

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

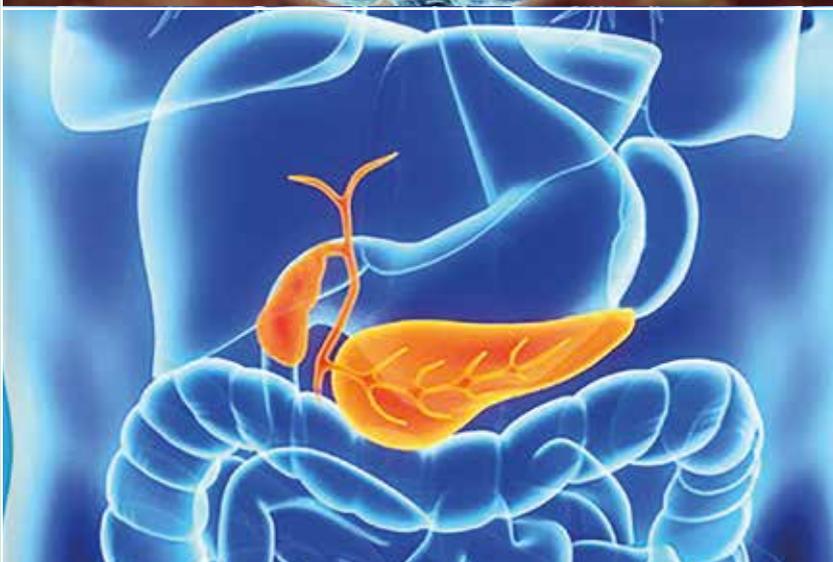
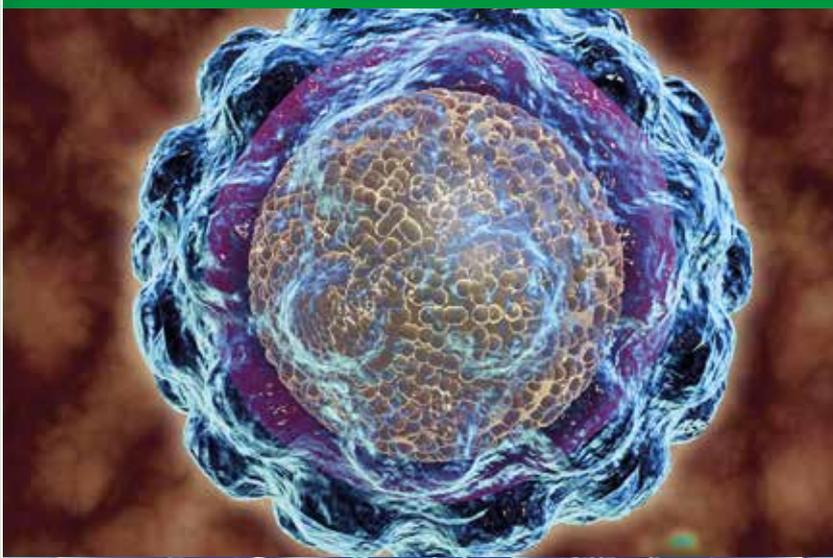
**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Хронический вирусный
гепатит С у взрослых**

**Резолюция Экспертного
совета «Диагностика
сладжа желчного пузыря
и лечение больных
с данной патологией»**

**Хронический панкреатит.
Новые данные**

**Новые Римские критерии
функциональной
диспепсии
(IV пересмотр, 2016 год)**

**Что мы знаем
о синдроме избыточного
бактериального роста**



№ 8 (86), 2017

**Гастроэнтерология
Гепатология**



Итомед®

ИТОПРИД

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития РК
№ N003247 от 30 июля 2016 г.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Итомед®

Международное непатентованное название

Итоприд

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – итоприда гидрохлорид 50 мг, **вспомогательные вещества**: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, оболочка Опадрай II белый 85F18422: титана диоксид E 171, тальк, спирт поливиниловый, полиэтиленгликоль.

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, с насечкой и диаметром около 7 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения функциональных расстройств ЖКТ. Стимуляторы моторики ЖКТ. Итоприд.
Код АТХ A03FA

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Итоприда гидрохлорид быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Относительная биодоступность составляет 60%, обусловлена метаболизмом при первом прохождении через печень (*first-pass effect*). Пища не оказывает влияния на биодоступность препарата.

После приема 50 мг итоприда гидрохлорида внутрь максимальная концентрация в плазме крови C_{max} достигается через 0,5 ч. и составляет 0,28 мкг/мл. При повторном приеме препарата в дозе 50–200 мг 3 раза/сут. в течение 7 дней фармакокинетика препарата и его метаболитов была линейной, а кумуляция оказалась минимальной. Связывание с белками плазмы крови (в основном с альбумином) на 96%. Связывание с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином составляет менее 15% от общего связывания.

Активно распределяется в тканях, объем распределения составляет 6,1 л/кг. Обнаруживается в высоких концентрациях в почках, тонкой кишке, печени, надпочечниках и желудке. Проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в минимальных количествах. Выделяется с грудным молоком. Итоприд подвергается активной биотрансформации в печени. Идентифицированы 3 метаболита, только один из которых, проявляет небольшую активность, которая не имеет фармакологического значения (примерно 2–3% от таковой итоприда). Первичным метаболитом является N-оксид, который образуется в результате окисления четвертичной амино-N-диметильной группы.

Итоприд метаболизируется в печени под действием флавиновзависимой монооксигеназы 3 (FMO3). Количество и эффективность изоферментов флавиновзависимой монооксигеназы 3 (FMO3) у человека может отличаться в зависимости от генетического полиморфизма, который в редких случаях приводит к развитию аутосомно-рецессивного состояния, известного под названием триметиламинурии (синдром «запаха рыбы»). У больных с триметиламинурией период полувыведения итоприда увеличивается. По данным фармакокинетических исследований *in vivo*, итоприд не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на CYP2C19 и CYP2E1.

Терапия итопридом не влияет на CYP или активность уридиндифосфатилглутарилтрансферазы.

Итоприда гидрохлорид и его метаболиты выводятся в основном с мочой. Почечная экскреция итоприда и его N-оксида после однократного приема препарата внутрь в терапевтических дозах у здоровых людей составляла 3,7 и 75,4% соответственно.

Конечный период полувыведения итоприда гидрохлорида составляет около 6 ч.

Фармакодинамика

Итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за счет антагонизма с допаминовыми D2-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Итоприд активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение.

Итоприда гидрохлорид оказывает специфическое действие на верхний отдел желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ), ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение.

Препарат оказывает также противорвотный эффект за счет взаимодействия с D2-рецепторами, расположенными в триггерной зоне. Итоприд оказывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином.

Итоприда гидрохлорид не влияет на концентрацию гастрин-а в плазме крови.

Показания к применению

Препарат предназначен для лечения симптомов функциональной не язвенной диспепсии, обусловленных снижением моторики ЖКТ:

- вздутие живота
- чувство быстрого насыщения
- боль или дискомфорт в верхней половине живота
- анорексия
- изжога
- тошнота
- рвота

Способ применения и дозы

Доза для взрослых – по 50 мг (1 таблетка) 3 раза/сут. до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного, в зависимости от тяжести заболевания. Доза и длительность лечения зависит от клинического состояния пациента. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством жидкости.

Пациенты с нарушением функции печени или почек.

Итоприд метаболизируется в печени, и его метаболиты в основном выводятся из организма через почки. Пациенты с нарушением функции печени и почек должны находиться под тщательным контролем врача, а в случае неблагоприятных реакций необходимо принимать соответствующие меры, такие, как снижение дозы или прекращение лечения.

