; стресс, сопровождающийся гиперфагической реакцией (аномальные типы пищевого поведения и переедания, приводящие к ожирению); низкая физическая активность, воздействие токсичных ксенобиотиков окружающей среды и др.

Примерно у 40% пациентов с НАСГ не удается обнаружить факторы риска развития заболевания.

Независимыми предикторами тяжелого прогрессирующего течения НАСГ являются: возраст

старше 45 лет; женский пол; ожирение (ИМТ >30 кг/м²); сахарный диабет 2 типа; индекс ИР>5; увеличение активности АЛТ более чем в 2 раза; уровень триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л; наличие артериальной гипертензии; фиброз; генетические факторы (дефекты β-окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенных локусов антигенов системы HLA) и др.

НАСГ обычно характеризуется доброкачественным и бессимптомным течением с неспецифической клинической картиной.

Комплексная терапия НАСГ включает:

- модификацию образа жизни: постепенное снижение массы тела на 1,6–2 кг/мес. (при резком похудении увеличивается риск развития портального фиброза и прогрессирования воспаления в печени вследствие избыточного поступления свободных жирных кислот в печень на фоне периферического липолиза);
- оптимизацию физической активности (степень снижения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интен-

сивностью физических упражнений);

- диетотерапию: рациональное низкокалорийное питание (от 1200 до 600 ккал/сут.) с ограничением употребления жира, консервированных продуктов, алкогольных напитков и обогащение пищи витаминами и натуральными пребиотиками (фрукты, топинамбур, лук-порей, артишок);
- коррекцию метаболических нарушений: лечение инсулинорезистентности, дислипидемии, гипергликемии;
- отмену всех потенциально гепатотоксичных препаратов, что обычно способствует улучшению функционального состояния печени.

До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАСГ, в связи с чем лечебные мероприятия направлены на уменьшение влияния факторов риска развития заболевания, устранение прогрессирования патологических процессов в печени и предотвращение развития фиброза и цирроза.

Широкий выбор лекарственных средств, воздействующих на раз-



личные звенья патогенеза НАСГ, и отсутствие единого подхода к лечению заболевания определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности и оптимизации существующих схем терапии.

В лечении НАСГ патогенетически оправдано дифференцированное назначение гепатопротекторов, обладающих выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, мембранопротекторными, иммуномодулирующими свойствами, оказывающих положительное терапевтическое воздействие на многие звенья патогенеза заболевания.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлены и отечественные гепатопротекторы – глутаргин, экстракт артишока, пифламин и Антраль.

Гепатопротектор Антраль более 10 лет успешно используется в терапевтической и гастроэнтерологической практике при лечении гепатобилиарной патологии. Препарат представляет собой координационное соединение, содержащее алюминий и аминокарбоновую кислоту. Комплексы металлов с органическими лигандами, в частности аминокарбоновыми кислотами, характеризуются низкой токсичностью, продолжительным лечебным эффектом, отсутствием выраженных побочных явлений.

Благодаря наличию оксиметильной группы в N-положении бензольного кольца Антраль угнетает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), нейтрализует свободные радикалы в крови и тканях, активирует эндогенную антиоксидантную систему организма. Имеется информация о положительном влиянии Антраля на систему антиоксидантной защиты (АОЗ) при синдроме хронической усталости у больных с билиарной патологией: препарат восстанавливал равновесие про- и антиоксидантных систем, улучшал биохимические показатели у таких пациентов.

Антраль увеличивает уровень гликогена в печени, повышает синтез белка и фосфолипидов. При

этом снижается проницаемость клеточных мембран, уменьшается степень поражения ядерного компонента гепатоцитов и клеток Купфера, стимулируются репаративные процессы в печени.

Активируя систему цитохромов, препарат нормализует процессы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, восстанавливая энергетические процессы и функционирование монооксигеназных систем гепатоцитов, повышая активность метаболических процессов, конъюгацию и антитоксическую функцию печени.

Противовоспалительное, противоэкссудативное и анальгезирующее действие Антраля основано на способности препарата стабилизировать мембраны лизосомальных ферментов, уменьшать миграцию клеток в очаг воспаления, тормозить дегрануляцию базофильных гранулоцитов, ингибировать циклооксигеназу, нарушая синтез простагландинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, он угнетает синтез и активность брадикинина, нейроактивных веществ, снижая тем самым чувствительность болевых рецепторов. Ангиопротекторное действие Антраля проявляется в восстановлении капиллярной гемоперфузии, улучшении микроциркуляции.

По данным литературы, этот препарат успешно применялся для коррекции патологии зрения у больных хроническими заболеваниями печени, при нарушении микроциркуляции у лиц с сахарным диабетом и гнойно-некротическими осложнениями (в сочетании с антиагрегантами).

Механизм иммуномодулирующего действия Антраля обусловлен способностью антраниловой кислоты, входящей в состав препарата, стимулировать продукцию эндогенного интерферона (ИФН), повышать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, восстанавливать нормальный иммунный статус. Под влиянием Антраля наблюдается увеличение количества Т-хелперов, нормализация иммунорегуляторного индекса

(ИРИ), снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что способствует уменьшению выраженности метаболического токсикоза. Положительный терапевтический эффект Антраля на показатели иммунного статуса при гепатитах алкогольного генеза, остром и хроническом вирусном гепатите В, токсических гепатитах, хронических гепатитах и циррозе печени (ЦП) отмечали многие авторы. Антраль нормализует биохимические показатели печени, не оказывает желчегонного действия.

Было изучено влияние Антраля на течение хронического токсического и хронического алкогольного гепатитов, при этом было выявлено улучшение иммунных и клинико-биохимических показателей у этих групп больных в результате лечения. Так, у пациентов увеличилось содержание Т-хелперов, нормализовались показатели ЦИК, отмечалось снижение процессов липопероксидации – уменьшилась концентрация малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови.

Доказано, что Антраль улучшает клинико-биохимические показатели при сопутствующем хроническом панкреатите, улучшает репарацию слизистой оболочки, ускоряет заживление эрозий и язв слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Комбинированное назначение Антраля и глутаргина восстанавливает метаболический гомеостаз (нормализуется содержание каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови, тем самым восстанавливается баланс между про- и антиоксидантными системами) у больных с хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с пептической язвой ДПК.

Антраль обладает широким спектром фармакологической и терапевтической активности и оказывает гепатопротекторное, пролонгированное противовоспалительное, противоэкссудативное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, жаропонижающее, ангиопротекторное действия (уменьшает

микроциркуляторные нарушения). Препарат способствует уменьшению астеновегетативных нарушений, диспептического синдрома, улучшает аппетит, нормализует сон. Принимается внутрь по 0,2 г 3 раза/сут. после еды на протяжении 15–20 дней.

Цель исследования

Изучение клинической эффективности применения отечественного гепатопротектора Антраль при лечении пациентов с НАСГ.

Критерии включения: отсутствие алкогольного анамнеза и алкогольного стеатогепатита; наличие метаболического синдрома, избыточной массы тела (ИМТ >30 кг/м²); гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия; минимальная степень активности цитолиза (АЛТ увеличена не более чем в 3 раза) и иммуновоспалительного синдромов; приверженность больных к лечению.

Критерии исключения: наличие в крови положительных маркеров HCV, HBV, HDV-инфекции по результатам ПЦР; злоупотребление алкоголем; аутоиммунный гепатит; ЦП.

Материалы и методы

Обследовано 28 больных с НАСГ умеренной степени активности, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении. Среди них – 8 мужчин и 20 женщин в возрасте 28–52 лет. Избыточная масса тела отмечалась у 19 больных (ИМТ 31,2±0,08 кг/м²; p<0,05). У 4 (14,2%) участников исследования отмечался сопутствующий сахарный диабет 2 типа.

Диагноз был верифицирован с помощью клинико-биохимических, инструментальных, серологических методов исследования.

Все больные на фоне диеты №5, обогащенной липотропными ингредиентами и жирорастворимыми витаминами с ограниченным содержанием животных жиров и холестерина, получали гепатопротектор Антраль по 1 таблетке 3 р./сут. после еды в течение 3 нед. пребывания в гастроэнтерологическом стационаре, затем амбулаторно на протяжении 1 мес. по 1 таблетке 2 р./сут. в качестве поддерживающей терапии.

Критерии эффективности лечения:

- динамика клинических проявлений;
- результаты биохимических и серологических методов исследования;
- показатели продуктов ПОЛ и АОЗ;
- показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты и обсуждение

У 23 (82,1%) больных отмечался астено-вегетативный синдром, проявляющийся в виде психоэмоциональной неустойчивости, нарушений сна, раздражительности, головной боли. Диспептический синдром наблюдался у 22 больных (78,5%), дискомфорт в правом подреберье – у 21 (75%) пациента, абдоминальный синдром – у 14 (50%), гепатомегалия – у 23 (82,1%), телеангиэктазии – у 7 (25%) больных (табл. 1). У 4 (24,2%) больных заболевание протекало бессимптомно.

Среди биохимических синдромов преобладал цитолитический: уровень АЛТ был повышен в 2,6 раза, АСТ – в 2,4 раза у 71,4% пациентов (p<0,001), активность γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) была повышена в 1,8 раза у 42,8% (p<0,05). Гиперхолестеринемия отмечалась у 64,2% пациентов, гиперлипидемия – у 85,7%, гипербилирубинемия – у 39,2%. Иммуновоспалительный синдром проявлялся гипоальбуминемией у 7 (25%) больных и гипергаммаглобулинемией – у 8 (28,5%; табл. 2).

При серологическом исследовании крови методами ПЦР, ИФА на маркеры гепатотропных вирусов были получены отрицательные результаты.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 26 (92,8%) больных с НАСГ наблюдалась гепатомегалия с повышенной экзогенностью печени и различной степенью выраженности жировой инфильтрации. I степень стеатоза печени (по ультразвуковым критериям) наблюдалась у 25% пациентов, II – у 60%, III степень – у 15%.

При изучении показателей ПОЛ и АОЗ у больных с НАСГ наблюдались изменения, характерные для оксидативного стресса: достоверное повышение первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижение активности неферментного звена АОЗ – липовитаминов (табл. 3).

Нарастание уровней первичных продуктов ПОЛ (триеновые конъюгаты (ТК), тетраеновые конъюгаты (ТТК), оксодиеновые конъюгаты (ОДК) отражает губи-

Таблица 1. Динамика клинических синдромов у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

	До лечения	После лечения
Астено-вегетативный синдром	23 (82,1%)	0
Диспептический синдром	22 (78,5%)	1 (4,5%)
Абдоминальный синдром	14 (50%)	3 (21,4%)
Дискомфорт в правом подреберье	21 (75%)	2 (9,5%)
Гепатомегалия	23 (82,1%)	2 (8,7%)
Спленомегалия	3 (10,7)	2 (66,6%)



Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АЛТ, ммоль/ч.хл ⁻¹	0,47±0,04	1,67±0,06	0,70±0,02*
АСТ, ммоль/ч.хл ⁻¹	0,35±0,06	1,84±0,08	0,47±0,01*
ЩФ, ммоль/ч.хл ⁻¹	1,51±0,20	3,1±0,25	1,45±0,24*
Общий билирубин, мкмоль/л	16,95±0,81	25,42±0,37	18,06±0,48*
Альбумин, г/л	48,2±1,8	38,12±0,52	45,42±0,54
Холестерин, ммоль/л	4,32±0,19	7,5±0,14	5,3±0,18*
α-Лipoproteиды, ед.	43,13±2,6	72,19±2,9	48,16±3,1*
ТГ, ммоль/л	1,54±0,14	4,34±0,12	2,28±0,16*
ЛПВП, ммоль/л	1,54±0,19	1,06±0,05	1,32±0,07*
ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,17	4,12±0,17	3,42±0,14*
ЛПОНП, ммоль/л	0,23±0,29	0,58±0,16	0,34±0,20*
Холестерин/ЛПНП (коэффициент атерогенности)	2,52±0,05	4,34±0,12	2,98±0,09
ГГТП, ммоль/ч.хл ⁻¹	4,1±0,18	6,1±1,2	5,4±0,17
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,65	6,19±0,32	5,63±0,42*
Тимоловая проба, ед.	2,0±0,2	4,7±0,5	2,8±0,2*

*p<0,001.

Таблица 3. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
МДА, нмоль/мл	26,7±2,2	20,9±2,0*
ДК, мкмоль/мл	0,25±0,02	0,08±0,003*
ТК, мкмоль/мл	0,04±0,005	0,011±0,001*
ТТК, Д/мл	1,09±0,03	0,44±0,06
ОДК, мкмоль/мл	0,077±0,03	0,022±0,002
Общая антиоксидантная активность, ед.	0,5±0,02	0,06±0,04
Витамин А, мкмоль/мл	0,01±0,001	0,022±0,003*
Витамин Е, мкмоль/мл	0,08±0,01	0,3±0,04*
β-Каротин, мкмоль/мл	0,03±0,003	0,08±0,01*

*p<0,05.

ну изменений в системе свободно-радикального окисления липидов. Повышенное содержание МДА до 27,2±2,1 нмоль/мл у 75% больных свидетельствует о снижении резистентности гепатоцитов и об интенсивности процессов ПОЛ, а снижение уровня жирорастворимых витаминов А, Е, β-каротина характеризует нарушение неферментного звена АОЗ.

При исследовании показателей иммунологического статуса у больных с НАСГ умеренной активности выявлен синдром иммунологического дефицита (табл. 4).

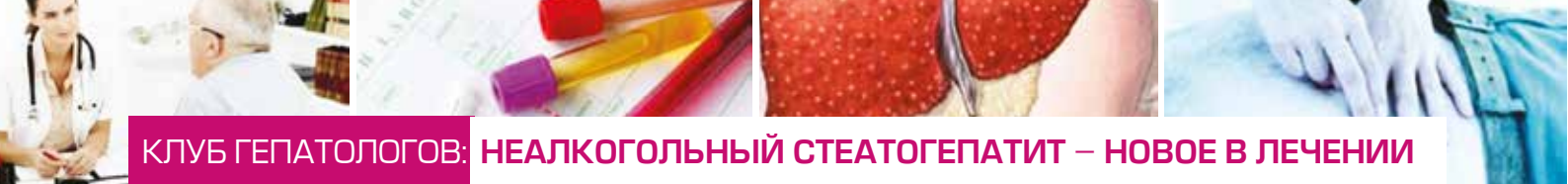
При изучении субпопуляционного состава мононуклеаров крови отмечалось снижение количества CD4+, CD3+, незначительное повышение содержания CD8+, CD20+, свидетельствующее о нарушении иммунологического статуса у пациентов с НАСГ (p<0,05).

В результате лечения пациентов с НАСГ с применением препарата Антраль на протяжении 20 дней пребывания в стационаре отмечалась выраженная положительная динамика уже на 4–5-й день лечения: купированы астеновегетативный (100%), диспептический

синдромы (95,5%), что свидетельствует об уменьшении синдрома метаболической интоксикации у этих больных. Болевой синдром умеренной интенсивности сохранялся у 3 больных из 14 (21,4%), ощущение дискомфорта в правом подреберье – у 2 пациентов из 21 (9,5%).

Гепатомегалия после курса терапии наблюдалась у 2 больных из 23 (8,7%).

У 9 из 19 больных с избыточной массой тела отмечалось снижение ИМТ до 27,1±0,08 кг/м² (p<0,05), у 10 наблюдалась положительная



КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

тенденция к снижению массы тела ($p > 0,05$).

На фоне лечения отмечалась нормализация показателей глюкозы до контрольных у 45% пациентов ($p < 0,001$), уровня холестерина – у 66,6%, триглицеридов – у 10,8% больных ($p > 0,001$), ЛПНП – в 1,4 раза ($p < 0,001$). Содержание ЛПВП увеличилось в 1,9 раза ($p < 0,001$).

При ультразвуковом исследовании больных после лечения отмечалось отсутствие стеатоза печени у 50% пациентов, I степень стеатоза определена у 35%, II степень – у 15% больных.

У всех пациентов, получавших терапию препаратом Антраль, достоверно снизились или восстановились до контрольных значений показатели цитолиза, холестаза, иммуновоспалительного синдрома, что подтверждает его положительное влияние на мембрану гепатоцита и его органелл (митохондрий и рибосом) и свидетельствует о противовоспалительном, мембрано- и гепатопротекторном, репаративном действии препарата. Исчезновение гепатомегалии у 91,3% пациентов также подтверждает выраженное гепатопротекторное действие препарата.

При изучении показателей продуктов ПОЛ/АОЗ через 10 дней лечения отмечалось отчетливое достоверное снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ.

Неферментное звено АОЗ характеризовалось достоверным восстановлением количества липовитаминов – витамина Е ($p < 0,001$), витамина А ($p < 0,05$), β -каротина ($p < 0,01$), способных противостоять инициации ПОЛ под влиянием токсичных эндогенных и экзогенных метаболитов.

После проведенной терапии у больных с НАСГ наблюдалась нормализация иммунного статуса и уменьшение проявлений вторичного иммунодефицита к концу 2-й недели лечения: повысилось количество CD8+, CD3+, снизились CD20+, ИРИ, нормализовались

Таблица 4. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
В-лимфоциты (CD20+)	19,42±1,11	13,23±0,64*
Т-лимфоциты (CD3+)	58,75±1,44	71,54±1,29*
Т-хелперы (CD4+)	36,22±0,89	43,04±1,02*
Т-супрессоры (CD8+)	24,10±0,62	32,12±0,67
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,52±0,07	1,34±0,15
НК-клетки (CD16+)	18,25±1,19	16,62±0,8
Комплекс, ед. опт. плот.	0,65±0,03	0,98±0,05
IgA, г/л	2,83±0,18	1,8±0,2
IgG, г/л	16,31±0,73	13,8±0,4*
ЦИК, ед. опт. плот.	0,06±0,005	0,02±0,006

* $p < 0,05$.

уровни ЦИК, иммуноглобулинов А и G.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной терапевтической эффективности препарата Антраль при лечении больных с НАСГ.

В литературе имеются сведения о профилактическом назначении препарата Антраль в очагах вирусных гепатитов (А+Е; А+В) и снижении при этом заболеваемости в 2,8 раза. Назначение Антраля на протяжении 10 дней способствует повышению уровня ИФН в сыворотке крови в среднем в 3,5–4,6 раза, что послужило основанием для лечебного и профилактического применения препарата при вирусных гепатитах.

Согласно данным литературы, при проведении медицинской реабилитации больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) назначение Антраля вместе с экстрактом артишока в 1,8 раза повышало количество больных, достигших стойкой клинико-биохимической ремиссии. Авторы рекомендуют включать комбинацию Антраль + экстракт артишока в лечебный и реабилитационный комплекс лиц с ХВГС в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом.

Выводы

Применение Антраля является патогенетически обоснованным, поскольку он способствует своевременной регрессии основных клинических проявлений и биохимических синдромов НАСГ.

Включение в схему лечения препарата Антраль способствует более быстрому восстановлению содержания продуктов ПОЛ и АОЗ, замедляет развитие оксидативного стресса, стабилизирует углеводный и липидный обмен, восстанавливает энергетический потенциал клеток печени.

Препарат обладает иммунокорректирующим действием, предупреждает развитие вторичного иммунодефицита у больных с НАСГ.

Предположительно наличие у препарата Антраль противовирусного действия, однако полученные данные требуют дальнейшего изучения.

Отсутствие побочных эффектов при приеме препарата и хорошая переносимость позволяют провести дополнительные курсы лечения в амбулаторных условиях. ■

Список литературы находится в редакции.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР С КОРОТКИМ КУРСОМ ЛЕЧЕНИЯ

АНТРАЛЬ®

гепатопротектор

Потому что Вам нужна здоровая печень!

- Восстанавливает клетки и функции печени
- Обладает противовоспалительным и обезболивающим действием
- Защищает печень от воздействия вредных веществ
- Курс лечения 3-4 недели

Торговое название Антраль®

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 0,1 г и 0,2 г

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество - Антраль® в пересчете на сухое вещество 100 мг (0,1 г) или 200 мг (0,2 г).

Фармакологические свойства

Антраль® относится к группе гепатопротекторных препаратов. Эффективен в лечении острых и хронических гепатитов различного генеза, циррозов печени, способствует уменьшению астеновегетативных нарушений, улучшает аппетит, сон, уменьшает диспептические явления. При курсовом применении препарат нормализует содержание билирубина, у-глобулинов, холестерина в крови, протромбиновый индекс, активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) и щелочной фосфатазы. Антраль® обладает пролонгированным противовоспалительным, обезболивающим действием. Антраль® способствует ослаблению последствий воздействия гепатотоксинов, активизации репаративных процессов в гепатоцитах и практической нормализации показателей

структурно-функционального состояния печени. Препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов в крови и тканях, поддерживает активность антиоксидантных систем организма, обуславливает стабилизацию структуры печени и мембран гепатоцитов.

Показания к применению

- острые и хронические гепатиты различной этиологии (вирусные, алкогольные, медикаментозные, токсические)
- жировая дистрофия и циррозы печени
- воспалительные заболевания желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы
- резекции желчного пузыря
- профилактика заболеваний печени вследствие вредного воздействия токсинов различной этиологии: алиментарные токсины, лекарственные средства, химиотерапия, лучевая терапия.

Способ применения и дозы

Антраль® назначают внутрь, после еды 3 раза в день: - взрослым и детям старше 10 лет - по 1 таб 0,2 г на прием; при циррозе печени: в первую неделю лечения - по 2 таб 0,2 г на прием, затем 2-3 недели - по 1 таб 0,2 г на прием;

- детям в возрасте 4-10 лет (в т.ч. при циррозе печени) - по 1 таб 0,1 г на прием. Продолжительность лечения зависит от тяжести болезни. Средний курс лечения составляет 3-4 недели.

Курс лечения следует повторить через 3-4 недели.

Рекомендуется принимать Антраль® через 20-30 минут после еды, с умеренным количеством воды.

Побочные действия

Препарат хорошо переносится больными.

Редко: диспептические явления.

Противопоказания

- нарушение выделительной функции почек
- индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 4 лет

Лекарственные взаимодействия

Антраль® хорошо совместим с антибактериальными, детоксицирующими, желчегонными, витаминными препаратами, что позволяет его включить в комплексную терапию. При одновременном применении у пациентов с циррозом печени Антраль® не влияет на активность стероидных и цитостатических препаратов; допускается уменьшение (до 50-70 %) ранее употребляемой дозы стероидов без дальнейшего снижения эффективности лечения.

Особые указания

Применение в педиатрической практике В данной лекарственной форме препарат не назначают детям в возрасте до 4 лет. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Препарат не влияет на способность управлять транспортным средством или работать с потенциально опасными механизмами.

Условия хранения

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

Срок хранения 2 года.

Препарат не следует применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек без рецепта.

Производитель

ПАО "Фармак", Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

РК-ЛС-5N°015725 от 17.03.2010

РК-ЛС-5N°015726 от 17.03.2010

Разрешение N°К245VBV00000342 от 31.07.2014 г. до 17.03.2018 г.



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)
Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Амангельды, 59А, БЦ «Шартас»; 9 этаж
Тел/факс: +7 (727) 267 64 63, E-mail: a.iladobruik@gmail.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

УДК 616.36-006.6-07-08

Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении



Т.Я. Чернобровкина, Я.Д. Янковская
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, г. Москва

В аналитическом обзоре описаны механизмы гепатоканцерогенеза. Представлена классификация гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), этиология, диагностическая тактика при подозрении на ГЦК и варианты лечения. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают – цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA >104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. В обзоре представлен клинический случай ГЦК у больной с хроническим гепатитом С и исходом в цирроз печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, скрининг, HBV-инфекция, HCV-инфекция, гепатоканцерогенез, альфафетопротейн, лечение ГЦК.

T.Y. Chernobrovkina, Y.D. Yankovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, medical faculty, Moscow

Hepatocellular carcinoma. Recent advances in diagnosis and treatment

In analytical review describes the pathogenic mechanisms of hepatocarcinogenesis and some risk factors of grow more serious progress of HCC. There modern classifications of HCC, aetiology, some of diagnostic methods in suspicion on HCC and different variants of treatment by means of medical drugs and nonmedical tactics are presented. The main risk factors for the development HCC – liver cirrhosis, man, the age of 50 year, HBV DNA >104 copies/ml, positive HBeAg in blood serum, genotype С HBV, mutations in the area core promoter, increased activity ALT. The clinical example of patient with HCC and the outcome of liver cirrhosis are illustrated.

Keywords: hepatocellular carcinoma, screening, HBV-infection, HCV-infection, hepatocarcinogens, alfafetoprotein, treatment HCC.

Список сокращений

HiTT – высокочастотная термотерапия,
LiTT – лазерная термотерапия, РЕИ – инъекции этанола, ТАЕ, ТАСЕ – трансартериальная химиоэмболизация, ТАС – трансартериальная гемоперфузия, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратамино-трансфераза, АФП – альфа-фетопротейн, АФП-L3 – альфа-фетопротейн-L3, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, ДКП – дес-гамма-карбоксипротромбин, ЛГД – лактатдегидрогеназа, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПТИ – протромбиновый индекс, ПЦР – полимеразная цепная реакция, РЧА – радиочастотная абляция, СРБ – С-реактивный белок, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЦП – цирроз печени, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

Частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [3]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространенных форм рака, занимая 5-е место по распространенности, 3-е – по числу летальных исходов среди злокачественных новообразований печени и 1-е место среди причин смерти у больных циррозом печени (ЦП), что требует разработки

мер ее ранней профилактики и лечения. В России ежегодно регистрируется порядка 6000 пациентов с диагнозом ГЦК [1, 2].

Во всем мире HBV-инфекция по-прежнему является ведущим причинным фактором развития ГЦК, и на ее долю приходится 50–55% случаев из 75–80% всех вирусных гепатотропных инфекций [5, 18]. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают – цирроз печени (ЦП),

мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA >104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. Механизмы гепатоканцерогенеза при HBV-инфекции в настоящее время активно изучаются. Известно, что естественный репликативный цикл HBV проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках внедрения вирусной ДНК. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при HBV остается неясным. Также отмечено, что HBsAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления [18]. Хроническое течение HBV-инфекции приводит к прогрессирующему воспалению печени, развитию фиброза, ЦП и, в конечном итоге, ГЦК.

Вторым по частоте во всем мире и первым в странах Западной Европы, США и Японии этиологическим фактором ГЦК является HCV-инфекция. Естественная эволюция заболевания при отсутствии или слабо выраженном фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10–20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени наблюдается у большинства больных в течение 5–10 лет [28]. ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем большинстве наблюдений формируется на фоне ЦП с частотой 1–4% в год, а за 5 лет наблюдения 13% больных с ЦП класс А по Чайлду-Пью демонстрируют формирование первичного рака печени [9].

Описаны вероятные механизмы злокачественной трансформации на фоне HCV-инфекции: взаимодействие core-протеина вируса гепатита С с геномом клетки (клетками H-ras p53) и повреждение генома в реакциях перекисного окисления. Ядерный белок HCV может вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоз. Высокая экспрессия ядерного белка приводит к возникновению ГЦК даже в отсут-

ствии некроза и воспалительной реакции в печени. Ядерный белок снижает экспрессию антионкогена p53, подавляя апоптоз и способствуя, таким образом, клеточному росту. Наиболее часто ГЦК развивается при 1b-генотипе HCV. Больные с этим генотипом вируса также плохо отвечают на противовирусную терапию интерфероном. Доказано, что NS5A белок 1b-генотипа может блокировать интерферон-зависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, запускает противовирусный ответ и является супрессором опухоли [3]. Факторами риска развития ГЦК при HCV-инфекции считаются мужской пол, возраст пациента старше 50 лет, высокая гистологическая активность, выраженный фиброз.

По данным литературы зарубежных исследователей, HBV-инфекция способствует развитию ГЦК как посредством повторяющихся циклов воспаления, сопровождающихся гибелью клеток (гепатоцитов) и регенерацией (непрямой путь), так и путем интеграции HBV в геном инфицированной клетки (прямой путь). В свою очередь, в отличие от HBV-инфекции, HCV-инфекция способствует развитию ГЦК только непрямым путем. В результате у пациентов с HCV-инфекцией ГЦК почти всегда диагностируется на фоне ЦП, в то время как у 30% больных HBV-инфекцией ГЦК может возникнуть на фоне цирротически неизменной печеночной ткани [7]. Помимо различий в механизмах канцерогенеза ГЦК, вызванной хронической HBV- или HCV-инфекцией, существуют также некоторые особенности, связанные с клиническими характеристиками данной злокачественной опухоли. Так, доля мужчин, заболевших ГЦК на фоне HBV-инфекции, выше, чем соответствующая доля мужчин среди больных ГЦК, сформировавшейся на фоне HCV-инфекции [26]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ГЦК развивается в среднем на 10 лет раньше у лиц, инфицированных HBV, чем у лиц, инфицированных HCV. Данные различия, возможно, объясняются фактом более раннего инфицирования вирусом гепатита В, чем вирусом

гепатита С, которое осуществляется преимущественно вертикальным путем [13, 26]. Кроме того, размер первичного рака печени, характеристики его роста также имеют ряд отличий между пациентами с ГЦК, вызванной HBV- или HCV-инфекцией. В большинстве случаев у лиц с ГЦК, возникшей на фоне хронического гепатита С, опухоли солитарные, небольших размеров, с наличием капсулы, в то время как опухоли, развившиеся у больных хроническим гепатитом В, мультинодулярные и часто имеют инфильтративный рост [15, 24].