Побочные действия

Не часто:

- диарея
- запор
- боль в эпигастрии
- повышенное слюноотделение
- тошнота
- желтуха
- повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина
- головная боль, головокружение, тремор
- лейкопения, тромбоцитопения
- раздражительность, слабость
- нарушение сна
- боли в спине или груди
- повышение гормона пролактина, гинекомастия
- повышение уровня мочевины, креатинина в крови

Редко:

- аллергические реакции: гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия

Вышеперечисленные побочные реакции обычно не сильно выражены и исчезают при отмене терапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата
- желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, т.к. итоприд метаболизируется под действием флавиновзависимой монооксигеназы (FMO), а не изоферментов системы цитохрома P450. При одновременном применении препарата Итомед® с варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, тиклопидина гидрохлоридом, нифедипином и нитроглицерином гидрохлоридом изменений связывания с белками не наблюдалось. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечно-растворимой оболочкой. Противоязвенные средства, такие как циметидин, ранитидин, тегренон и цетраксат, не влияют на прокинетическое действие итоприда. Антихолинергические средства могут ослабить эффект Итомеда®.

Особые указания

С осторожностью следует применять препарат у пациентов, для которых появление холинергических побочных реакций (связанных с усилением действия ацетилхолина под влиянием итоприда), может усугубить течение основного заболевания. Данных о длительном применении препарата не имеется. Особое внимание следует уделять пациентам во время гематологического обследования. При появлении побочных реакций лечение должно быть приостановлено.

Пожилые пациенты, учитывая снижение у них функции печени и почек, должны находиться под постоянным наблюдением врача, для того, чтобы в случае проявления побочных реакций, своевременно провести необходимые мероприятия, например, снизить дозировку или прекратить терапию.

Итомед® может вызвать повышение уровня пролактина. При появлении симптомов галактореи или гинекомастии, необходимо прервать лечение или полностью прекратить. Препарат содержит лактозу. Пациентам, страдающим редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаток Лапп лактазы или мальабсорбция глюкозы и галактозы не следует принимать этот препарат.

Во время лечения не следует применять алкогольные напитки.

Применение в педиатрии

Учитывая недостаток данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте.

Применение при беременности и кормлении грудью

Безопасность применения препарата в период беременности не была проверена, поэтому его применение в период беременности не рекомендуется. Итоприд проникает в материнское молоко. Учитывая недостаток опыта по его применению женщинами во время кормления грудью, препарат не рекомендуется использовать в период лактации. Особенности влияния лекарственного препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

В терапевтических дозах препарат не влияет на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания. При применении препарата Итомед® нельзя исключить снижения концентрации внимания в связи с такими побочными реакциями как головокружение и раздражительность.

Передозировка

Данных о передозировке препарата у человека не имеются. Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: при возможной передозировке показано промывание желудка и симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре 15–25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»
Телчска 1, 140 00 Прага 4
Чешская Республика

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

ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»
г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,
Тел.: 8 (727) 260-89-36
E-mail: sekretar@prommedic.kz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 8 (86), 2017

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный гастроэнтерологии и гепатологии.

Этот номер мы начинаем с поздравления с 60-летним Юбилеем замечательного человека – директора НИИ кардиологии и внутренних болезней, д.м.н., профессора Беркинбаева Салима Фахатовича.

На первых страницах журнала вы сможете ознакомиться с клиническим протоколом диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С у взрослых.



Раздел «Обзоры» содержит несколько познавательных статей, и одна из них посвящена концепции синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

«Новости доказательной медицины» расскажут о медикаментозной коррекции гипергаммонемических состояний при хронических диффузных заболеваниях печени.

Практикующего врача заинтересует материал, в котором анализируются причины рецидива абдоминальной боли и диспепсических явлений у больных после холецистэктомии.

На страницах этого выпуска также опубликованы актуальные и познавательные новости. Спешите ознакомиться!

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

Уважаемые читатели, желаем вам приятного и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2017.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана: 25-26 октября в г. Алматы, 27 октября в г. Шымкенте

Также приглашаем вас на I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике», который проводится 08 ноября в г. Усть-Каменогорске, 10 ноября в г. Караганде, 15 ноября в г. Костанай

С программой конгрессов можно ознакомиться на сайте www.chil.kz с 1 октября 2017 г.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК №14418-Ж, свид. о перерегистрации от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж: 4000 экз.

Территория распространения: Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова 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)
Нерсесов А.В. (Алматы)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Степанов Ю.М. (Днепропетровск)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Владимирская Валентина, 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, ул. Кунаева, 21Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Хронический вирусный гепатит С у взрослых. <i>А.В. Нерсесов, К.С. Калиаскарова, С.Т. Доскожаева, А.Е. Джумабаева, Л.Г. Макалкина</i>	6
---	---

ОБЗОРЫ

Применение висмута трикалия цитрата при <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированных заболеваниях органов пищеварения. <i>Б.С. Искаков</i>	28
Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста. <i>М.Ф. Осипенко, М.И. Скалинская, Ю.А. Кулыгина, С.И. Холин, Я.А. Краснер</i>	37
Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью. <i>М.И. Щекина</i>	43

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Факторы риска формирования желчных камней при билиарном сладже у детей. <i>С.И. Мандров, Л.А. Жданова, И.С. Виноградова</i>	52
Медикаментозная коррекция гипераммонемических состояний при хронических диффузных заболеваниях печени. <i>Г.Г. Бедельбаева, Ж.М. Нурмаханова, Б. Ердаш</i>	59

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ – АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре». <i>Рабочая группа: В.Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин, Д.С. Бордин, М.Ф. Осипенко, Э.Я. Селезнева, Ю.О. Шульпекова;</i> <i>Комитет экспертов: С.Р. Абдулхаков, О.П. Алексеева, И.Г. Бакулин, Л.Г. Вологжанина, В.Б. Гриневич,</i> <i>Н.В. Бакулина, Т.А. Колесова, Н.В. Корочанская, И.В. Путинцева, А.С. Сарсенбаева, Н.С. Язенок</i>	64
---	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Больные после удаления желчного пузыря. Всегда ли это постхолецистэктомический синдром? <i>О.Н. Минушкин, Л.В. Гусева, Е.Г. Бурдина, С.А. Васильченко, Н.Ю. Гурова, Т.Н. Кононова</i>	74
Иммунопатология: метаболические компоненты комплексной терапии	83
Хронический панкреатит. Новые данные. <i>Л.В. Масловский</i>	87
Что такое метабиотики, и какое влияние они оказывают на наше здоровье?	92
Использование инъекционных форм эзомепразола при тяжелых формах язвенной болезни и желудочно-кишечном кровотечении. <i>В.В. Скворцов, И.М. Пащенко, А.В. Скворцова</i>	94

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Новые Римские критерии функциональной диспепсии (IV пересмотр, 2016 год). <i>И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, А.В. Заборовский, М.П. Щегланова</i>	104
--	-----

НОВОСТИ	112
---------------	-----

*Директору НИИ кардиологии и внутренних болезней
МЗ РК, президенту Ассоциации кардиологов
Казахстана, д.м.н., профессору Беркинбаеву С.З.*

60 лет!

Түбөкөүважасалый Салим Фахатович!

Коллектив НИИ кардиологии и внутренних болезней и Ассоциация кардиологов Казахстана сердечно поздравляют Вас со знаменательной датой – 60-летием со дня рождения.

Ваш творческий и жизненный путь от рядового врача до доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента АМН Казахстана является примером высокого служения Родине, отечественной науке и практике.