Клинические проявления ГЦК варьируют от бессимптомного течения до выраженной картины печеночной недостаточности. Обычно опухоли малого размера (до 2 см) протекают без клинических симптомов, а при опухоли больше 2 см больные жалуются на длительную слабость, снижение аппетита, снижение веса, субфебрилитет, дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота. ГЦК также может проявляться увеличением печени, анемией, повышением активности печеночных ферментов. У пациентов с диагностированным циррозом печени (желтуха, пальмарная эритема, телеангиоэктазии, гинекомастия, асцит, варикозное расширение вен) развитие ГЦК может быть заподозрено по внезапному усилению признаков печеночной недостаточности.

В клинической практике стандартной считается Барселонская классификация ГЦК, одобренная Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени. В этой классификации выделяют 5 стадий ГЦК: 0 – самая ранняя (рак in situ), А стадия – ранняя (1–3 очага менее 3 см), В стадия – промежуточная (более 3 очагов), С стадия – поздняя (опухоль распространяется за пределы печени, инвазия воротной вены) и D – терминальная, каждой из которой соответствует определенная тактика лечения. На самой ранней стадии 5-летняя выживаемость после резекции печени составляет 90% с очень низкой частотой рецидивов (8% в течение 3-х лет). На ранней стадии ГЦК при верном отборе больных 5-летняя вы-

живаемость после резекции, трансплантации печени и чрескожной деструкции равна 50–70%. Выживаемость больных с промежуточной стадией ГЦК составляет 16–20 месяцев. На поздней стадии ГЦК медиана выживаемости равна 6 месяцам и зависит от класса печеночной недостаточности по Чайлду-Пью. У больных с циррозом печени и ГЦК лечебная тактика определяется согласно классификации тяжести поражения печени по Чайлду-Пью.

Для ранней диагностики ГЦК у пациентов с высоким риском развития первичного рака печени (больные хроническим гепатитом В или С и циррозом печени вне зависимости от этиологии) рекомендуется измерение сывороточного уровня альфа-фетопroteина (серологический скрининг, АФП) с применением ультразвукового исследования органов брюшной полости 1 раз в полгода. Подтверждением эффективности проведения такого скрининга могут служить данные ряда исследований [1, 3]. Так, в рандомизированном контролируемом испытании, осуществленном в Китае и включающем лиц с HBV-инфекцией, вероятность выживаемости больных, подвергшихся скринингу, составила 46,4%, в то время как вероятность выживаемости контрольной группы, не подвергшейся скринингу, составила 0% [2].

АФП был открыт в 1956 г. Bergstrand и Czar. АФП представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем – в эмбриональных гепатоцитах [18]. Первые сведения о пригодности АФП в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г.И. Абелевым [2]. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного АФП сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам).

Однако у 40–50% больных не отмечается повышения уровня АФП

(норма <10 нг/мл) даже при значительном объеме опухолевой массы, у 1/3 больных его уровень не превышает 400 нг/мл и только у 1/5 больных достигает высокодиагностических значений (>400 нг/мл). Уровень АФП больше 400 нг/мл считается диагностическим положительным критерием ГЦК и является также отрицательным прогностическим признаком, коррелируя со стадией заболевания [6]. Чувствительность и специфичность метода при уровне АФП более 100 нг/мл составляют 21% и 93% соответственно. В этой связи УЗИ является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствительность) и 93% (специфичность) [28]. В настоящее время используются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с контрастированием, диагностическая ценность которых зависит от размеров очагов. Так, например, если опухоль больше 2 см в диаметре, точность МРТ превышает 90%, если же опухоль меньше 2 см, этот показатель падает до 33%. Из этого следует необходимость разработки новых направлений в лабораторной диагностике ГЦК. Одним из новых маркеров является дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, причем только у 8% больных с малыми размерами опухолей (<2 см). ДКП также известен как PIVKA-II (протеин, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II), патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах, что является результатом посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В 1984 году Liebman и соавторы впервые описали высокий уровень ДКП как у пациентов с первично диагностированной ГЦК, так и в случаях рецидива ГЦК. Авторы данного наблюдения предположили возможное использование ДКП в качестве диагностического маркера для определения ГЦК [9]. ДКП синтезируется клетками ГЦК и в отличие от АФП не увеличивается при неонкологиче-

ских заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз [7, 25]. Значительное увеличение концентрации ДКП в сыворотке крови наблюдается в 50–60% всех случаев ГЦК и только в 15–30% у больных с ранней ГЦК. Nakagawa и соавторы показали, что чувствительность ДКП для определения ГЦК составляет 48–62%, специфичность 81–98% [26]. При ДКП выше 125 mAU/ml чувствительность данного маркера достигает 89% и специфичность 95% [13]. Рекомендуемый уровень ДКП для выявления ГЦК составляет ≥ 40 mAU/mL [25]. Учитывая то, что связь между сывороточным АФП и ДКП отсутствует, комбинация данных биомаркеров повышает уровень определения ГЦК [13, 24]. Кроме того, высокий уровень ДКП коррелирует с наличием инвазии раковых клеток в портальную вену и, как результат, с неблагоприятным прогнозом [15], а также с наличием рецидива ГЦК после проведенного хирургического лечения [15].

Альфа-фетопrotein-L3 (АФП-L3) является L3-фракцией альфа-фетопroteина, увеличение которой наблюдается у больных хроническими заболеваниями печени и ГЦК. Повышение уровня АФП-L3 в сыворотке крови может отмечаться и при неопухолевых внепеченочных заболеваниях (диабет, панкреатит, гипотиреоз). Впервые измерение АФП-L3 для диагностирования ГЦК было предложено Taketa и соавторами в 1990 году [12]. Чувствительность и специфичность АФП-L3 при уровне интерпретации маркера 15% варьирует от 75% до 96,9% и от 90 до 92% соответственно [11, 22]. По сравнению с АФП показатель АФП-L3 обладает более высокой специфичностью, но схожей чувствительностью. Совместное определение ДКП и АФП-L3 в сыворотке крови является эффективным способом для выявления ГЦК небольших размеров (2 см и менее) [21, 30]. Кроме того, опухоли, синтезирующие АФП-L3, характеризуются более быстрым ростом, большими размерами, низкой дифференцировкой и наличием отдаленных метастазов по сравнению с опухолями без синтеза АФП-L3 [4, 8]. Однако сложности в осуществле-

нии измерения уровня АФП-L3 и невозможность определения АФП-L3 у больных с уровнем АФП <30 нг/мл ограничивают широкое применение данного биомаркера в клинической практике.

Актуальными являются также вопросы терапии ГЦК, которые зависят от стадии болезни, факторов риска и функциональных резервов печени. Методы чрескожной деструкции опухоли предназначены для пациентов с ГЦК на ранней стадии. Помимо инъекции этанола (PEI) в ГЦК может вводиться уксусная кислота или горячий раствор поваренной соли. В течение последнего десятилетия в качестве альтернативы химическому некрозу разработаны различные методики термического воздействия: радиочастотная абляция (РЧА), высокочастотная термотерапия (HiTT), а также лазерная термотерапия (LiTT). Все эти чрескожные манипуляции высокоэффективны, технически просты и сопровождаются низким риском осложнений. Как правило, для полной абляции ГЦК достаточно однократного вмешательства. Процедура выполняется под контролем ультразвука и обеспечивает полный некроз опухоли в 70–80%, 5-летнюю выживаемость 40–70% больных при единичных опухолях диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях добиваются (3–5 см) ремиссии примерно у 50% пациентов. Мета-анализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА выше, чем после PEI [29]. Оба метода сравнимы лишь в отношении ГЦК размером <2 см в диаметре, причем размер зоны некроза легче прогнозировать при РЧА. В связи с этим стандартом локальной деструкции признана методология РЧА [10].

Трансплантация печени считается одним из лучших методов лечения ГЦК, т.к. одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз, сводя риск рецидива к минимуму. Прогноз зависит от времени нахождения больных в листе ожидания. При прогрессивном течении ГЦК к моменту подхода оче-

реди на трансплантацию она зачастую уже не может быть выполнена. Различные исследования указывают на то, что с помощью предварительной чрескожной абляции период ожидания может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации. Существует несколько критериев отбора больных для трансплантации печени: предложенные Объединенной сетью по распределению донорских органов, Калифорнийским Университетом в Сан-Франциско, шкала MELD (модель терминальной стадии болезней печени в США). И, несмотря на расширение критериев отбора больных к трансплантации, дефицит трупной печени и даже пересадка печени живого донора требуют дальнейшего изучения этого метода терапии ГЦК.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАЕ, TACE) или трансартериальная гемоперфузия (ТАС) даже в случае превосходных результатов однократных или повторных TACE расцениваются как паллиативная мера. Через катетер в снабжающую опухоль ветвь печеночной артерии вводят смесь раствора химиопрепарата с эмульсией липиодола, которая вследствие проходящей окклюзии сосуда задерживается преимущественно раковыми клетками. На эффективность терапии не влияет выбор химиопрепарата (митомидин, доксорубин или эпирубицин) и окклюзирующего вещества. Эффективность TACE зависит от печеночной функции [Child A], отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов [14]. Новую эру трансартериальной интервенции открывает использование «выделяющих лекарственных средства шариков» («drug-eluting-beads», DEB-TACE) – нерассасывающихся, нагруженных химиотерапевтическим препаратом гидрогелевых сфер. Преимущество перед классической TACE заключается в замедленном высвобождении и более высокой внутриопухолевой концентрации цитостатика. В рандомизированном контролируемом исследовании 2 фазы через 6 месяцев от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между

классической TACE и DEBTACE. Тем не менее, в группе пациентов, которым назначались «drug-eluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение, а также отмечена менее выраженная гепатотоксичность [27]. В ряде исследований изучалась комбинация TACE с локальной абляцией. Недавно проведенный мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил снижение частоты рецидивов через 1, 2 и 3 года после комбинированной терапии [16]. В отдельных случаях, особенно у пациентов с ГЦК >3 см, такие результаты позволяют рекомендовать комбинацию TACE с абляцией. Согласно данным, полученным на 83 пациентах с ГЦК, комбинация TACE с правастатином увеличивает продолжительность жизни больных с 9 до 18 месяцев [17]. Однако этот факт до сих пор не подтвержден ни в одном другом крупном исследовании. Еще одна перспективная комбинация – TACE и сорафениб – в настоящее время проходит испытания 3 фазы.

Особым вариантом трансартериальной интервенции является введение ¹³¹йод-липидола или микросфер с иттрием ⁹⁰ (селективная внутренняя лучевая терапия – SIRT). Источник бета-излучения иттрий ⁹⁰ наносится на микросферы из искусственной смолы (SIR-SpheresR) или на стеклянные микросферы (TeraSpheresR), причем последние, ввиду низкого эмболического эффекта, могут использоваться и при тромбозе воротной вены. Метод заключается во введении в долевые или сегментарные ветви печеночной артерии микросфер, содержащих иттрий ⁹⁰, с целью облучения опухоли с ограниченным воздействием на соседнюю здоровую ткань. SIRT ведет к уменьшению размеров опухоли и в ряде случаев делает возможным проведение вторичного хирургического лечения (резекции или трансплантации) [19]. Данный метод по сравнению с классической TACE отличается лучшей стабилизацией состояния и меньшей токсичностью [8]. Так как доказательная база по SIRT базируется на данных ретроспективных исследований, ее место в терапии ГЦК

точно не установлено.

В последнее время большое число исследований посвящено эффективности молекулярных методов лечения ГЦК, как в моноварианте, так и в сочетании с химиотерапией. Достоверное улучшение прогноза при метастатической ГЦК (выживаемость 10,7 vs 7,9 месяца) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафениба [23]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб (нексавар) назначался в дозе 800 мг/сут. в 2 приема до еды. Побочные явления были удовлетворительно переносимыми. У 71% пациентов на сорафенибе по сравнению с 61% больных, получавших плацебо, была отмечена стабилизация роста опухоли. Результаты данного исследования подтверждены азиатским исследованием 3 фазы [20]. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК.

Клинический пример

Больная К., 59 лет обратилась к инфекционисту в медицинский центр 03.02.2012 г. с жалобами на слабость, боли в коленных суставах, кровоточивость из носа и десен. В анализах крови повышена актив-

ность АЛТ до 115 Ед/л и впервые выявлены антитела к HCV-инфекции. При тщательном расспросе пациентка также жаловалась на снижение аппетита, бессонницу, отечность голеней, сухость кожных покровов, периодическое подташнивание, изжогу и тяжесть в эпигастрии после еды, периодическое потемнение мочи. Первое повышение печеночных ферментов пациентка отмечала в декабре 2010 г. Самостоятельно принимала эсливер, карсил и расторопшу.

Из анамнеза: пациентка страдает избыточным весом, сахарным диабетом 2 типа (принимает сиофор 500 мг и диабетон 60 мг, сахар крови 6,9 мкмоль/л), гипертонической болезнью 2-й стадии (принимает нолипрел А, леркамен 10 мг, рабочее АД 140/90 мм рт.ст.), хроническим колитом и мочекаменной болезнью. Из эпиданамнеза известно, что всю молодость была донором крови, переливание крови отрицает, последние 3 года активно занималась протезированием зубов. Желтуху ранее отрицает.

При осмотре: состояние больной расценено как средней тяжести, температура тела 36,4°C, рост 155 см, вес 102 кг. Склеры субиктеричные. Кожные покровы с сероватым оттенком, множественные пигментные

пятна, геморрагий нет. Пальмарная эритема. Отмечается пастозность голеней. Язык обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень – правая доля по краю правой реберной дуги, пальпируется увеличенная левая доля. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, склонность к запорам.

Больной назначено дополнительное обследование: УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, клинический анализ крови, биохимия крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, общий белок, альбумин), коагулограмма, онкомаркеры, СРБ, ПЦР диагностика гепатита С с генотипированием. Результаты динамического лабораторного обследования продемонстрированы в таблице 1.

Также проводилось исследование крови на онкомаркеры: СА 19-9, СА 125, СА 15-3 – показатели в пределах нормы; С-реактивный белок – 0,78 (0–5 мг/л); железо 42,4 (в норме 9–30 мкмоль/л, синдром перегрузки железом); антиядерные антитела и антитела к микросомальной фракции печени и почек не обнаружены; Д-димер 115 (до 200 нг/мл); выявле-

Таблица 1. Результаты показателей крови больной К. в динамике заболевания

Дата обследования	03.02.2012	16.04.2012	26.05.2012	08.08.2012	24.11.2012	10.02.2013
Лейкоциты (4,5–11×10 ⁹)	4,07	3,4	5,1	3,6	4,5	4,2
Гемоглобин (117–150 г/л)	130	132	130	142	136	134
Тромбоциты (150–350×10 ¹²)	133	94	118	97	101	98
СОЭ (0–20 мм/ч)	4	14	14	10	9	10
Общий белок (60–80 г/л)	80	–	77	–	75	76
Альбумин (35–52 г/л)	36	35	35	34	35	35
Общий билирубин (0–20 мкмоль/л)	23	27	24	25	23	19
Прямой билирубин (0–8,6 мкмоль/л)	9	10	11	9	10	–
АЛТ (0–35 ЕД/л)	93	95	95	68	98	118
АСТ (0–35 ЕД/л)	103	106	102	107	97	131
ГГТ (<32 Ед/л)	90	–	63	–	56	120
ЩФ (42–98 Ед/л)	125	–	125	127	117	110
ЛДГ общая (100–190 Ед/л)	304	–	298	–	278	–
ПТИ (70–120%)	80	86	75	75	87	82
АФП (<10 МЕ/мл)	101	157	330	459	858	<10

ны антитела к *Helicobacter pylori* IgG и IgA (проведена 3-х компонентная терапия).