Вы обладаете большим организаторским талантом, способностью сплотить коллектив, который может эффективно работать. Будучи ректором Западно-Казахстанской медицинской академии Вы приложили немало усилий для открытия собственной клиники ВУЗа, внедрения интервенционной кардиологии в регионе. А развитие нашего института, укрепление его материально-технической базы и кадров, открытие новых отделений кардиохирургии и трансплантологии и уникальной эндоскопии и внедрение других высоких технологий осуществилось благодаря Вашей настойчивости и целеустремленности.

Вы заслуженно пользуетесь авторитетом среди научной и медицинской общественности в стране и за рубежом. Вы являетесь президентом Ассоциации кардиологов Казахстана, «Fellow of the European Society of Cardiology» (FESC), членом Президиума ассоциации кардиологов СНГ, главным внештатным терапевтом Минздрава РК, имеете высшие категории по специальностям «Кардиология» и «Общественное здравоохранение/Социальная гигиена и организация здравоохранения».

Вы замечательный клиницист, Ваше клиническое мышление при дифференциальной диагностике тяжелых и сложных больных с сочетанной патологией это большая школа для врачей, резидентов и студентов.

Вами опубликовано более 200 научных работ, Вы являетесь автором 4-х монографий, 4-х изобретений, 7 методических разработок. Под Вашим руководством подготовлены 8 кандидатов медицинских наук и 1 доктор PhD.

Ваши заслуги высоко оценены Родиной, за вклад в развитие науки и медицинского образования Вы награждены орденом «Парасат», медалями «Ерен еңбегі үшін», «20-летие Конституции Республики Казахстан» и «25-летие Независимости Республики Казахстан», имеете нагрудные знаки «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау ісінің үздігіне», «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау қызметкерлері кәсіподағының үздігіне», «Почетный работник образования Республики Казахстан». За укрепление международных связей в области науки и практики Вы награждены орденом Ломоносова Российской Федерации Национального Комитета Общественных Наград.

Разумеется, талант всегда многогранен и мы знаем Вас не только как замечательного руководителя и врача, но и человека обладающего обширными и глубокими знаниями в истории, музыке и поэзии.

Коллектив института и Ассоциация кардиологов Казахстана сердечно поздравляют Вас, Салим Фахатович с Юбилеем и желают крепкого здоровья, успехов и творческого долголетия, счастья и благополучия семье, родным и близким.

**Коллектив НИИ кардиологии
и внутренних болезней
и Ассоциация кардиологов Казахстана**



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

А.В. Нерсесов, К.С. Калиаскарова, С.Т. Доскожаева, А.Е. Джумабаева, Л.Г. Макалкина

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 12 мая 2017 г. Протокол №21

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
B18.2	Хронический вирусный гепатит С

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола:
2014/2015 года (пересмотрен 2017 г).

1.3. Сокращения, используемые в протоколе

ANA – антинуклеарные антитела
 AMA – антимитохондриальные антитела
 anti-HBc – антитела к HBcAg
 anti-HBe – антитела к HBsAg
 anti-HBs – антитела к HBsAg
 anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С
 anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D
 anti-HIV – антитела к ВИЧ
 DCV – дактасвир
 EBR/GZR – фиксированная комбинация элбасвира и гра-
 зопревира
 HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В
 HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
 HCV РНК – РНК ВГС
 HCV – вирус гепатита С
 IgG – иммуноглобулины класса G
 LBx – биопсия печени
 LDV/SOF – фиксированная комбинация ледипасвира и
 софосбувира
 METAVIR – морфологическая система оценки заболева-
 ния печени
 OMB/PAR/RIT+DAS – комбинация омбитасвира, парита-
 превира, ритонавир + дасабувир
 Peg-IFN α – пегилированный интерферон альфа
 RBV – рибавирин
 SMV – симепревир
 SOF – софосбувир
 SOF/VEL – фиксированная комбинация софосбувира и
 велпатасвира
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АРВТ – антиретровирусная терапия
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 АФП – альфа-фетопротеин
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое
 время
 БВО – быстрый вирусологический ответ
 ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
 ВГА – вирусный гепатит А
 ВГВ – вирусный гепатит В
 ВГЕ – вирусный гепатит Е

ВГН – верхняя граница нормы
 ВГС – вирусный гепатит С
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВН – вирусная нагрузка
 ВРВ – варикозно расширенные вены
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
 ИЛ-28В – интерлейкин-28В
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ИХА – иммунохимический анализ
 КТ – компьютерная томография
 ЛУИН – лица, употребляющие инъекционные наркотики
 МНН – международное непатентованное название
 МВО – медленный вирусологический ответ
 МНО – международное нормализованное отношение
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОАК – общий анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 ОБП – органы брюшной полости
 ОВГ – острый вирусный гепатит
 ОГС – острый гепатит С
 ПВ – протромбиновое время
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПИ – протромбиновый индекс
 ПАПД – противовирусные агенты прямого действия
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РВО – ранний вирусологический ответ
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СД – сахарный диабет
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТП – трансплантация печени
 ТТГ – тиреотропный гормон
 УВО – устойчивый вирусологический ответ
 УД – уровень доказательности
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФПП – функциональные пробы печени
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХГ – хронический гепатит
 ХГВ – хронический гепатит В
 ХГС – хронический гепатит С
 ХГД – хронический гепатит D
 ЦП – цирроз печени
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭКГ – электрокардиограмма

1.4. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, хирурги, онкологи, трансплантологи.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. 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
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7. Определение [5, 6, 11]. Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев. В 10–40% случаев ХГС прогрессирует до ЦП, а в 5% случаев – до ГЦК (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

1.8. Классификация. Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза следует указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), стадию заболевания (по данным непрямо́й эластографии или морфологического исследования), осложнения и внепеченочные проявления [5, 6, 11].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Диагностические критерии

Главным критерием диагноза хронического гепатита С является наличие в крови HCV РНК свыше 6 месяцев [1, 5, 6, 11].

2.1.1. Жалобы и анамнез. Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифическими симптомами, как [4, 5, 6, 10–15]:

- усталость;
- гриппоподобные симптомы;
- боль в суставах;

- нарушение сна и аппетита;
- тошнота;
- депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека).

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

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

При сборе анамнеза следует учитывать принадлежность к группам риска, таким как:

- пациенты после гемотрансфузии;
- пациенты после трансплантации органов и тканей;
- лица с инвазивными (немедицинскими) манипуляциями в анамнезе;
- потребители наркотиков;
- лица с беспорядочными половыми связями;
- пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе;
- пациенты с онкогематологическими заболеваниями;
- лица, живущие с ВИЧ и другими парентеральными инфекциями;
- сексуальные партнеры лиц с ВГС;
- медицинские работники;
- дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей;
- лица с измененными ФПП.

2.1.2. Физикальное обследование на начальной стадии ХГС, как правило, патологии не выявляет, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях [4, 5, 6, 10–15].

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

- периферические отеки;
- асцит;
- желтуха;
- кровоподтеки и кровотечения;
- звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии);
- выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин);
- гинекомастия;

- варикозное расширение вен пищевода и желудка;
- нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая часто маскируется проявлениями ЦП и только в продвинутых стадиях может вызывать или усугубить ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли, астенизацию и потерю веса.

2.1.3. Лабораторные исследования [1, 4–6, 11]:

Лицам, принадлежащим к группам риска, необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV). Для скрининга ВГС в качестве альтернативы определения anti-HCV в сыворотке и плазме, полученной с помощью венопункции, могут использоваться валидизированные тесты с исследованием пятен цельной крови, экспресс-тесты сыворотки и плазмы крови из пальца, а также экспресс-тесты содержимого десневой борозды, слюны (A1) [1, 4–6, 11].

Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС включают ОАК с подсчетом тромбоцитов, в котором могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (вследствие гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях) [1, 4–6, 11]. Биохимический профиль включает определение показателей

АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина) и некоторых специфических показателей, таких как гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова), АФП (скрининг ГЦК). Активность АЛТ и АСТ может быть минимальной (<ВГН), слабовыраженной (<5 ВГН), умеренной (5–10 ВГН), выраженной (>10 ВГН) и не всегда коррелирует с гистологической активностью. Уровень билирубина при ХГС, как правило, нормальный. Его увеличение может наблюдаться при остром гепатите или свидетельствовать об ухудшении деятельности печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ. Показатели ЩФ и ГГТП могут увеличиваться при остром гепатите и оставаться на уровне нормы при хроническом. В план обследования включаются также ОАМ, копрограмма [1, 4–6, 11].

Биомаркеры определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некровоспалительного процесса (Акти Тест и аналоги) и выраженность фиброза печени (Фибро Тест и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в Таблицах 1 и 2 [1, 4–15].

Таблица 1. Интерпретация результатов Акти Тест

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

Таблица 2. Интерпретация результатов Фибро Тест

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

Серологические исследования (ИХА/ИФА) включают определение anti-HCV, маркеры других парентеральных инфекций, таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV) [1, 11].

Молекулярная диагностика включает качественное определение HCV РНК с помощью высокочувстви-

тельной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа. Границу между высокой и низкой вирусной нагрузкой HCV следует принимать 400 000 МЕ/мл. При невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться определение HCV core Ag [1, 4–6, 11].

В целом, этиологическая диагностика ВГС проводится исходя из следующих принципов (A1):

- определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС;
- в случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV РНК;
- если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV РНК чувствительным молекулярным методом;
- пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV РНК должны быть протестированы на HCV РНК с использованием высокочувствительной ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса;
- интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Интерпретация результатов ИХА/ИФА и ПЦР

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

Помимо лабораторных исследований, обязательных для всех пациентов с ВГС, перед планируемой ПВТ проводят [1, 4–6, 11]:

- количественное определение HCV РНК с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматическом анализаторе закрытого типа;
- определение генотипа ВГС с помощью ПЦР, и в случае 1 генотипа – определение субтипа (1a или 1b) (в настоящее время известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6, а также существуют подтипы, обозначаемые буквами; на территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3);
- при наличии возможности – определение резистентных вариантов HCV к NS5A ингибиторам в случаях терапии с использованием ПАПД, особенно при планировании повторной ПВТ;
- функциональные пробы щитовидной железы (ТТГ) в случае ПВТ с использованием Peg-IFNα;
- тест на беременность.

2.1.4. Инструментальные исследования:

Радиологические исследования (в первую очередь УЗИ) позволяют идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, сплено-

мегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ) [4–6, 11].

Эндоскопические исследования. ЭГДС позволяет выявить такие признаки портальной гипертензии, как варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС [4–6, 11].

Исследование стадии фиброза. Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПВТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПВТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПВТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому оценка степени тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. LVx остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10 000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансъюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене [4–6, 11].

При ХГС альтернативные, неинвазивные методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии.

Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например, выраженная активность заболевания, ожирение.

Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямо́й эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямо́й эластографии можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями) [4–6, 11–15].

Пункционная биопсия печени (ПБП) – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. ПБП имеет ряд ограничений и недостатков, в частности, опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, объем образцов, инвазивность и дискомфорт для пациентов, риск осложнений. ПБП требует выполнения в условиях специализированных отделений стационаров. Интерпретация результатов ПБП представлена в Таблицах 4 и 5 [4–6, 11–15].

Таблица 4. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита

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

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

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

* Для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR.

Измерение эластичности печени (непрямая эластография или эластометрия) позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Общепринятой валидизированной методикой является непрямо́й эластография с помощью аппарата «FibroScan» с интерпретацией результатов согласно Таблице 6 [17].

Таблица 6. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии печени

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

К преимуществам метода относятся:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии, оцениваемый объем ткани печени (в 100–200 раз больше);
- быстрота и удобство применения;
- немедленный результат;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м²);
- выраженного стеатоза печени;
- высокой биохимической активности (АЛТ или АСТ выше ВГН в 3 и более раз);
- выраженного холестаза;
- застойной сердечной недостаточности.

Критерии успешного результата исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) – не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке

исследования;

- не менее 60% успешных измерений.

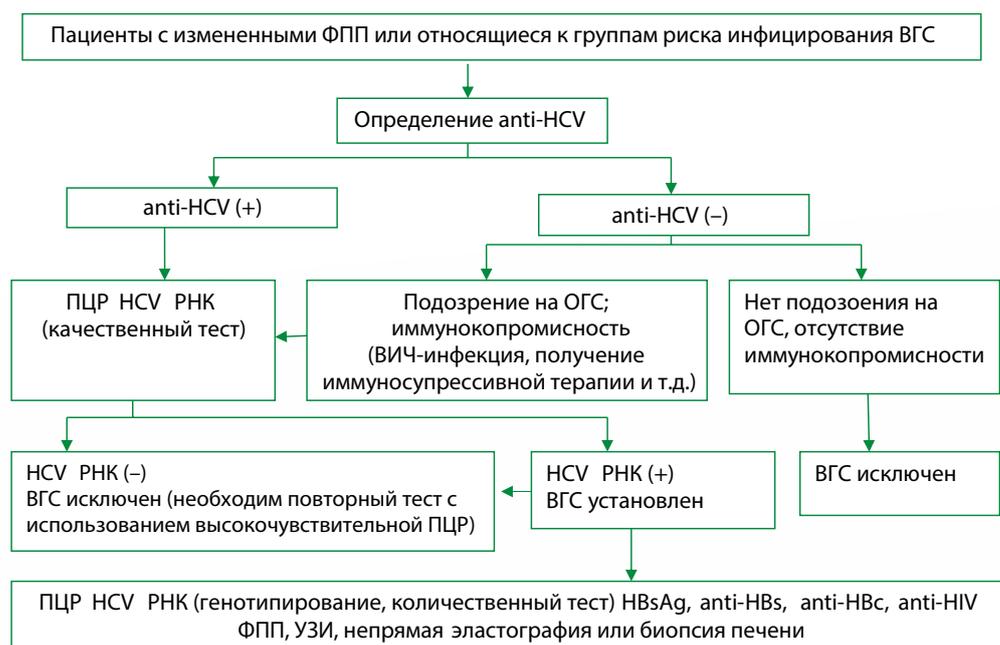
При избыточной массе тела, жировом гепатозе целесообразно выполнение эластометрии с применением XL-датчика.