При УЗИ органов брюшной полости выявлена сонографическая картина хронического гепатита, микролитиаз почек. При ЭГДС – варикозное расширение вен пищевода 1 степени. ПЦР-диагностика HCV-инфекции: генотип 1, вирусная нагрузка $1,3 \times 10^5$.

Учитывая длительное течение заболевания, астеновегетативный синдром, наличие внепеченочных поражений, признаков портальной гипертензии, данных лабораторного обследования (АЛТ 93 ЕД/л; ГГТ 90; ЩФ 125; тромбоциты 133; АФП 101 МЕ/мл), больной выставлен диагноз: Хронический гепатит С, 1 генотип, с исходом в цирроз печени класс А по Чайлду-Пью. Сопутствующий диагноз: ожирение 3-й степени, Гипертоническая болезнь 2-й степени, Сахарный диабет 2-го типа субкомпенсация. Назначена поэтапная схема лечения гептралом 400 мг, фосфогливом 2,5 г, урсосодезоксиголевой кислотой 250 мг, верошпироном 25 мг, дюфалаком 30 мл, примадофилюсом, викасолом 2,0 в/м. Учитывая повышенное значение АФП в крови, больной рекомендована компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием для исключения образования печени.

Заключение мультиспиральной компьютерной томографии от 11.08.2012 г.: КТ картина гепатоспленомегалии (печень правая доля $16 \times 11 \times 14$ см, левая доля $19 \times 7 \times 6$ см; селезенка $13 \times 17 \times 12$ см), гиповаскулярное образование в 6 сегменте печени $1,6 \times 1,8$ см (субкапсулярно, незначительно накапливающее контрастное вещество); деформация желчного пузыря; лимфаденопатия.

С диагнозом «Гепатоцеллюлярная карцинома» пациентка консультирована онкологом – гепатологом, назначен 3-х месячный курс нексава 800 мг в сутки в 2 приема. Переносимость препарата была хорошая, однако на фоне терапии отмечалось увеличение уровня активности АФП до 858 МЕ/мл и увеличение образования в печени по данным КТ до 2,5 см.

20.01.2013 в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина, больной была проведена чрескожная радиочастотная деструкция опухоли. Через месяц после операции уровень активности АФП составил 20 МЕ/мл, при контрастном КТ печени: образование в 6-м сегменте не визуализируется. Через год после деструкции опухоли (20.01.2014 г.), у больной в крови сохраняется повышенная активность печеночных ферментов (в 2 раза выше нормы) подтверждаю-

щая активность хронической HCV-инфекции, уровень сывороточного АФП < 10 МЕ/мл, образований в печени по данным мультиспиральной КТ с контрастированием не обнаружено. Противовирусная терапия не назначалась.

Заключение

Скрининг и своевременная диагностика ГЦК у пациентов из высокой группы риска являются важными этапами, способствующими улучшению прогноза больных первичным раком печени. Для скрининга и диагностики ГЦК были предложены многочисленные опухолевые маркеры, однако только три из них (АФП, ДКП и АФП-Л3) нашли применение в клинической практике. Совместное применение АФП и инструментальных (УЗИ, КТ, МРТ с контрастированием) методов исследования с частотой один раз в 6 месяцев позволяет добиться лучших результатов для определения первичного рака печени, чем использование этих методов по отдельности. Согласно критериям 2005 года, одобренным EASL, наличие образования более 2 см, выявленное одним из радиологических методов, и уровень АФП ≥ 400 нг/мл являются достоверными критериями для постановки диагноза ГЦК. ■

Список литературы

1. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. Лечебное дело. 2012; 2: 15–19.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Consilium Med. 2010; 8: 63–66.
3. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. – М., 2011; 759–766.
4. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. Cancer Res. 1968; 28 (7): 1344–1350.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 1981; 221: 1129–1133.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer. 1988; 61: 1942–1956.
7. Bralet M.P. et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology. 2000; 32: 200–204.
8. Bergstrand C.G., Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1956; 8 (2): 174.
9. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut. 2000; 47: 131–136.
10. Debruyne E.N., Delanghe J.R. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. Clin. Chim. Acta. 2008; 395 (1–2): 19–26.
11. Fattovich G. et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 2886–2895.

12. Farci P, Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. Semin. Liver. Dis. 2012; 32: 228–236.
13. Fattovich G., Giustina V., Christensen E. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut. 2000; 46: 420–426.
14. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. et al. Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 5015–5018.
15. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. J. Viral. Hepat. 2012; 20: 345–349.
16. Liebman H.A. et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1427–1431.
17. Lopez J.B. Recent developments in the first detection of hepatocellular carcinoma. Clin. Biochem. Rev. 2005; 26: 65–79.
18. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002; 963: 13–20.
19. Malaguarnera G. et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma. Dig. Dis. Sci. 2010; 55: 2744–2755.
20. Marrero J.A. et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. Hepatology. 2003; 37: 1114–1121.
21. McMahon B.J. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology. 2000; 32: 842–846.
22. Negro F., Papotti M., Taraglio S. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis-delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. J. Viral. Hepat. 1997; 4: 93–98.
23. Nakagawa T. et al. Clinicopathologic significance of protein induced vitamin K absence or antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Int. J. Oncol. 1999; 14: 281–286.
24. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. Hepatogastroenterology. 1984; 31: 64–68.
25. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006; 43: 1303–1310.
26. Shiratori Y. et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. Hepatology. 1995; 22: 1027–1033.
27. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. New Tijdschr Geneesk. 1996; 140 (17): 922–926.
28. Yano M., Kumada H., Kage M. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology. 1996; 23: 1334–1340.
29. Yoshima H. et al. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. Cancer Res. 1980; 40 (11): 4276–4281.
30. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004; 130: 417–422.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Впервые опубликовано в журнале «Архивъ внутренней медицины», №1 (27), 2016 г., стр. 63–69.

Критерии для проведения скрининговых исследований для выявления ГЦК

Носители вируса гепатита В	Африканские мужчины в возрасте 20 лет Азиатские мужчины в возрасте 40 лет и старше Азиатские/африканские женщины в возрасте 50 лет и старше Все пациенты с циррозом печени (например, с тромбоцитопенией) Семейный анамнез ГЦК
Цирроз печени, не вызванный вирусом гепатита В	Гепатит С Алкогольный цирроз Генетический гемохроматоз Неалкогольный стеатогепатит Дефицит α1-антитрипсина (ААТ) Тирозинемия
Общие положения	Наблюдение за ГЦК должно постоянно проводиться у пациентов, ранее отобранных для скринингования – даже после успешного лечения хронического вирусного гепатита у больных с циррозом печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива

Ноябрь 2009

Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации

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

Применение гимекромона при билиарной дисфункции. Опыт применения в Казахстане



Л.К. Ташенова, Г.Г. Бедельбаева, Ж.М. Нурмаханова, Ю.П. Шумков
Институт гастроэнтерологии Республики Казахстан
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает одно из ведущих мест в патологии билиарной системы и, как правило, диагностируется на стадии сформировавшихся конкрементов [1]. Внедрение малоинвазивных хирургических технологий привело к тому, что холецистэктомия стала основным методом лечения желчнокаменной болезни. Однако известно, что в ряде случаев в послеоперационном периоде развиваются осложнения, связанные с оперативным вмешательством, а у 5–40% пациентов развивается постхолецистэктомический синдром [2]. В связи с этим наиболее перспективным направлением в изучении проблемы желчнокаменной болезни является диагностика и лечение заболевания на начальной, предкаменной стадии.

Первые попытки выделить предкаменную стадию ЖКБ были сделаны Small D. ещё в 1976 году [3, 4]. Согласно этой классификации, выделена стадия биохимических изменений желчи, соответствующая росту кристаллов холестерина [3, 4]. Мансуров Х.Х. предложил выделить начальную стадию ЖКБ, когда имеются лишь изменения физико-химических свойств желчи [5].

В последнее время основное место в диагностике билиарной патологии заняло ультразвуковое исследование, позволяющее выявлять макроскопически видимые изменения желчи и, как показали исследования, коррелирующие с изменениями ее биохимического состава [6]. В результате проведенных исследований было доказано, что билиарный сладж (БС) имеет широкое распространение, часто сочетается с другой патологией желчных путей и является одной из причин развития билиарного панкреатита [7]. Динамическое наблюдение за больными с БС показало, что у 4–15% пациентов формируются желчные камни. При этом секреции желчных кислот

(ЖК) и их энтерогепатической циркуляции придается особая роль [8]. Несмотря на достижения в изучении процессов билиарного литогенеза, ряд вопросов, касающихся причин формирования, обоснованности терапии и выбора лекарственных средств при БС, остаются неясными.

Так, не изучено функциональное состояние сфинктерного аппарата билиарного тракта при БС и не определена роль моторных нарушений в формировании БС, в том числе у лиц с нормальной сократительной функцией желчного пузыря; не обоснована целесообразность коррекции билиарных дисфункций при БС, отсутствуют сведения об эффективности фармакотерапии, направленной не только на снижение литогенных свойств желчи, но и улучшающей желчеотток.

Цель исследования: выявить особенности функционального состояния сфинктерного аппарата билиарного тракта и биохимического состава желчи при билиарном сладже в виде взвеси гиперэхогенных частиц, оптимизировать методы их коррекции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 больных (88 женщин и 32 мужчин, средний возраст $36 \pm 12,1$ года и $44 \pm 11,4$ года), находившихся на обследовании в Институте гастроэнтерологии Республики Казахстан с 2010 по 2013 год.

В исследуемую группу больных включали при обнаружении билиарного сладжа в желчном пузыре на протяжении более 3 месяцев и согласие пациента на проведение исследований. Из исследования исключались лица, страдающие сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит в фазе обострения, хронический гепатит, а также лица, у которых по данным трансабдоминальной ультрасонографии выявлены воспалительные изменения в стенке желчного пузыря или эхографические признаки холестероза, а также пациенты после успешной литолитической терапии).

При оценке клинических симптомов билиарного сладжа выявлено, что наиболее часто встречались боль в правом подреберье (70%), тошнота (44%) и горечь во рту (36%), которые и были положены в основу анализа клинической симптоматики на фоне проводимой терапии.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (АлАТ, АсАТ, билирубин, щелочная фосфатаза, амилаза, ГГТП, тимоловая проба, общий белок, холестерин), исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С.

Инструментальное исследование включало: трансабдоминальная ультрасонография (ТУС) органов брюшной полости с определением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП), ЭГДС с прицельным осмотром фатерова сосочка и этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ).

СФЖП оценивали как коэффициент опорожнения (КО) в процентах от исходного объема желчного пузыря ($КО = V1 - V2$), до и через 40 минут после приема стандартного желчегонного завтрака. СФЖП считали сниженной при КО менее 50%, нормальной – 50–70% и повышенной – 70% и более.

Всем больным проведено исследование биохимического состава пузырной желчи, полученной при ЭХДЗ. Определение суммарных

желчных кислот (ЖК) и холестерина (ХС) в желчи проводили методом В.П. Мирошниченко (1978), затем вычислялся холато-холестериновый коэффициент.

На основании полученных данных определяли степень билиарной недостаточности (БН). Под БН понимали уменьшение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя. При этом различали 3 степени БН:

- легкая степень (суммарный дебит холевой кислоты 0,6–1,2 ммоль/час);
- средняя степень (суммарный дебит холевой кислоты 0,1–0,5 ммоль/час);
- тяжелая степень (суммарный дебит холевой кислоты менее 0,1 ммоль/час).

Проведена оценка клинической эффективности (влияние на динамику клинических симптомов, моторику билиарного тракта, биохимические показатели пузырной желчи и элиминацию БС) УДХК (10 мг/кг массы тела однократно на ночь) и УДХК в сочетании с одестонном (200 мг 3 раза в день). Курс лечения 2 месяца.

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с помощью ППП «Statistica 6.0». Количественные данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Каче-

ственные признаки представлены в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в %. Для сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние СФЖП оценивали по данным динамической ультрасонографии, а состояние моторной функции сфинктерного аппарата желчных путей оценивали по данным ЭХДЗ, позволяющее выявлять не только нарушение желчеотделения и типы дискинетических расстройств, но и оценивать функциональное состояние сфинктерного аппарата на протяжении всего билиарного тракта.

В результате проведенных исследований нормальная СФЖП выявлена в 25% случаев, повышена – 11,7%, а у большинства больных – 63,3% – снижена.

Сравнительный анализ показателей СФЖП и результатов, характеризующих функциональное состояние сфинктерного аппарата желчных путей, полученных при ЭХДЗ, представлен в таблице 1.

Исследования показали, что достоверных различий по частоте различных состояний (гипо-, гипер- и нормотонус) сфинктера Одди в

Таблица 1. Характер моторной функции желчного пузыря и сфинктерного аппарата билиарного тракта у больных БС (%)

Функциональное состояние сфинктерного аппарата	СФЖП		
	Нормальная	Сниженная	Повышенная
<i>Состояние сфинктера Одди</i>			
Гипотонус	13,3	10,5	28,6
Гипертонус	60	73,7	57,2
Нормотонус	26,6	15,8	14,3
<i>Согласованность работы сфинктеров Люткинса и Одди</i>			
Диссинергизм	66,6	68,4	57,2
Согласованность	33,4	31,6	42,8
<i>Согласованность работы сфинктеров Мирицци и Одди</i>			
Диссинергизм	80	78,9	57,2
Согласованность	20	21,1	42,9

группах с различным функциональным состоянием желчного пузыря не выявлено ($p > 0,05$): гипотонус сфинктера Одди выявлен в 13,3% случаев при нормальной СФЖП, в 10,5% при сниженной и 28,6% при повышенной, гипертонус – соответственно в 60%, 73,7% и 57,2%, а нормотонус – соответственно в 26,6%, 15,8% и 14,3%. Однако, в группе пациентов с нормальной СФЖП достоверно чаще встречается гипертонус сфинктера Одди, чем его гипотонус ($p = 0,011$) или нормотонус ($p = 0,022$). В группе пациентов со сниженной СФЖП гипертонус сфинктера Одди встречается также достоверно чаще, чем гипо- и нормотонус (соответственно $p = 0,0014$ и $p = 0,0012$). В группе пациентов с повышенной СФЖП различий по частоте, гипо-, гипер- и нормотонуса сфинктера Одди не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе согласованности сфинктеров Люткенса и Одди в зависимости от функционального состояния желчного пузыря в целом установлено преобладание частоты диссинергии над согласованностью – соответственно 66,6%, 68,4% и 57,2%, против 33,4%, 31,6% и 42,8%. Однако, как показала статистическая обработка результатов исследования, частота диссинергии

и согласованности работы сфинктеров Люткенса и Одди в группах с нормальной и повышенной СФЖП достоверно не различались ($p = 0,71$ и $p = 0,5$ соответственно). Только в группе с пониженной СФЖП достоверно чаще отмечали диссинергизм в работе сфинктеров Люткенса и Одди (68,4%), чем их согласованность ($p = 0,0013$). Учитывая тот факт, в целом среди всех билиарных дисфункций преобладает гипертонус сфинктера Одди, а снижение СФЖП выявлено в 63,3% случаев и можно предполагать, что диссинергизм в работе этих сфинктеров является одной из причин развития гипокинезии желчного пузыря.