2.2. Показания для консультации специалистов:

- консультация эндокринолога – при нарушениях углеводного обмена и других проявлениях метаболического синдрома, патологии щитовидной железы (особенно в контексте ПВТ на основе Peg-IFNα);
- консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ на основе Peg-IFNα;
- консультация психиатра – при подозрении на депрессию;
- консультация дерматолога/аллерголога/ревматолога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций;
- консультация онколога – при подозрении на ГЦК;
- консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

2.3. Диагностический алгоритм

Схема 1. Алгоритм диагностики вирусного гепатита С



2.4. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для диф. диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
ОВГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HDV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM, ПЦР (HBV ДНК), ПЦР (HCV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов, отрицательные результаты ПЦР, либо положительные результаты серологических и/или молекулярных тестов при длительности инфекции менее 6 месяцев
ХГВ, ХГД	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	HBsAg, anti-HDV, ПЦР (HBV ДНК, HDV РНК)	Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В и D, отрицательные результаты молекулярных тестов

ПБХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, АМА, АМА2, IgM, липидограмма, в сложных случаях LbX	Отсутствие синдрома холестаза, дислипидемии, гистологических признаков ПБХ, отрицательные результаты АМА, АМА2, нормальный уровень IgM
ПСХ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ЩФ, ГГТП, pANCA, ЭРХПГ, МР-холангиография, в сложных случаях LbX	Отсутствие синдрома холестаза, отсутствие изменений желчных протоков на холангиограммах
НАСГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Физикальный осмотр, ФПП, липидограмма, глюкоза крови, инсулин, HbA1c, УЗИ органов брюшной полости, в сложных случаях LbX	Отсутствие признаков метаболического синдрома (в т.ч. ожирения, АГ, инсулинорезистентности, СД2, дислипидемии), признаков стеатоза печени при УЗИ и LbX
Гемохроматоз и симптомы перегрузки железом	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Железо, ферритин в сыворотке крови, генетические исследования, в сложных случаях LbX	Отсутствие клинико-лабораторных признаков перегрузки железом, отрицательные результаты генетических исследований, отсутствие сидероза печени
Лекарственно-индуцированное повреждение печени	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	Анамнез, ФПП, IgE, тест ППН, генетические исследования, в сложных случаях LbX	Отсутствие связи с приемом причинного препарата, отрицательные результаты аллертестов и генетических исследований
АИГ	Общие клинико-лабораторные симптомы гепатита	ANA, ASMA, AAA, LKM-1, SLA/LP, anti-LC, IgG, гамма-глобулины	Отсутствие аутоантител, гипергаммаглобулинемии, характерной гистологической картины, сопутствующих аутоиммунных заболеваний

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

Основой лечения ХГС является противовирусная терапия (ПВТ), направленная на эрадикацию ВГС с целью регрессии или предотвращения прогрессирования заболевания печени, развития ЦП и его осложнений, а также ГЦК. В комплекс мероприятий по лечению ХГС входят режимные, диетические мероприятия, а также медикаментозная терапия.

3.1. Немедикаментозное лечение ВГС включает следующие мероприятия:

- охранительный режим (избегать избыточной инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и портальной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы);

- соблюдение принципов рационального питания; в случае избыточного веса или ожирения – гипокалорийная диета; в ряде исследований продемонстрирована польза кофе (2–3 чашки в сутки без молока) [1, 2, 3];

- достаточный объем потребляемой жидкости (до 2–3 литров в сутки);

- минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.).

3.2. Медикаментозное лечение включает ПВТ.

3.2.1. Показания к терапии ХГС систематизированы в Таблице 7 [4–15].

Таблица 7. Показания для ПВТ при ХГС

Приоритетность	Группа пациентов	УД
ПВТ рассматривается	Все ранее не получавшие и получавшие лечение пациенты с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени	A1
ПВТ строго показана	<ul style="list-style-type: none"> • F2-F4, включая декомпенсированный ЦП • Наличие показаний к трансплантации печени • Рецидив HCV после трансплантации печени • Клинические значимые внепеченочные проявления, такие как системные васкулиты при HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, неходжкинская В-клеточная лимфома, поздняя кожная порфирия • HCV-инфицированные женщины, желающие вылечиться до беременности • Пациенты на гемодиализе • Медицинские работники и другие группы с эпидемиологически значимым риском передачи инфекции • Реципиенты солидных органов или стволовых клеток • Сопутствующий сахарный диабет 	A1

ПВТ может быть отложена или назначена в индивидуальном порядке	Нет фиброза или легкий фиброз (F0-F1) при отсутствии вышеуказанных осложняющих факторов	B1
ПВТ не рекомендуется	Пациенты с ограниченной продолжительностью жизни из-за сопутствующих заболеваний, не связанных с печенью	B2

3.2.2. Общие рекомендации по проведению ПВТ [4–15]:

- основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации противовирусных агентов прямого действия (ПАПД), пегилированного интерферона α (Peg-IFN α), а также рибавирин (RBV);
- режим ПВТ зависит от вирусологического статуса (генотип, субтип, вирусная нагрузка), статуса пациента и заболевания (стадия, ко-инфекции, сопутствующие заболевания и т.д.);
- полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (A1);
- безинтерфероновые режимы терапии на основе противовирусных агентов прямого действия (ПАПД) являются более предпочтительными (A1);
- пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (C1);
- для мониторинга эффективности ПВТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа (B1);
- с целью оценки эффективности ПВТ вирусологический ответ определяется во время терапии (через

4 недели), по окончании терапии, а также через 12 и/или 24 недели после окончания лечения (УВО) (A2);

- пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV РНК 400 000 МЕ/мл (C2);
- перед началом ПВТ необходимо оценить противопоказания в соответствии с утвержденными инструкциями, а также все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, использовать доступные он-лайн ресурсы (например, www.hep-druginteractions.org) и мобильные приложения (Hep iChart);
- необходимо соблюдение эффективной контрацепции во время проведения терапии, а также после ее окончания на период, указанный в инструкции по применению соответствующего препарата (например, для RBV – 7 месяцев);
- суточные дозы противовирусных препаратов, используемых для лечения ХГС, приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Дозы противовирусных препаратов, используемых в терапии ХГС

МНН	Принятое сокращение	Средняя суточная доза*
Ледипасвир/Софосбувир	LED/SOF	90/400 мг в сутки
Омбитасвир/Паритапревир/Ритонавир + Дасабувир	OMB/PAR/RIT + DAS	2 дозы OMB/PAR/RIT 12,5/75/50 мг в один прием + 1 доза DAS 250 мг 2 раза в сутки
Софосбувир/Велпатасвир	SOF/VEL	400/100 мг в сутки
Софосбувир	SOF	400 мг в сутки
Даклатасвир**	DCV	60 мг в сутки
Элбасвир/Гразопревир**	EBR/GZR	50/100 мг в сутки
Симепревир	SMV	150 мг в сутки
Пегилированный интерферон альфа 2a	Peg-IFN α 2a	180 мкг в неделю подкожно
Пегилированный интерферон альфа 2b	Peg-IFN α 2b	15 мкг/кг в неделю подкожно
Рибавирин	RBV	В комбинации с ПАПД: при весе пациента <75 кг – 1000 мг в сутки, \geq 75 кг – 1200 мг в сутки В комбинации с Peg-IFN α 2a: при 1 генотипе и весе пациента <75 кг – 1000 мг в сутки, \geq 75 кг – 1200 мг в сутки; при 2 или 3 генотипе – 800 мг в сутки В комбинации с Peg-IFN α 2b: при весе пациента <66 кг – 800 мг в сутки, 66–80 кг – 1000 мг в сутки, 81–105 кг – 1200 мг в сутки, >105 кг – 1400 мг в сутки

* В отдельных случаях возможна модификация дозы согласно инструкции по применению.

** После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

3.2.3. Лечение пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1a генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 9.

Таблица 9. Режимы терапии для пациентов с 1a генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT + DAS ¹	+ RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF*+DCV*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	± RBV 12-16 нед. ²	± RBV 12-16 нед. ²	Не одобрен
Альтернативные режимы ПВТ	SOF*+SMV	12 нед.	± RBV 24 нед.	Не одобрен
	SMV+Peg-IFNα + RBV	24 нед. ³	48 нед. ³	Не одобрен
	SOF*+Peg-IFNα + RBV	12-24 нед. ⁴	24 нед.	Не одобрен
	Peg-IFNα+RBV	24-72 нед. ⁵	48-72 нед. ⁵	Не одобрен

¹ Рекомендован ВОЗ в качестве альтернативного режима [1].

² В случае ВН >800 000 МЕ/мл и/или наличия специфического NS5A полиморфизма терапия должна проводиться в комбинации с RBV в течение 16 недель.

³ Первые 12 недель из общего курса проводится тройная терапия с последующим курсом двойной терапии Peg-IFNα и RBV. В случае обнаружения генотипа 1a HCV, перед началом лечения необходимо провести исследование на наличие NS3 Q80K полиморфизма вируса и, в случае обнаружения данного полиморфизма, проведение тройной терапии на основе Peg-IFNα-α, RBV и SMV нецелесообразно ввиду ее прогнозируемой неэффективности.

⁴ Следует учитывать возможное продление терапии до 24 недель, особенно для тех подгрупп пациентов, у которых имеются один или более факторов в анамнезе, связанных с более низким уровнем ответа на терапию интерфероном (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокая исходная вирусная нагрузка, негроидная раса, наличие не-CC генотипа IL28B, предшествующий нулевой ответ на терапию Peg-IFNα и RBV).

⁵ При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12, (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400 000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. У пациентов с исходной низкой ВН (<400 000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель. У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения.

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1b генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 10.

Таблица 10. Режимы терапии для пациентов с 1b генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT + DAS ¹	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF*+DCV*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
Альтернативные режимы ПВТ	SOF*+SMV	12 нед.	± RBV 24 нед.	Не одобрен
	SMV+Peg-IFNα + RBV	24 нед. ²	48 нед. ²	Не одобрен
	SOF*+Peg-IFNα + RBV	12-24 нед. ³	24 нед.	Не одобрен
	Peg-IFNα+RBV	24-72 нед. ⁴	48-72 нед. ⁴	Не одобрен

¹ Рекомендован ВОЗ в качестве альтернативного режима [1].

² Первые 12 недель из общего курса проводится тройная терапия с последующим курсом двойной терапии Peg-IFN α и RBV.

³ Следует учитывать возможное продление терапии до 24 недель, особенно для тех подгрупп пациентов, у которых имеются один или более факторов в анамнезе, связанных с более низким уровнем ответа на терапию интерфероном (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокая исходная вирусная нагрузка, негроидная раса, наличие не-CC генотипа IL28B, предшествующий нулевой ответ на терапию Peg-IFN α и RBV).

⁴ При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400 000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. У пациентов с исходной низкой ВН (<400 000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель. У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения.

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 2 генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 11.

Таблица 11. Режимы терапии для пациентов со 2 генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	SOF*+DCV*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед. ¹	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF/VEL*	12 нед.		24 нед. или + RBV 12 нед.
Альтернативные режимы ПВТ	SOF*+RBV	12 нед. ²	24 нед.	24–48 нед.
	Peg-IFN α +RBV	24–48 нед. ³	24–48 нед. ³	Не одобрен

¹ В соответствии с рекомендациями EASL – 12 недель без RBV; в соответствии с рекомендациями AASLD – 16–24 нед. в комбинации с RBV.

² Целесообразно продление терапии до 24 недель для групп пациентов с наличием одного или более факторов, связанных с более низким ответом (тяжелый фиброз, высокая исходная вирусная нагрузка, предшествующий нулевой ответ на терапию Peg-IFN α и RBV).

³ При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400 000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. У пациентов с исходной низкой ВН (<400 000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель. У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения.

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

Рекомендации по ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 3 генотипа, ранее не получавших лечения, приведены в Таблице 12.

Таблица 12. Режимы терапии для пациентов с 3 генотипом ВГС, ранее не получавших лечения

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Предпочтительные режимы ПВТ	SOF*+DCV*	12 нед.	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.
	SOF/VEL*	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.
Альтернативные режимы ПВТ	LDV/SOF	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен
	SOF*+RBV	24 нед.	Не одобрен	Не одобрен
	SOF*+Peg-IFN α +RBV	12 нед. ¹	12 нед. ¹	Не одобрен
	Peg-IFN α +RBV	24–72 нед. ²	48–72 нед. ³	Не одобрен

¹ Следует учитывать возможное продление терапии свыше 12 недель и до 24 недель; особенно для тех подгрупп пациентов, у которых имеются один или более факторов в анамнезе, связанных с более низким уровнем ответа на терапию интерфероном (например, выраженный фиброз/цирроз печени, высокая исходная вирусная нагрузка).

² При двойной терапии доза RBV должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг. Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV РНК. Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией. У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН

(>400 000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы (ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП), а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель. У пациентов с исходной низкой ВН (<400 000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии можно рассмотреть вариант сокращения длительности лечения до 24 недель. У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели. Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV РНК снизился менее чем на 2 log₁₀ МЕ/мл или если HCV РНК определяется на 24 неделе лечения.

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

3.2.4. Лечение пациентов с ХГС с неудачей, предшествующей ПВТ

Повторное лечение проводится в соответствии со следующими положениями:

- выбор повторной ПВТ зависит от режима терапии, оказавшейся неудачной;
- в случае неудачи двойной ПВТ на основе Peg-IFNα и RBV у пациентов со 2 генотипом ВГС повторную терапию проводят в безинтерфероновом режиме аналогично рекомендациям для пациентов, ранее не получавших ПВТ (Таблица 11);
- в случае неудачи двойной ПВТ на основе Peg-IFNα и RBV у пациентов с 1 и 3 генотипами ВГС повторную терапию следует проводить в безинтерфероновых режимах, указанных в Таблицах 13–15;

- в случае неудачи ПВТ с использованием ПАПД у пациентов, не нуждающихся в безотлагательной повторной терапии, возможно динамическое наблюдение перед одобрением более эффективных режимов лечения;
- в случае неудачи ПВТ с использованием ПАПД у пациентов, нуждающихся в безотлагательной повторной терапии, ее режим может быть подобран в соответствии с рекомендациями EASL (Таблица 16);
- в случае неудачи ПВТ с использованием противовирусных агентов прямого действия желательно определение резистент-ассоциированных вариантов ВГС для подбора более оптимального режима.

Таблица 13. Режимы повторной ПВТ у пациентов с 1а генотипом ВГС с неудачей лечения на основе Peg-IFNα/RBV

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Режимы ПВТ	LED/SOF	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT+DAS	+ RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF*+DCV*	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	При HCV РНК ≤800 000 (5,9 log) МЕ/мл: нед.; При HCV НК >800 000 (5,9 log) МЕ/мл + + RBV 16 нед.	При HCV РНК ≤800 000 (5,9 log) МЕ/мл: нед.; При HCV НК >800 000 (5,9 log) МЕ/мл + + RBV 16 нед.	Не одобрен

* После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

Таблица 14. Режимы повторной ПВТ у пациентов с 1b генотипом ВГС с неудачей лечения на основе Peg-IFNα/RBV

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Режимы ПВТ	LED/SOF	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	OMB/PAR/RIT+DAS	12 нед.	12 нед.	Не одобрен
	SOF/VEL*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	SOF+DCV*	12 нед.	12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.
	EBR/GZR*	12 нед.	12 нед.	Не одобрен

* После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

Таблица 15. Режимы повторной ПВТ у пациентов с 3 генотипом ВГС с неудачей лечения на основе Peg-IFN α /RBV

	Категории пациентов	Без ЦП	С компенсированным ЦП	С декомпенсированным ЦП
Режимы ПВТ	SOF/VEL*	24 нед. или + RBV 12 нед.	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.
	SOF+DCV*	24 нед. или + RBV 12 нед.	+ RBV 24 нед.	+ RBV 24 нед.