При анализе согласованности работы сфинктеров Мирицци и Одди установлено, что среди пациентов чаще выявляли диссинергию в работе этих сфинктеров, частота которой в различных группах колебалась от 57,2% до 80%. Статистическая обработка полученных данных показала, что диссинергизм работы сфинктеров Мирицци и Одди в группах с нормальной и сниженной СФЖП встречается достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе с повышенной СФЖП, где эти показатели достоверно не различались ($p = 0,5$).

Главенствующее значение в работе сфинктерного аппарата желчных путей принадлежит сфинктеру Одди, как наиболее мощному и способному в связи с этим нарушать работу других сфинктеров, в том числе и опорожнение желчного пузыря. Поэтому наибольший интерес представляло изучение состояния СФЖП в зависимости от тонуса сфинктера Одди (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, нормальная СФЖП и нормотонус сфинктера Одди у пациентов БС выявлены только в 6,7% случаев, у остальных (93,3%) отмечалась дисфункция сфинктера Одди. Из дисфункций сфинктера Одди для клиники первостепенное значение имеет его гипертонус. Исследования показали, что гипертонус сфинктера Одди может сочетаться с любым состоянием СФЖП, в том числе и с нормальной. Однако из всех нарушений СФЖП гипертонус сфинктера Одди статистически достоверно чаще сочетался с гипотонией желчного пузыря – 73,2% случаев, нормальной СФЖП – 19,5% и только в 7,3% – гипертонус сфинктера Одди сочетался с повышенной СФЖП.

Таким образом, различные нарушения моторной функции желчных путей, включающие гипо- и гипертонус сфинктера Одди, диссинер-

Функциональное состояние ЖП и сфинктера Одди

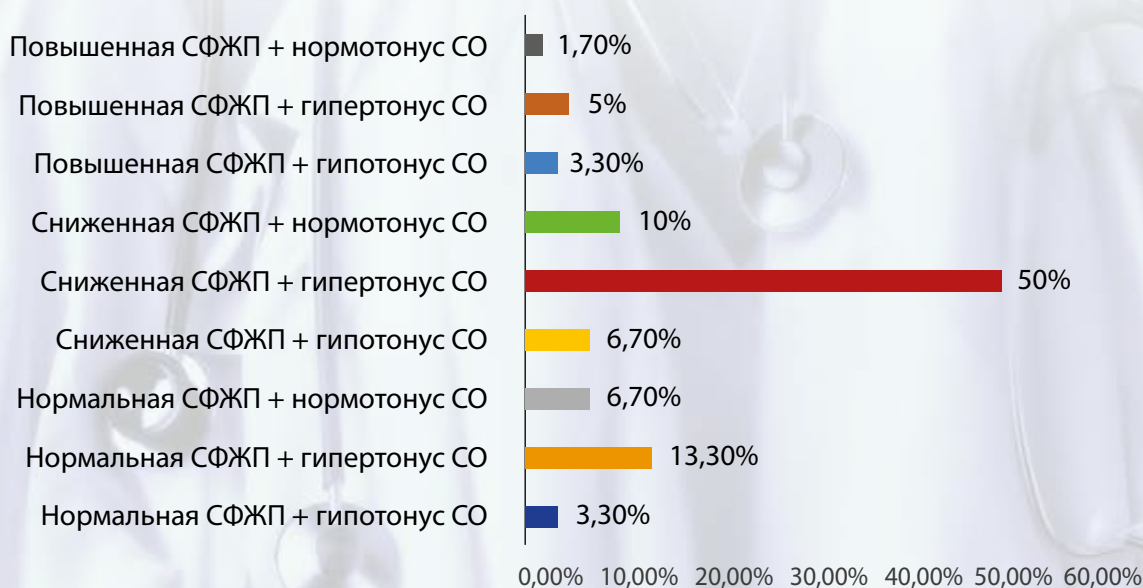


Рисунок 1. Состояние СФЖП в зависимости от тонуса сфинктера Одди

гизм в работе сфинктеров Люткенса и Одди, Мирицци и Одди, выявлены в 93,3% случаев у больных БС. Важно отметить, что в 73,2% случаев выявлено снижение СФЖП.

Эти данные позволяют утверждать, что гипертонус сфинктера Одди является фактором, способствующим снижению СФЖП. Полученные данные имеют важное клиническое значение, так как обосновывают необходимость коррекции выявленных моторных нарушений билиарного тракта и включения в состав терапии БС препаратов, способствующих устранению билиарных дисфункций.

При изучении биохимического состава пузырной желчи больных БС выявлено, что показатели уровня желчных кислот колеблются в весьма широких пределах, в том числе в ряде случаев превышают нормальные уровни, поэтому средние показатели концентрации ЖК в желчи среди больных БС не могут в полной мере отражать ее литогенные свойства. В связи с этим, для оценки степени дисхолии все пациенты в зависимости от уровня ЖК распределены на три группы: 1-я группа – с высоким содержанием ЖК (более 3000 мг%), 2-я группа – с нормальным содержанием ЖК (1500–3000 мг%), 3-я группа – с низким содержанием желчных кислот (менее 1500 мг%). В результате анализа установлено, что более высокое содержание ЖК в желчи соответствовало более высоким уровням холестерина и доказана положительная сильная корреляционная связь между количеством желчных кислот и содержанием холестерина в желчи ($r=0,85$, $p=0,032$).

Можно предположить, что одной из причин гиперхолестеринемии может быть гиперхолестеринемия, которая выявлена в 48,3% случаях, у остальных уровень ХС был нормальным. Эти данные позволяют подтверждать, что основные причины дисхолии связаны с нарушением метаболизма ЖК и ХС в гепатоците. Другие биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние печени (билирубин, АЛат, АСаТ, ГГТп, ЩФ, общий

белок, протромбин, глюкоза крови и др.), у пациентов в пределах нормальных величин.

Следовательно, образование БС в желчном пузыре происходит на фоне изменений биохимического состава пузырной желчи, свидетельствующих о повышении ее литогенных свойств, и сопровождаются нарушениями моторной функции билиарного тракта (чаще в виде гипокинезии желчного пузыря в сочетании с гипертонусом с Одди).

При изучении степени БН в 91,7% случаях отмечено достоверное снижение суммарного дебита холевой кислоты (менее 1,2 ммоль/час), что свидетельствовало о наличии БН: легкая степень – 54,5% случаев, средняя – 45,5%. В связи с тем что формирование БН определяется двумя факторами (функциональным состоянием гепатоцита и моторной функцией желчных путей), предпринята попытка оценить влияние функционального состояния желчного пузыря на развитие БН у пациентов БС. В группе с повышенной СФЖП отсутствие БН отмечалось у достоверно большего числа больных, чем в группе с пониженной СФЖП ($p=0,025$). Частота средней степени БН была достоверно выше в группе со сниженной СФЖП, чем у больных с повышенной СФЖП ($p=0,025$).

В результате проведения оценки эффективности монотерапии УДХК при БС отмечалась положительная динамика в купировании болевого синдрома и диспепсических расстройств: достоверное снижение частоты встречаемости таких симптомов, как боль и/или дискомфорт в правом подреберье и ощущение горечи во рту и тошноты после лечения ($p<0,5$). Однако, у части больных сохранялись различные жалобы. Также увеличивалось число больных с нормальной СФЖП, в то время как число пациентов со сниженной – уменьшалось. При повышенной СФЖП монотерапия УДХК не оказывала влияния на СФЖП. В целом, терапия оказала положительный эффект на моторику желчного пузыря у 43% больных. Анализируя холецистокинетический

эффект терапии, отмечено, что КО желчного пузыря увеличился в 55% случаев. После курса лечения УДХК зарегистрировано снижение числа больных с гипо- и гипертонусом сфинктера Одди. Увеличение числа больных с нормотонусом сфинктера Одди после лечения было статистически достоверным. Отмечается снижение больных с диссинергизмом в работе сфинктеров Одди и Люткенса, сфинктеров Одди и Мирицци после лечения УДХК, однако снижение было статистически недостоверно.

В группе больных, получавших монотерапию УДХК, по окончании лечения отмечена тенденция к нормализации работы сфинктерного аппарата билиарного тракта в 45% случаев, однако в 55% – сохранялись те или иные функциональные нарушения.

На фоне терапии УДХК отмечено увеличение уровня общего пула ЖК, средние показатели концентрации которых в желчи на фоне лечения увеличились с 1988 ± 857 мг% до 2347 ± 144 мг%, отмечено также снижение концентрации холестерина в пузырной желчи с 753 ± 76 мг% до 462 ± 76 мг%. Однако выявленную положительную динамику можно трактовать как тенденцию, так как статистическая обработка результатов не выявила статистически значимых различий. Исследования показали, что отмечалась положительная динамика в отношении коэффициента холаты/холестерин, который увеличился с 2,8 до 5,1 ($p<0,05$).

Таким образом, у больных БС монотерапия УДХК приводила к статистически достоверному уменьшению числа больных с болями в животе и диспепсическими расстройствами, на фоне лечения восстанавливалась моторная функция билиарного тракта, увеличивался КО желчного пузыря, существенно уменьшались литогенные свойства пузырной желчи. Ультразвуковое исследование желчного пузыря продемонстрировало полную элиминацию БС после монотерапии УДХК в 80% случаев.

Проводилась сравнительная оценка эффективности монотера-

пии УДХК и в сочетании с гимекрономом (Одестон).

Выявлено достоверное снижение частоты встречаемости таких симптомов, как боль и/или дискомфорт в правом подреберье, ощущение горечи во рту и тошноты после обоих вариантов лечения ($p < 0,05$). Однако количество больных с болью и/или дискомфортом в правом подреберье после лечения УДХК было достоверно больше, чем после лечения УДХК в сочетании с Одестоном ($p = 0,01$). В целом, те или иные симптомы билиарной диспепсии после лечения сохранялись у 30% пациентов, получавших монотерапию УДХК, в то время как в группе пациентов, получавших УДХК в сочетании с Одестоном, отмечено полное купирование ранее имевшихся симптомов. Можно предположить, что более высокая эффективность терапии в этой группе пациентов обусловлена спазмолитическим действием Одестона.

В результате анализа СФЖП установлено, что монотерапия УДХК была эффективна только в отношении сниженной СФЖП, в то время как при повышенной СФЖП она не оказала влияния. У пациентов, получавших УДХК с Одестоном, получен эффект как в отношении сниженной СФЖП, так и в отношении повышенной, что и привело к нормализации СФЖП после лечения у всех больных, в то время как на монотерапии УДХК нормализация наступила только у 43% больных ($p < 0,05$).

Исследуя функциональное состояние сфинктерного аппарата билиарного тракта у обследо-

ванных, установлено, что после обоих вариантов лечения зарегистрировано снижение числа больных с гипо- и гипертонусом сфинктера Одди. Однако достоверным такое снижение было только после комплексного лечения ($p < 0,05$). Увеличение числа больных с нормотонусом после лечения было статистически достоверным в обеих группах. Отмечается снижение больных с диссинергизмом в работе сфинктеров Одди и Люткенса, сфинктеров Одди и Мирицци после лечения УДХК, однако данное снижение статистически недостоверно. В то время как после лечения УДХК + Одестон частота больных с диссинергизмом снижается достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с частотой до лечения.

Согласно полученным результатам, применение схемы УДХК + Одестон позволило купировать нарушения моторики билиарного тракта в 95% случаев. Лишь в 5% случаях сохранился гипотонус сфинктера Одди и, связанный с этим диссинергизм в работе со сфинктерами Люткенса и Мирицци. В группе больных, получавших монотерапию УДХК, по окончании лечения отмечена тенденция к нормализации в работе сфинктерного аппарата билиарного тракта, однако у 55% больных сохранялись те или иные функциональные нарушения.

В результате анализа динамики уровней ЖК, холестерина и коэффициента X/X после курса лечения выявлено, что у пациентов обеих групп наблюдается тен-

денция к нормализации биохимических показателей желчи за счет повышения уровня ЖК, снижение уровня холестерина и повышение коэффициента X/X, однако статистически значимых различий в динамике показателей концентрации ЖК при обоих вариантах лечения не получено, тенденция к повышению уровня ЖК после лечения была более выраженной на фоне комплексной терапии. Логично предположить, что это связано с нормализацией функционального состояния желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей, улучшением желчеоттока и более выраженному снижению литогенных свойств пузырной желчи.

Снижение литогенности желчи и улучшение желчеоттока позволяло предполагать и более высокий эффект от терапии в отношении элиминации БС. Как показали результаты ТУС у пациентов, получавших УДХК + Одестон, элиминация БС через 2 месяца лечения наступила в 95% случаев.

Таким образом, при монотерапии УДХК купирование симптомов билиарной диспепсии достигнуто в 95% случаев, нормализация функционального состояния билиарного тракта в 45%, элиминация билиарного сладжа в 80%. А при сочетании УДХК с Одестоном соответственно в 100%, 95% и 95%.

Следовательно, больным с билиарным сладжем в целях улучшения клинического эффекта литолитической терапии, наряду с УДХК, целесообразно назначать Одестон. ■

Список литературы

1. Скворцова Т., Селиверстов П., Ситкин С. Комплексный подход к лечению больных желчнокаменной болезнью // Врач. – 2011. – №4. – С. 2–6.
2. Куницкий Ю.Л., Христуленко А.А., Новруз А.О. Миниинвазивные технологии у больных с сочетанными заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной системы // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14. – №4. – С. 468–470.
3. Small D.M. Part I. The etiology and pathogenesis of gallstones. // Adv Surg. 1976; 10: 63–85.
4. Small D.M. Cholesterol nucleation and growth in gallstone formation. // N Engl J Med. 1980 Jun 5; 302 (23): 1305–7.
5. Мансуров Х.Х. Ключевые вопросы патогенеза ЖКБ // Проблемы гастроэнтерологии. – 1993. – №1. – С. 3–9.
6. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Дифференцированная терапия билиарной дисфункции: нерешенные проблемы и новые перспективы медикаментозного лечения // Лечебное дело. – 2015. – №4. – С. 97–104.
7. Минушкин О.Н. Применение препарата «Одестон» (Нумесгомеп) в клинической практике // Москва. – ООО Издательство «АдамантЪ». – 2014. – 79 с.
8. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему // Медицинский совет. – 2015. – №17. – С. 88–95.