* После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

Таблица 16. Возможные режимы повторной ПВТ у пациентов с неудачей лечения на основе ПАПД

	Режим терапии с неудачей ответа	PegIFN- α + RBV + TVR или ВОС или SMV	SOF + SMV	Режимы с ингибиторами NS5A (LDV, OMB, EBR, DCV)			SOF или SOF+RBV или SOF+PegIFN- α + RBV	
	Генотип	1	1	1a	1b	2, 3	1	2, 3
Возможный режим повторной терапии	LDV/SOF	+ RBV 12 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	-	-		F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	-
	SOF/VEL*	+ RBV 12 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	-	-	+ RBV 24 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.
	OMB/PAR/RIT+DAS	-	-	-	-		F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	-
	EBR/GZR*	-	-	-	-	-	F0-F2 с HCV PHK \leq 800 000 (5,9 log) МЕ/мл: + RBV 12 нед.; F0-F2 с HCV PHK >800 000 (5,9 log) МЕ/мл или F3-F4: + RBV 24 нед.	-
	SOF+DCV*	+ RBV 12 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	-	-		F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.
	SOF+SMV	-	-	-	-		F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.	-
	SOF+OMB/PAR/RIT+DAS	-	-	+ RBV 24 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.		-	-
	SOF+EBR/GZR*	-	-	+ RBV 24 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.		-	-
	SOF+D-CV*+SMV	-	-	+ RBV 24 нед.	F0-F2: + RBV 12 нед.; F3-F4: + RBV 24 нед.		-	-

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

3.3. Тактика лечения в особых группах представлена в Таблице 17 [4–15].

Таблица 17. Тактика лечения в особых группах

Категория пациентов	Тактика
Компенсированный ЦП	Режимы ПВТ приведены в таблицах 10–14. Мониторинг и менеджмент побочных явлений, особенно у пациентов с портальной гипертензией, низким числом тромбоцитов (<100 000/мл), лейкоцитов, эритроцитов и низким уровнем альбумина в плазме (35 г/л), находящихся на интерферон-содержащих режимах ПВТ, должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны (C2).
Декомпенсированный ЦП без ГЦК с показаниями к ТП (MELD <18–20)	Своевременная терапия может элиминировать вирус до ТП или исключить пациента из списка кандидатов на ТП (B1). Peg-IFNα и ингибиторы протеазы противопоказаны (A1). Возможные режимы ПВТ указаны в Таблицах 9–16, при этом в случае необходимости RBV можно назначать, начиная с дозы 600 мг/сутки, постепенно увеличивая ее в зависимости от переносимости (A1). Учитывая ограниченный объем данных по безопасности у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих ТП, необходимы регулярные клинические и лабораторные обследования (B2).
Декомпенсированный ЦП без ГЦК с показаниями к ТП (MELD >18–20)	ПВТ обычно проводится после ТП, за исключением случаев, когда время ожидания ТП превышает 6 месяцев (B1).
ГЦК с показаниями к ТП	Лечение следует начинать как можно раньше для того, чтобы завершить полный курс до ТП (B1). Пациенты без ЦП или с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) должны получать лечение до ТП согласно стандартным рекомендациям (B1).
Рецидивы после ТП	Кандидаты на ПВТ (A1). Лечение следует начинать вскоре (как правило, через 3 месяца) после ТП (A1). Срочными показаниями к ПВТ являются: острый холестатический гепатит, наличие фиброза умеренной-высокой степени тяжести или портальная гипертензия через 1 год после трансплантации являются прогностическими факторами быстрого прогрессирования заболевания и отторжения трансплантата, а также указывают на необходимость срочного проведения ПВТ (A1). При генотипе 1 без ЦП, с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) или с декомпенсированным ЦП (Child-Pugh B, C), пациенты должны получать комбинацию LDV/SOF или SOF*+DCV* в течение 12 недель вместе с RBV, без необходимости в коррекции доз иммунодепрессантов (за исключением эверолимуса) (A1). При генотипе 2 без ЦП, с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) или с декомпенсированным ЦП (Child-Pugh B, C), пациенты должны получать комбинацию SOF*+DCV* в течение 12 недель вместе с RBV, без необходимости в коррекции доз иммунодепрессантов (за исключением эверолимуса) (B1). При генотипе 3 без ЦП, с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) или с декомпенсированным ЦП (Child-Pugh B, C), пациенты должны получать комбинацию SOF*+DCV* в течение 24 недель вместе с RBV, без необходимости в коррекции доз иммунодепрессантов (за исключением эверолимуса) (B1). У пациентов с декомпенсированным ЦП терапию RBV можно начинать с дозы 600 мг/сутки, постепенно увеличивая ее, исходя из переносимости препарата (B1). Пациенты с противопоказаниями или с плохой переносимостью RBV должны получать ПВТ в течение 24 недель (B1).
Декомпенсированный ЦП без показаний к ТП	ПВТ показана в экстренном порядке (A1). Peg-IFNα и ингибиторы протеазы противопоказаны (A1). Возможные режимы ПВТ указаны в Таблицах 9–16, при этом в случае необходимости RBV можно назначать, начиная с дозы 600 мг/сутки, постепенно увеличивая ее в зависимости от переносимости (A1). Пациенты с противопоказаниями или с плохой переносимостью RBV должны получать ПВТ в течение 24 недель (B1).
ГЦК без показаний к ТП	С учетом наличия тяжелого фиброза/ЦП показана ПВТ в соответствии со стандартными режимами (Таблицы 9–16) (B2).
Ко-инфекция ВИЧ	Прогрессирование заболевания печени происходит быстрее при ко-инфекции ВГС/ВИЧ, в особенности при низком уровне CD4 клеток, в связи с чем необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения APVT (B2). Показания для ПВТ аналогичны таковым для пациентов с моноинфекцией ВГС (A1). Режимы с использованием ПАПД идентичны таковым при моноинфекции ВГС (Таблицы 9–16) (A1). При использовании интерферон-содержащих режимов сокращение сроков терапии у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, до 24 недель не допускается (B2). При проведении ПВТ необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия с препаратами APVT и руководствоваться соответствующими инструкциями на предмет данных взаимодействий и возможного режима дозирования (A1).