ОДЕСТОН

Гимекромон

УМЕНЬШАЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ
И СВЯЗАННЫЕ С НИМ
НЕДОМОГАНИЯ

- Увеличивает выделение желчи и ускоряет ее выведение по желчным протокам
- Увеличивает выведение холестерина
- Затрудняет образование желчных камней



ИННОВАЦИИ. КАЧЕСТВО. ДОСТУПНОСТЬ.

Представительство АО «Пабыяницкий фармацевтический завод Польфа»
в Республике Казахстан: г. Алматы, пр. Абая, 109В, БЦ «Глобус», офис 13-2



www.adamed.kz

УДК 616.33-002-071-085

Современные проблемы диагностики и лечения функциональной (неязвенной) диспепсии



Д.А. Меднова – врач-терапевт, **В.В. Скворцов** – д.м.н., доцент, ГОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматике, подходам к диагностике, терапии и профилактике функциональной диспепсии.

Ключевые слова: диспепсия, дискомфорт, тонус, стресс, механорецепторы, прокинетики, антидепрессанты.

D.A. Mednova, V.V. Skvortsov

Modern problems of diagnostics and treatment of functional (unulcerous) dyspepsia

This article represents the data on ethiology and pathogenesis of functional (unulcerous) dyspepsia; discusses symptoms of this disease; studies diagnostic standards at inspection of patients with functional dyspepsia; acquaints with principles of complex treatment and prevention of this pathology.

Keywords: dyspepsia, discomfort, tone, stress, mechanoreceptors, prokinetic, antidepressants.

Диспепсия является самым частым проявлением патологии органов пищеварения. Она встречается у 15–40% взрослого населения развитых стран. Заболевание чаще наблюдают в молодом возрасте (17–35 лет), в 1,5–2 раза чаще у женщин.

Понятие диспепсия греческого происхождения, его прямой перевод – «нарушенное пищеварение».

Среди различных заболеваний, связанных с диспепсией, важное место занимает функциональная диспепсия (ФД), значащаяся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра под шифром К30. В современной классификации функциональных желудочно-кишечных расстройств ФД отнесена к разделу гастродуоденальных заболеваний (категория В).

Под функциональной (неязвенной) диспепсией (ФД) понимают симптомокомплекс, включающий боли или ощущение дискомфорта в подложечной области, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии

после еды, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу и другие симптомы, при которых, несмотря на тщательное обследование, не удается выявить органическое заболевание.

Функциональные нарушения желудка – это разнообразная комбинация гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений (D.A. Drossman, 1994).

Этиология ФД

Способствуют появлению функциональных нарушений деятельности желудка:

- стрессовые ситуации;
- алиментарные нарушения (нерациональный режим питания, переедание, злоупотребление острыми блюдами, кофе, крепкими алкогольными напитками);
- пищевая аллергия;
- курение;
- экзогенные факторы (воздействие ионизирующего излу-

чения, высокой температуры воздуха, вибрации, высокое атмосферное давление, ожоги, прием НПВС, глюкокортикоидов);

- заболевания других органов и систем.

Клиника и диагностика ФД

В зависимости от клинической картины различают **три варианта функциональной диспепсии:**

- язвенноподобный (доминируют боли, напоминающие аналогичные при язвенной болезни);
- дискинетический (преобладают чувство тяжести после еды, вздутие живота, тошнота);
- неспецифический (смешанная симптоматика).

При необходимости более детального определения ФД, с учетом ее патофизиологического механизма, Римский консенсус III (2006) выделяет два новых варианта:

- диспепсические симптомы, вы-



зываемые приемом пищи (meal-induced dyspeptic symptoms – MDS), или индуцированные пищей диспепсические симптомы – постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и

- epigastric pain syndrome (EPS) – синдром эпигастральной боли, или эпигастральный болевой синдром (ЭБС).

Определенное значение в механизмах возникновения диспепсических расстройств при язвенноподобном варианте ФД играет гиперсекреция соляной кислоты, что подтверждается эффективностью применения у таких больных антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина). Однако у большинства пациентов с ФД, в том числе и с язвенноподобным вариантом, не выявляется гиперсекреции соляной кислоты. Возможно, что патогенетическую роль в этих случаях играет не гиперсекреция HCl, а увеличение времени контакта кислого содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гиперчувствительность ее хеморецепторов.

Диагностические критерии

В соответствии с Римскими критериями III (2006), для ФД характерны 3 патогномоничных признака:

Постоянная или рецидивирующая диспепсия (боль или дискомфорт, локализующийся в верхней части живота по средней линии), продолжительность которой составляет не менее 12 нед. за последние 12 мес.;

Отсутствие доказательств органического заболевания, подтверждаемое тщательным сбором анамнеза, эндоскопическим исследованием верхних отделов ЖКТ и УЗИ органов брюшной полости;

Отсутствие доказательств, что диспепсия облегчается дефекацией или связана с изменением частоты или формы стула (состояния с такими симптомами относятся к СРК).

Предпочтение может быть отдано **пробной терапии**, поскольку ФД широко распространена, и тотальное инструментальное обследование всех обратившихся абсолютно нецелесообразно. Для исключения онкологических заболеваний в ряде стран предлагается ввести возраст, старше которого больным обязательно делают эндоскопию. Кроме того, требуется инструментальное обследование при сочетании диспепсии с так называемыми симптомами тревоги. К ним относят дисфагию, лихорадку, немотивированное снижение веса, наличие крови в кале, лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемию. Обнаружение хотя бы одного из этих симптомов исключает диагноз ФД; в этом случае необходимо дальнейшее обследование пациента с целью обнаружения у него более серьезного заболевания.

Диагностика функциональной диспепсии основывается на исключении органической патологии, проявляющейся сходной симптоматикой (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка, хронический панкреатит, желчно-каменная болезнь).

Инструментальные и лабораторные исследования

ФГС исключает органическую патологию верхних отделов ЖКТ (ГЭРБ, ЯБ, рак желудка).

УЗИ гепатобилиарной зоны обнаруживает желчнокаменную болезнь, хронический панкреатит.

Сцинтиграфия с изотопами технеция или индия – «золотой стандарт» для определения скорости опорожнения желудка.

Электрогастрография основывается на регистрации электрической активности желудка, отражающей сокращение его стенок, с помощью электродов, установленных в эпигастральной области. В норме частота сокращений желудка составляет около 3 волн в минуту (2,4 волны в минуту и менее – брадикастрия, 3,6–9,9 волн в минуту – тахикастрия).

Гастроуденальная манометрия

с помощью датчиков, введенных в полость антрального отдела желудка и 12-перстной кишки, оценивает изменение давления при сокращении стенки желудка.

Рентгенологическое исследование выявляет стеноз или дилатацию отделов пищеварительного тракта, замедленное опорожнение желудка.

По показаниям проводятся компьютерная и магнитно-резонансная томография, 24-часовое мониторирование внутрипищеводного рН.

Для определения висцеральной гиперчувствительности слизистой оболочки желудка используется желудочный баростат-тест.

Лабораторные методы: проводят клинический (содержание эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ) и биохимический (активность АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, ГГТП) анализы крови, исследование кала на скрытую кровь.

Лечение ФД

Лечение должно быть комплексным и включать в себя не только назначение тех или иных лекарственных препаратов, но и мероприятия по нормализации образа жизни, режима и характера питания, при необходимости – психотерапевтические методы. При нередком обнаружении у таких пациентов депрессивных и ипохондрических расстройств может быть целесообразным – желательным после предварительной консультации психоневролога – назначение антидепрессантов и анксиолитиков.

Медикаментозная терапия строится с учетом имеющегося у больного клинического варианта функциональной диспепсии.

При язвенноподобном варианте диспепсии назначают антацидные препараты, хотя, по некоторым данным, эффективность их применения при ФД не превышает таковую при использовании плацебо. Более эффективны H_2 -блокаторы и ингибиторы протонной помпы. Их применение при язвенноподобном варианте ФД (причем нередко в минимальных дозах) приводит к быстрому стиханию клинических проявлений.

При наличии *H. pylori* возможно проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии по одной из принятых схем тройной терапии или квадротерапии, рекомендованных Маастрихтским соглашением и Российской гастроэнтерологической ассоциацией. ФД отнесена к относительным показаниям для эрадикации *H. pylori*. У части пациентов (примерно у 20–25%) с язвенноподобным вариантом функциональной диспепсии эрадикационная антихеликобактерная терапия эффективна.

При неспецифическом варианте ФД назначается симптоматическая терапия с учетом клинических проявлений, их частоты и интенсивности, прокинетики по показаниям. В комплекс терапии могут быть включены нерастворимые антациды, цитопротекторы.

Важная роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе дискинетического варианта ФД послужила основанием для применения **прокинетиков** (препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта) в лечении таких пациентов. Мета-анализ 10 работ свидетельствовал о более высокой эффективности прокинетиков при лечении функциональной диспепсии по сравнению с H₂-блокаторами и плацебо. Более поздний мета-анализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1053 больных функциональной диспепсией, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетиков в лечении этого заболевания составила 61%, что значительно превышало эффективность плацебо (41%).

Прокинетики, наряду с повышением амплитуды сокращений пищевода и повышения давления в области его нижнего сфинктера, улучшают клиренс кислоты из нижнего отдела пищевода и снижают объем желудочно-пищеводного рефлюкса. Они ускоряют опорожнение желудка благодаря повышению частоты и амплитуды сокращений антрального отдела желудка, снижая время транзита и в 12-перст-

ной кишке путем увеличения амплитуды ее сокращений. Ускорение опорожнения желудка, вызываемое прокинетиками, связано также со способностью этих препаратов синхронизировать антральные и дуоденальные сокращения.

С учетом важной роли нарушений двигательной функции желудка и кишечника в возникновении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта прокинетики занимают основное место в их лечении. В эту группу входят такие лекарственные средства, как блокаторы допаминовых рецепторов (метоклопрамид и домперидон), а также прокинетический препарат с принципиально новым механизмом действия.

Применение метоклопрамида, особенно длительное, признано в настоящее время нежелательным, поскольку этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает часто (до 20–30% случаев) побочные эффекты в виде сонливости, усталости, беспокойства, а также (в первую очередь, у детей и лиц пожилого возраста) – экстрапирамидных реакций. Кроме того, метоклопрамид повышает уровень пролактина в крови и способен привести к возникновению галактореи, гинекомастии, нарушению менструального цикла, другим нежелательным реакциям.

Домперидон лишен большого количества побочных эффектов, свойственных метоклопрамиду, и применяется для лечения диспептического синдрома. Препарат блокирует периферические допаминовые рецепторы, находящиеся в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате чего усиливаются тонус и перистальтическая активность главным образом верхних отделов пищеварительного тракта, возрастает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряется опорожнение желудка, улучшается антродуоденальная координация.

Новый прокинетик с комбинированным механизмом действия – итоприда гидрохлорид, является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором

ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотное действие, которое реализуется благодаря взаимодействию с D2-допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Отличительной особенностью итомеда является отсутствие побочных эффектов, таких как сонливость, усталость, экстрапирамидные реакции, гиперпролактинемия, гинекомастия, эректильная дисфункция.

Антациды (маалокс, гидротальцит, симальдрат)

Исследования по снижению кислотности желудочного сока в лечении ФД выявили невысокую эффективность антацидов и антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов. Так, в 14 из 24 исследований было показано, что данные препараты в больших дозах вызывают улучшение самочувствия у 35–80% пациентов по сравнению с 30–60% лиц, получающих плацебо. При приеме ранитидина у больных ФД только у 50% из них отмечался благоприятный эффект, при приеме плацебо положительный результат наблюдался в 25% случаев. В целом уменьшение диспептических симптомов при лечении H₂-блокаторами оказалось умеренным по сравнению с плацебо.

Антациды хорошо известны и пациентам, и врачам, доказана безопасность их использования, поэтому эта группа препаратов находит применение при ФД. Антацидные препараты в практике врача используются как терапия первой линии.

Наиболее часто используются (как по рекомендациям врачей, так и принимаются больными самостоятельно) антациды, основное свойство которых – нейтрализация кислоты, выделенной обкладочными клетками слизистой оболочки. Это позволяет быстро уменьшать ин-



тенсивность болей в эпигастральной области и изжогу, у многих больных – и другие диспептические расстройства.

Одним из антацидных препаратов, привлекающих внимание врачей и исследователей, является алмагель нео, позволяющий не только нейтрализовать кислое содержимое желудка, но и устранять симптомы дискомфорта, предотвращать появление метеоризма, улучшать опорожнение кишечника. Эффективность действия алмагеля нео обусловлена следующими особенностями: 1) оптимальным содержанием в его составе гидроксида алюминия и гидроксида магния; 2) наличием пеногасителя симетикона.

Блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин)

Это группа лекарственных препаратов, которую часто используют для лечения ФД. Некоторые авторы считают, что положительный результат от антагонистов H₂-рецепторов гистамина в ряде

клинических испытаний получен благодаря группе больных с ГЭРБ, которые были включены в эти испытания из-за несовершенства критериев отбора.

Однако мета-анализ G. Dobrilla и соавт. (1989) показал, что при использовании H₂-блокаторов терапевтический эффект на 20% превосходил эффект плацебо. Существует мнение, что при ФД эффективной является высокая доза антагонистов H₂-рецепторов гистамина, однако для подтверждения этого необходимы серьезные исследования.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) пока мало применялись при ФД. Недавно завершено исследование с высокой статистической достоверностью показало хороший эффект омепразола при ФД, причем лучший результат был получен в группе больных с язвенноподобным вариантом по сравнению с дискинетическим. В исследовании ОСАУ монотерапия омепразолом оказалась эффективна в купировании симптомов диспепсии, как и эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

Дифференцированная медикаментозная терапия

Резюмируя изложенное, для практического врача-терапевта или семейного врача необходимо иметь в виду следующее:

При язвенноподобном варианте ФД показаны антациды и антисекреторные препараты (блокаторы H₂-рецепторов гистамина: ранитидин по 150 мг 2 раза в сутки, фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки; блокаторы H⁺, K⁺-АТФазы – омепразол, рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки, лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки).

При дискинетическом варианте главным образом применяют прокинетики: домперидон, метоклопрамид, цизаприд, реже – эглонил.

При неспецифическом варианте ФД показана комбинированная терапия прокинетики и антисекреторными препаратами.

При выявлении *H. pylori* проводят стандартную эрадикационную терапию.

При наличии депрессивных или ипохондрических реакций необходима рациональная психотерапия, назначение антидепрессантов. ■

Список литературы

1. Внутренние болезни / В.В. Скворцов. – Москва: Эксмо, 2014. – 1248 с.: ил. – (Врач высшей категории).
2. Елагин Р.И. Лечение неязвенной диспепсии // Consilium Medicum. – Том 2. – №7. – 2000.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГГК. – 2012. – Т. 22. – №3. – С. 80–92.
4. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая гастроэнтерология: краткий курс / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 183 с.
5. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс, 2001. – 88 с.
6. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. – Т. 1 / Пер. с венг. – Будапешт, 1987. – 771 с.
7. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. – Л.: Медицина, 1991. – 224 с.
8. Скворцов В.В., Одинцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Медицинский алфавит. – 2010. – №4. – С. 13–17.
9. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Современные проблемы функциональных расстройств желудка // Доктор.Ру. – 2009. – N1. – С. 69–71.
10. Тумаренко А.В., Мухтаров Т.А., Скворцова Е.М., Скворцов В.В., Скворцов К.Ю., Скворцов Ю.И. Современные прокинетики в лечении синдрома функциональной (неязвенной) диспепсии // Человек и лекарство – Казахстан. – 2015. – N15 (61). – С. 129–132.
11. Тумаренко А.В., Зайцев В.Г., Скворцова Е.М., Скворцов В.В. К вопросу о диагностике и лечении функциональной неязвенной диспепсии // Поликлиника. – 2012. – N1. – С. 71–74.
12. Тумаренко А.В., Мухтаров Т.А., Скворцова Е.М., Скворцов В.В., Скворцов К.Ю., Скворцов Ю.И. Современные прокинетики в лечении синдрома функциональной (неязвенной) диспепсии // Поликлиника. – 2014. – N2 (2). – С. 28–30.
13. Blum A.L. et al., Lack of effect of treatment *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. New Engl J Med 1998; 339: 1975.
14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process // Gut 1999; 45 (Suppl. 2): II1–II5 (September).
15. Fisher R.S. and Parkman H.P. Management of nonulcer dyspepsia. – N. Engl. J. Med., 1998; 339 (19): 1376–81.

Полный список литературы находится в редакции

Клинический случай сочетанного течения впервые выявленного вирусного гепатита В и обострения язвенной болезни



Е.А. Форостянка, А.А. Якушев
ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»,
г. Тамбов

Вирусный гепатит В – это инфекционное заболевание печени, широко распространенное в мире. Его опасность заключается в том, что поражение печени, вызванное вирусом, может привести к тяжелым последствиям – циррозу и раку. Острый гепатит наступает через короткое время после заражения (до 6 месяцев) и проявляется чаще всего выраженными симптомами: температурой, ознобом, тошнотой, желтухой. Он продолжается 6–8 недель и может закончиться либо выздоровлением с формированием естественного иммунитета, либо переходом гепатита в хроническую форму. Инфекция HBV ответственна за 500 000–1 200 000 смертей ежегодно.

Чем раньше начато лечение гепатита В, тем лучше его прогноз и выше вероятность сохранить здоровую печень на долгие годы.

Больная И., 52 лет обратилась в приемный покой ТИКБ 21.09.14. в 11:40.

Жалобы при поступлении: на слабость, потерю аппетита, тошноту, а также желтушность кожи и иктеричность склер.

Anamnesis morbi: считает себя больной с 16.09.14., когда отметила появление слабости, тошноты. 20.09.14. появилась желтушность кожи, иктеричность склер, кал стал светлым, а моча темной. Больная самостоятельно обратилась в ТИКБ.

Anamnesis vitae: В течение жизни перенесла ОРЗ, пневмонию. Венерические заболевания и туберкулез в семье отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез: В семье все здоровы. В контакте

с инфекционными больными не была. В течение 1 месяца за пределы Тамбовской области не выезжала. За последние 6 месяцев в/в и в/м инъекций не было. Переливание крови, операции, стоматологические и гинекологические манипуляции отрицает. Флюорография от мая 2014 года.

Status praesens: Состояние средней тяжести за счет явлений интоксикации. Температура 36,4°C. Сознание ясное, поведение адекватное. Телосложение правильное, удовлетворительного питания. Меннгеальных знаков нет. Кожные покровы слегка желтушные. Склеры иктеричные. Язык чистый, влажный. Зев чистый. Лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание через нос свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 18 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС – 68 в минуту. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Перистальтика выслушивается. Печень

пальпируется по краю реберной дуги эластической консистенции, чувствительна при пальпации. Размеры печени по Курлову: 13–12–10 см. Селезенка не пальпируется. Перкуторно длинник селезенки – 7 см, поперечник – 4 см. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стула за сутки не было. Диурез адекватный. Предварительный диагноз: Вирусный гепатит?

Назначения: ОАК, ОАМ + анализ мочи на билирубин, копроскопия + анализ мочи на стеркобилин, анализ кала на я/г, биохимический анализ крови: (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, протромбиновый индекс), ЭКГ, ПЦР на HBV, HCV, HAV, HEV, ИФА для обнаружения HBsAg.

Лечение:

Режим постельный
Стол №5
Обильное питье до 2 литров в сутки
Карсил по 1 таб. × 3 р./д.
Смекта по 1 пак. × 2 р./д.
Мезим-форте по 1 таб. × 3 р./д.

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований

Вид анализа	Дата исследования	Результат исследования
ОАК	22.09.14	Эр. – $3,8 \times 10^{12}/л$ Нб – 125 г/л Лейкоциты – $5,9 \times 10^9/л$ Э. – 2, П. – 6 С. – 51 Л. – 32 М. – 9 СОЭ – 9 мм/ч.
ОАМ	22.09.14	Колич. – 100 мл, цвет – ж., уд. вес – 1016, белок – отс., сахар – отс., лейкоциты – 3–4 в п./зр., эр. – нет, цилиндры – нет, эпителий плоский – 3–5 в п./зр., слизь – нет, бактерии – нет, соли – нет.
Анализ крови на сахар	22.09.14	5,3 ммоль/л
ИФА на HBs Ag	22.09.14	Обнаружен HBs Ag
ПЦР на ДНК HBV	30.09.14	Обнаружена ДНК HBV 1,42 МЕ/мл
ИФА на АГ вирусов гепатита	30.09.14	HBsAg-IgM – положит., HBsAg-IgG – положит., HBe-Ag – отр., HBe-Ag-IgG – положит., HDV-IgM – отр., HDV-AT – отр., HBs Ag-AT – отр., HBs Ag – положит. (>2,0 МЕ/мл).

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Вид анализа	Дата исследования	Результат исследования
БХ крови	22.09.14	Билирубин – 123/96 мкмоль/л, АлАТ – 803 Е/л, АсАТ – 421 Е/л
БХ крови	13.10.14	Билирубин – 149/93 мкмоль/л, АлАТ – 600 Е/л, АсАТ – 301 Е/л
БХ крови	23.10.14	Билирубин – 42,0 мкмоль/л АлАТ – 92,8 Е/л АсАТ – 73,0 Е/л
Протромбиновый индекс	21.09.14	62%
Протромбиновый индекс	30.09.14	73%
Протромбиновый индекс	03.10.14	82%
Протромбиновый индекс	13.10.14	86%

Бифидформ по 1 к. × 3 р./д. в/в
Sol. Glucosae 5% – 400,0
KCl 4% – 10,0
Sol. Novokaini 0,25% – 10,0
Sol. NaCl 0,9% – 400,0
Sol. Drotaverini 2% – 2,0
Sol. Ac. Ascorbinici 5% – 5,0
800 ml

24.09.14. t – 36,7°C, ЧСС – 75, ЧДД – 18, АД 120/80 мм рт.ст. Состояние больной средней тяжести. Беспокоит тошнота, рвота, слабость. Сознание ясное. Положение активное. Сон крепкий. Appetit понижен. Кожа желтушная. Склеры иктеричные. Зев чистый. Язык чистый, влажный. Лимфатические узлы не увеличены. Температура тела на нормальных цифрах. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Перистальтика выслушивается. Печень пальпируется по краю реберной дуги эластической консистенции, чувствительна при пальпации. Размеры печени по Курлову: 12–11–10 см. Селезенка не пальпируется. Перкуторно длинник селезенки – 7 см, поперечник – 4 см. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Стул 1 раз в сутки, оформленный, ахоличный. Диурез адекватный, моча темного цвета.

Данные лабораторного обследования приведены в таблице 1.

Несмотря на проводимую терапию, синдром диспепсии не купировался. В процессе наблюдения с 24.09. ежедневно на-

блюдалась рвота. 30.09. возникло головокружение и появились кровоизлияния в склеры.

Данная симптоматика не укладывалась в клинику гепатита, поэтому была назначена консультация гастроэнтеролога, ЭГДС, а также УЗИ органов брюшной полости и почек.

Динамика лабораторных показателей отражена в таблице 2. Отмечено снижение билирубина, активности АлАТ и АсАТ, увеличение протромбинового индекса.

ЭГДС

2.10.14. Пищевод и кардия проходимы. Кардия смыкается. Слизистая желудка пятнисто гиперемирована, складки продольные, расправляются. В антральном отделе атрофия слизистой. Луковица 12-перстной кишки де-

формирована рубцами и язвой 0,6 см на передней стенке. Слизистая 12-перстной кишки без особенностей. Область БДС без особенностей.

Заключение: Язва передней стенки ЛДК. Рубцовая деформация ЛДК. Антральный атрофический гастрит.

Сонография органов брюшной полости и почек

2.10.14. Печень: Размеры ПЗР правой доли 163 мм. ПЗР левой доли 103 мм, увеличена в размерах. Эхогенность повышена. Эхоструктура однородная. Сосудистый рисунок обогащен. Желчевыводящие пути без особенностей.

Желчный пузырь – стенки до 4 мм, в просвете умеренное количество рыхлого осадка, визуализируется конкремент диаметром 22 мм.

Поджелудочная железа: размеры – головка – 23 мм, тело – 16 мм, хвост – 25 мм, повышенной эхогенности, однородная.

Селезенка: Размеры 115×40 мм, средней эхогенности, однородная.

Правая почка: размеры 113×54 мм, паренхима 18 мм. Лоханка до 12 мм.

Левая почка: размеры 112×55 мм, паренхима 19 мм. Лоханка до 11 мм.

Контуры почек ровные, паренхима не изменена. Почечные синусы неравномерно уплотнены.

3.10.14. Консультация гастроэнтеролога.

Жалобы на тошноту, рвоту желудочным содержимым, слабость.

С анамнезом ознакомлена.

Объективно: Кожа желтуш-

ная. Склеры иктеричные. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стула 2 дня нет.

Диагноз: Язвенная болезнь ДПК, обострение. Рубцовая деформация ЛДК. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Хронический панкреатит. Вирусный гепатит В.

Рекомендовано: к лечению добавить – метоклопрамид 1 мл в/м 2 р./д. 5–7 дней, затем per os 1 таб. 3 р./д. 2 недели.

- квамател 40 мг
- NaCl 0,9% – 200 мл в/в кап. 7–10 капельниц
- омепразол 20 мг 2 р./д. 1 месяц
- висмута трикалия дицитрат 2 таб. 2 р./д. 2–4 нед.
- при сохранении высокого билирубина, АЛТ, АСТ – проведение холангиографии.

После проведенного обследования и комплексного лечения состояние больной улучшилось – исчезли симптомы диспепсии. Проведена контрольная ЭГДС.

23.10.14. Пищевод и кардия проходимы. Кардия смыкается. Слизистая желудка пятнисто гиперемирована, складки продольные, расправляются. В антральном отделе атрофия слизистой. Луковица 12-перстной кишки деформирована рубцами на передней стенке. Слизистая 12-перстной кишки без особенностей. Область БДС без особенностей.

Заключение: Рубцовая деформация ЛДК. Антральный атрофический гастрит.

Больная выписана домой 25.10.14. с улучшением – с помощью терапии удалось добиться

ремиссии язвенной болезни, а также уменьшить активность вирусного гепатита.

Окончательный диагноз:

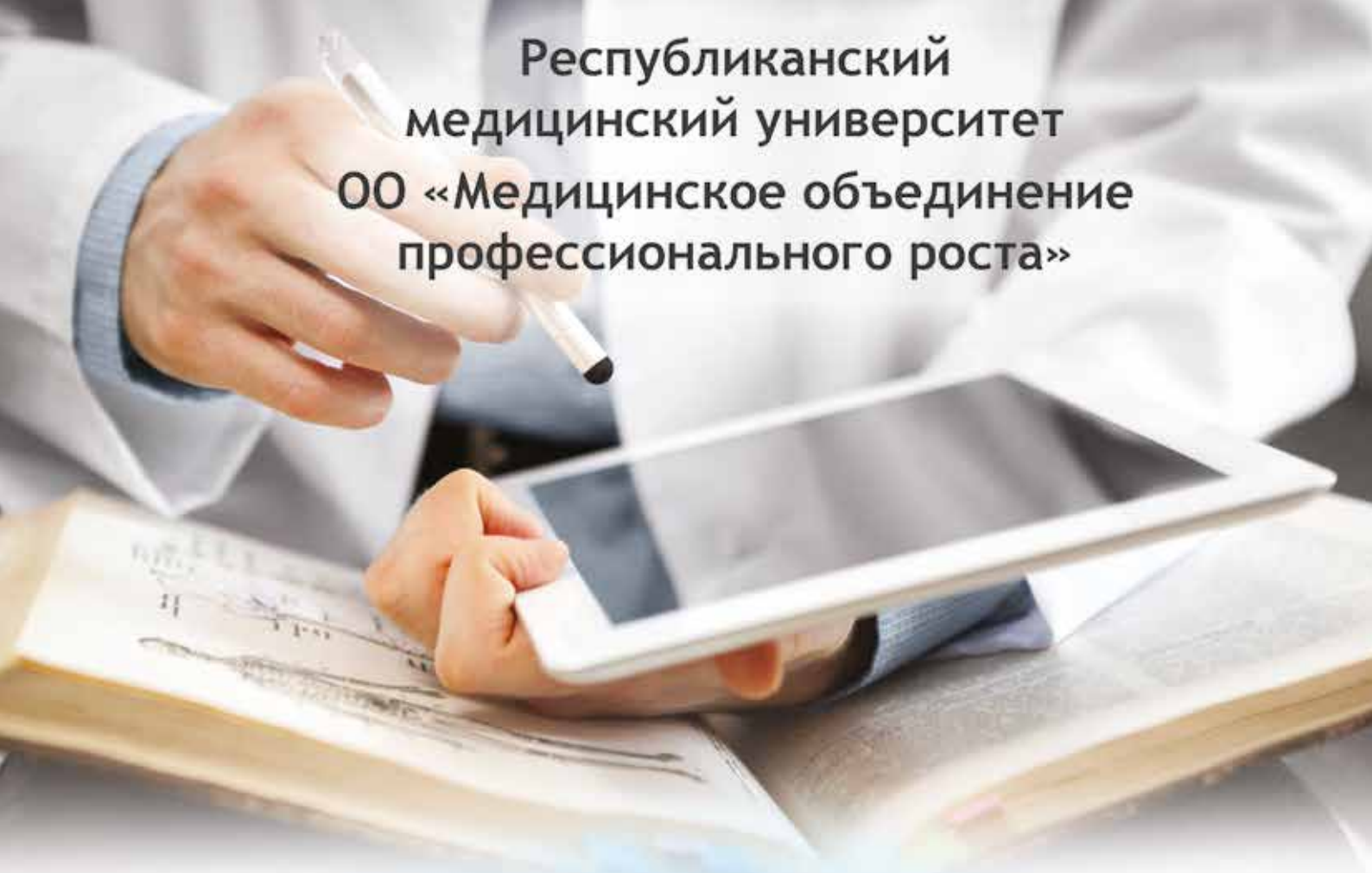
Основной: острый вирусный гепатит В, среднетяжелое течение. HBs Ag положительный. Желтушная форма.

Сопутствующий: язвенная болезнь ДПК, стадия обострения. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Хронический панкреатит.

Осложнения: рубцовая деформация луковицы ДПК.

Заключение: диагноз язвенной болезни у больной не был поставлен при обращении в больницу по объективным причинам: отсутствовал язвенный анамнез, а также характерные для данного заболевания жалобы. В процессе лечения у пациентки возникли жалобы, которые были не совсем характерны для острого гепатита В, что послужило поводом для более детального обследования, которое привело к выявлению сопутствующего заболевания.

При постановке диагноза и выборе средств лечения пациента необходимо учитывать возможность наличия сочетанной патологии органов. Эта возможность диктует более тщательное изучение всех клинических симптомов болезни и динамики их развития при лечении. Если появляются жалобы и объективные данные, которые не могут полностью уложиться в картину предполагаемого заболевания, необходимо провести дополнительные методы исследования для обнаружения сопутствующих заболеваний. ■



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Недостаток сна приводит к изменению кишечной микрофлоры

В ходе небольшого исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Molecular Metabolism», ученые Уппсальского университета (Uppsala University), Швеция, доказали, что недостаток сна в течение всего лишь 2 дней может быть триггером количественных и качественных изменений состава кишечной микрофлоры, ассоциированных с нарушением обмена веществ.

Согласно рекомендациям специалистов Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine), здоровому взрослому человеку в возрасте от 18 до 60 лет требуется каждую ночь не менее 7 ч сна. В то же время исследователи Центров контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) отмечают, что, например, в США каждый третий взрослый человек не придерживается данных рекомендаций.

В ходе данной работы, проведенной под руководством доктора Кристиана Бенедикта (Christian Benedict), ученые предположили, что активность кишечной микрофлоры подчиняется определенным циркадным ритмам, которые могут нарушаться при недостатке сна. Для того чтобы более детально изучить взаимосвязь между дефицитом сна, кишечной микрофлорой и метаболическими изменениями, ученые оценивали образцы кала 9 здоровых участников, полученных после 8-часового сна и после 2 сут, в течение которых последние спали ≤ 4 ч. Рацион

питания и время приема пищи оставались неизменными на протяжении всего исследования, поскольку эти факторы также могут оказывать существенное влияние на состав микробиома кишечника.

Ученые отметили, что изменение режима сна и отдыха существенно не влияло на разнообразие кишечной микрофлоры, однако дефицит сна способствовал нарушению соотношения между Firmicutes и Bacteroidetes, что, согласно результатам предыдущих работ, является фактором риска развития ожирения. Кроме того, исследователи отметили, что недостаток сна влияет на углеводный обмен, снижая чувствительность к инсулину на 20%. Доктор К. Бенедикт пояснил, что снижение чувствительности к инсулину было не связано с изменением кишечной микрофлоры, возникшей вследствие дефицита сна. Это позволяет предположить, что нарушения в качественном и количественном составе микробиома кишечника, по крайней мере, краткосрочной перспективе, не являются основной причиной снижения чувствительности к инсулину. В то же время ученые отметили, что поскольку дефицит сна приводит к изменению кишечной микрофлоры, они считают целесообразным проведение дополнительных работ в данном направлении для лучшего понимания влияния сна на метаболические процессы.

Benedict C., Vogel H., Jonas W. et al. (2016) Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. Molecular Metabolism. Oct. 24 [Epub. ahead of print].

Whiteman H. (2016) Sleep loss alters gut microbiota. Medical News Today. Oct. 26
Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Острый инфекционный гастроэнтерит может провоцировать развитие болезни Крона

Болезнь Крона – хроническое иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, этиология которого отличается многофакторностью. Известно, что пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 35 лет, однако возможно развитие болезни и у лиц старше 60 лет. В свою очередь, хроническое гранулематозное воспаление, определяющее морфологический субстрат болезни Крона, может служить фактором риска в генезе онкологических колоректальных заболеваний.

Согласно данным нового исследования, проведенного учеными Университета Макмастера (McMaster University), Канада, персистенция в желудочно-кишечном тракте определенных форм микроорганизмов после перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита может обусловить повышенный риск развития болезни Крона в будущем.

Так, у лабораторных мышей с экспериментально моделированной болезнью Крона исследователи выявили, что острый инфекционный гастроэнтерит,

вызванный *Salmonella typhimurium* или *Citrobacter rodentium*, способствует ускорению роста колоний адгезивно-инвазивных штаммов *E.coli* (adherent-invasive *E. coli* (AIEC)) – микроорганизмов, активность которых связывают с развитием болезни Крона. Ученые отмечают, что даже после полной элиминации бактерий, послуживших непосредственной причиной острого гастроэнтерита, в пищеварительном тракте все еще сохранялся усиленный рост патогенных эшерихий, что длительное время приводило к ухудшению клинического состояния лабораторных животных.

Подводя промежуточные итоги исследования, Брайан Кумбс (Brian Coombes), профессор биохимии и биомедицинских наук в Институте исследований в области инфекционных заболеваний (The Michael G. DeGroot Institute for Infectious Disease Research), отмечает, что, полученная информация означает необходимость разработки нового диагностического инструментария для выявления лиц, инфицированных адгезивно-инвазивными штаммами *E.coli* и в силу этого подверженных более высокому риску развития болезни Крона после перенесенного ранее острого гастроэнтерита.

Результаты исследования опубликованы в журнале «PLOS Pathogens» 6 октября 2016 г.

Наталья Савельева-Кулик
www.umj.com.ua

Инновации ради жизни!

Фармацевтическое подразделение международной корпорации **Johnson & Johnson**

История компании Janssen неразрывно связана с жизнью ее основателя – выдающегося бельгийского ученого Пола Янссена.

Janssen был образован в результате объединения двух фармацевтических предприятий, каждое из которых имеет давние традиции: это бельгийская компания «Janssen Pharmaceutica» («Янссен Фармацевтика») и швейцарская компания «Cilag» («Силаг»).

Компания «Janssen Pharmaceutica» была основана в 1953 году в Бельгии молодым врачом Полом Янссеном. «Cilag» – это сокращение полного названия «Chemical Industry Laboratory AG» (АО «Лаборатория химической промышленности»). Компания была основана в Швейцарии Бернардом Йоосом.

В 1994 году компании «Janssen Pharmaceutica» и «Cilag» соединили свои подразделения, и сегодня в Европе бренд Janssen объединяет уже все фармкомпании корпорации «Johnson & Johnson».

Janssen является одной из самых инновационных фармацевтических компаний в мире, и ее продукция находит самое широкое применение в практической медицине.

Janssen открывает и создает новые высококачественные инновационные лекарственные средства, направленные на лечение и улучшение качества жизни пациентов.

Главным предметом исследований группы фармацевтических компаний «Johnson & Johnson» являются терапевтические области и направления с наиболее высокой потребностью в инновационных препаратах, которые предоставляют более эффективное лечение и улучшают качество жизни пациентов.

<p>Онкология</p> <ul style="list-style-type: none"> Рак яичников, Саркома мягких тканей (Йонделис®) Анемия (Эпрекс®) Рак предстательной железы (Зитига) 	<p>Вирусология</p> <ul style="list-style-type: none"> ВИЧ (Презиста®, Интеленс®) Гепатит С (Инсиво®, Олисио®) 	<p>Гастроэнтерология</p> <ul style="list-style-type: none"> Кислотозависимые заболевания (Парьет®) Язвенный колит (Ремикейд®, Симпони®) Хронический запор (Резолор®) Болезнь Крона (Ремикейд®)
<p>Гематология</p> <ul style="list-style-type: none"> Множественная миелома, Мантийноклеточная лимфома (Велкейд®) Миелодиспластический синдром, Острый миелолейкоз (Дакоген) Хронический лимфолейкоз, Лимфома из клеток мантийной зоны, Макроглобулинемия Вальденстрема (Имбрувика®) 	<p>Психиатрия</p> <ul style="list-style-type: none"> Шизофрения (Рисполепт®Конста®, Инвега®, Ксеплион, Рисполепт®) 	<p>Наркология</p> <ul style="list-style-type: none"> Алкоголизм, опиоидная зависимость (Вивитрол®)
<p>Неврология</p> <ul style="list-style-type: none"> Эпилепсия (Топамакс®) 	<p>Ревматология</p> <ul style="list-style-type: none"> Ревматоидный артрит (Симпони®, Ремикейд®) Анкилозирующий спондилит (Симпони®, Ремикейд®) Псориатический артрит (Симпони®, Ремикейд®) Псориаз (Ремикейд®, Стелара®) 	<p>Нефрология</p> <ul style="list-style-type: none"> Анемия при хронической почечной недостаточности (Эпрекс®)
		<p>Сахарный диабет</p> <ul style="list-style-type: none"> Сахарный диабет второго типа (Инвокана®, Воканамет®)

Протеины пшеницы могут быть причиной воспалительных процессов не только в кишечнике

В ходе нового исследования, результаты которого представлены на ежегодной встрече Европейской гастроэнтерологической ассоциации (United European Gastroenterology), прошедшей в Вене, Австрия, ученые из Университета Иоганна Гутенберга (Johannes Gutenberg University), Германия, доказали, что поддержанию воспаления при таких хронических патологиях, как рассеянный склероз, бронхиальная астма и ревматоидный артрит, могут способствовать протеины пшеницы. Кроме того, по заявлению исследователей, данные белки являются причиной развития чувствительности к глютену.

Несмотря на то что пшеница появилась в рационе питания человека более 12 000 лет назад, она является одним из основных пищевых продуктов и входит в состав большого количества блюд. Одна группа протеинов, обнаруженных в пшенице, – ингибиторы амилазы и трипсина (ИАТ) — может быть, согласно результатам предыдущих исследований, триггером развития иммунного ответа в кишечнике, который распространяется и на другие ткани организма. ИАТ – растительные белки, ингибирующие ферменты, синтезируемые паразитами, обитающими на пшенице, кроме того, они играют важную роль в метаболических процессах, происходящих при развитии семян. Большинство предыдущих работ были направлены на оценку влияния глютена на процессы пищеварения и состояние желудочно-кишечного тракта. Однако в ходе данного исследования ученые под руководством доктора Детлефа Шуппана (Detlef Schuppan) изучали роль ИАТ в развитии данных патологических процессов.

Известно, что ИАТ составляют лишь 4% всего количества протеинов пшеницы, однако они могут провоцировать развитие иммунного ответа, приводящего к возникновению воспалительного процесса, поражающего лимфатические узлы, почки, селезенку и головной мозг. Ученые предположили, что ИАТ может приводить к обострению ревматоидного артрита, рассеянного склероза, бронхиальной астмы, системной красной волчанки и воспалительных заболеваний кишечника. Они пояснили, что, так как данные протеины способствуют развитию воспалительных патологий кишечника, появилась гипотеза о том, что они могут быть причастны и к возникновению воспалительных процессов в других органах и системах. В подтверждение этой гипотезы ученые отметили, что воспаление, развивающееся в кишечнике при чувствительности к глютену, значительно отличается от того, которое наблюдается при целиакии. В ходе работы они выявили, что ИАТ активи-



руют специфические типы иммунных клеток в кишечнике и других тканях, что потенциально может приводить к ухудшению существующих воспалительных патологий.

Некоторые люди, не болеющие целиакией, испытывают дискомфорт в районе желудка и кишечника после употребления продуктов, содержащих глютен, таких как пшеница, ячмень и рожь. В таких случаях говорят о развитии чувствительности к глютену. Данная патология ранее редко привлекала внимание исследователей, и в настоящее время необходимо проведение множества работ для понимания причин и факторов риска ее развития. Сегодня специалисты не знают, что можно рассматривать в качестве биомаркера заболевания, и потому его диагностика осуществляется только на основе клинических симптомов (экзема, боль в эпигастральной области и суставах), которые заметно ослабевают при соблюдении пациентами диеты, не содержащей глютена. Ученые надеются, что результаты их работы помогут специалистам подобрать данному состоянию более корректное название, так как нельзя рассматривать глютен в качестве его основного этиологического фактора. В ходе дальнейших исследований они готовы изучить влияние ИАТ на протекание хронических патологий и надеются, что в будущем можно будет рекомендовать придерживаться диеты, не содержащей продуктов с ИАТ, для лечения серьезных иммунологических расстройств.

Nichols H. (2016) Wheat proteins may cause inflammation beyond the gut. Medical News Today. Oct.17 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/313514.php>)

Юлия Котикович
www.umj.com.ua



ОДЕСТОН

Гимекромон

УМЕНЬШАЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ
И СВЯЗАННЫЕ С НИМ
НЕДОМОГАНИЯ

- Увеличивает выделение желчи и ускоряет ее выведение по желчным протокам
- Увеличивает выведение холестерина
- Затрудняет образование желчных камней



Лекарственный препарат
ТРОЙНОГО
ДЕЙСТВИЯ

ИННОВАЦИИ. КАЧЕСТВО. ДОСТУПНОСТЬ.

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа»
в Республике Казахстан: г. Алматы, пр. Абая, 109В, БЦ «Глобус», офис 13-2



www.adamed.kz

БАКТИСТАТИН®

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ДИАРЕЕ!

ВЫВОДИТ ИЗ
ОРГАНИЗМА
ТОКСИНЫ

УСТРАНЯЕТ
ДИАРЕЮ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ
РОСТ НОРМАЛЬНОЙ
МИКРОФЛОРЫ



ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

ДОКАЗАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ПРИ СЛЕДУЮЩИХ ПОКАЗАНИЯХ:

- Диарея
- Пищевые отравления
- Дисбактериоз (на фоне приема антибиотиков)
- Хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта (гастрит, панкреатит, синдром раздраженного кишечника)

Является БАД.
Не является лекарственным средством.

STADA
Стандарт
немецких препаратов

bactistatin.com