Ко-инфекция ВГВ	<p>Пациенты с ко-инфекцией ВГВ должны получать те же режимы лечения, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (B1).</p> <p>При обнаружении ХГВ, в том числе оккультного, во время ПВТ с использованием ПАПД по поводу ХГС пациентам необходимо сопутствующее лечение ВГВ-инфекции аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (B1).</p> <p>В случаях ПВТ с использованием интерферон-содержащих режимов, длительность применения Peg-IFNα должна корреспондироваться с соответствующими стандартами лечения ХГВ (48 недель) (B1).</p>
Иммунокомплексные проявления ХГС	<p>Для лечения криоглобулинемии смешанного типа и заболевания почек, связанного с ВГС, используются стандартные режимы ПВТ (Таблицы 9–16), при этом требуется тщательный мониторинг нежелательных явлений (B1).</p> <p>У пациентов с ВГС-ассоциированной лимфомой следует использовать режимы, не включающие Peg-IFNα (B1).</p>
ХБП, гемодиализ	<p>Пациенты с ХБП легкой и средней степени тяжести (СКФ ≥ 30 мл/мин./1,73 м²) должны получать лечение ПАПД без коррекции доз в соответствии с общими рекомендациями (A1).</p> <p>Пациенты с тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, должны получать лечение в специализированных центрах (B1).</p> <p>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1a с тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, которым не показана пересадка почки, должны получать лечение ОМВ/PAR/RIT+DAS или комбинацией EBR/GZR* в течение 12 недель, вместе с RBV (200 мг/сутки), если исходный Hb < 100 г/л (B1).</p> <p>Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1b с тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, которым не показана пересадка почки, должны получать лечение ОМВ/PAR/RIT+DAS или комбинацией EBR/GZR* в течение 12 недель без RBV (A1).</p> <p>У пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2 с тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²), и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, которым не показана трансплантация почки, может быть рассмотрен вопрос назначения комбинации SOF/VEL* или SOF*+DCV* без RBV в течение 12 недель в условиях экспертного центра при тщательном мониторинге (B1).</p> <p>У пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3 с тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин./1,73 м²), и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, которым не показана трансплантация почки, может быть рассмотрен вопрос назначения комбинации SOF/VEL* или SOF*+DCV* вместе с RBV (200 мг/сутки), если исходный Hb < 100 г/л или в течение 24 недель без RBV в условиях экспертного центра при тщательном мониторинге (B1).</p> <p>У пациентов с ЦП и пациентов, имеющих противопоказания/непереносимость RBV, имеются преимущества 24-недельного курса ПВТ с использованием ПАПД без RBV (B2).</p> <p>При невозможности применения ПАПД и наличии неотложных показаний к ПВТ назначение Peg-IFNα осуществляется с большой осторожностью в уменьшенных дозах (1,125 мкг/кг/нед. для Peg-IFNα 2b при СКФ 30–50 мл/мин./1,73/м²; 135 мкг/нед. для Peg-IFNα 2a и 0,75 мкг/кг/нед. для Peg-IFNα 2b при СКФ < 30 мл/мин./1,73/м² и пациентов на гемодиализе); рекомендуемые дозы RBV при этом составляют 200 мг/сутки (B2).</p> <p>Пациенты, получающие RBV, должны регулярно и тщательно наблюдаться. В случае снижения Hb < 85 г/л RBV следует отменить и по показаниям назначить эритропоэтин и/или гемотрансфузии (B1).</p>
Реципиенты солидных органов (кроме печени)	<p>ПВТ рекомендована после трансплантации при условии, что ожидаемая продолжительность жизни реципиента превышает 1 год (A1).</p> <p>ПВТ назначается в безинтерфероновых режимах в соответствии со стандартными рекомендациями (Таблицы 9–16) с учетом лекарственных взаимодействий с иммуносуппрессантами (B1).</p>
ЛУИИ и лица, длительное время получающие поддерживающую заместительную терапию	<p>Решения, касающиеся выбора режима терапии и ее проведения, принимаются совместно с наркологом (B1).</p> <p>Для лечения ВГС-инфекции у ЛУИИ используются те же режимы, что и для лиц, не потребляющих инъекционные наркотики. Для ЛУИИ не требуется проводить специальную коррекцию доз метадона и бупренорфина; однако необходимо наблюдение за появлением признаков опиоидной токсичности, либо отказ от использования опиоидов (B1).</p> <p>Опиоидная заместительная терапия не является противопоказанием к ПВТ и ТП (B1).</p>
Гемоглобинопатии	<p>Показания к ПВТ соответствуют стандартным (A1).</p> <p>ПВТ предпочтительна в режимах, не включающих Peg-IFNα и RBV в соответствии со стандартными рекомендациями (Таблицы 9–16) (B1).</p>
Беременность	<p>Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания.</p> <p>Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1–5%.</p> <p>ПВТ во время беременности абсолютно противопоказана (A1).</p>

* В случае регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

3.4. Мониторинг ПВТ включает динамическую оценку ее эффективности, безопасности и лекарственных взаимодействий [1, 4–15].

3.4.1. Мониторинг эффективности ПВТ основывается на следующих положениях [1, 4–15]:

- с целью оценки вирусологического ответа в период ПВТ, а также спустя 12–48 недель после ее окончания, осуществляется мониторинг HCV РНК с помощью ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения ≤ 15 МЕ/мл (A1);
- при невозможности проведения ПЦР в качестве альтернативы может использоваться изменение HCV core Ag (A1);
- в случае безинтерфероновых режимов на основе ПАПД вирусологический ответ оценивается перед началом лечения, между 2 и 4 неделями, в конце те-

рапии и через 12 или 24 недели после ее окончания (Таблица 18) (A2);

- в случае интерферон-содержащих режимов оцениваются быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО, который может быть полным и неполным), полный медленный вирусологический ответ (МВО), непосредственный ответ или ответ по окончании терапии (ООТ), устойчивый вирусологический ответ (УВО), нулевой ответ, частичный ответ, вирусологический прорыв и рецидив (Таблицы 19, 20);
- помимо вирусологического ответа, целесообразно оценивать также биохимический ответ (по динамике ФПП) и морфологический ответ (по динамике показателей непрямой эластографии, LВх).

Таблица 18. Мониторинг ПВТ с использованием ПАПД (без интерферона)

Исследования	Сроки	Комментарии
HCV РНК или (при невозможности использования ПЦР) HCV core Ag	• До начала ПВТ, между 2–4 неделями, непосредственно по окончании (8, 12, 16 или 24 недели при 8, 12, 16 или 24-недельных курсах ПВТ соответственно) и через 12 или 24 недель после окончания ПВТ (УВО 12 или УВО 24)	• В зависимости от длительности ПВТ
Оценка побочных явлений	• При каждом визите	• В зависимости от режима терапии ПВТ
Мониторинг возможных лекарственных взаимодействий	• При каждом визите	• У пациентов, получающих лечение по поводу сопутствующих или интеркуррентных заболеваний
ОАК с подсчетом тромбоцитов	• На 2 и 4 неделях и далее с 4–8-недельными интервалами	• Особенно важно при получении пациентом RBV
АЛТ (АСТ)	• На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• В зависимости от длительности ПВТ
Креатинин	• На 2, 4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• важно у пациентов, получающих SOF
Билирубин	• На 2, 4 неделях, далее ежемесячно во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ	• важно у пациентов, получающих SMV, OMB/PAR/RIT+DAS, RBV
Другие ФПП	• На 4, 8, 12 (24) неделях во время и на 12 и 24 неделях после ПВТ или по показаниям	• По показаниям (альбумин, МНО, электролиты у пациентов с ЦП и т.д.)

Таблица 19. Варианты вирусологического ответа при проведении стандартной терапии ХГС

Вирусологический ответ	Определение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Неопределяемый уровень HCV РНК в крови на 4 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV РНК в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения с использованием ИФН-содержащих режимов
Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ	Снижение уровня HCV РНК в крови более чем на $2 \log_{10}$ ниже исходного на 12-й неделе терапии с использованием ИФН-содержащих режимов, но при этом неопределяемый уровень не достигается. На 24 неделе лечения уровень HCV РНК уже не определяется и сохраняется неопределяемым до окончания лечения
Ответ по окончании терапии (ООТ)	Неопределяемый уровень HCV РНК на момент окончания терапии

Устойчивый вирусологический ответ на 12 или 24 неделе (УВО 12 или УВО 24)	Неопределяемый уровень HCV РНК в крови через 12 или 24 недели после окончания лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня HCV РНК в крови менее чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе лечения с использованием ИФН-содержащих режимов
Частичный ответ	Снижение уровня HCV РНК в крови более чем на $2 \log_{10}$ на 12 неделе терапии с использованием ИФН-содержащих режимов, но при этом неопределяемый уровень HCV РНК не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
Вирусологический прорыв	Повторное появление HCV РНК в крови после достижения неопределяемого уровня HCV РНК в любое время в процессе противовирусной терапии
Рецидив	Появление HCV РНК в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии (т.е. после достижения неопределяемого уровня HCV РНК на момент окончания лечения)

Таблица 20. Исследования для пациентов с ХГС, находящихся на ПВТ с использованием интерферон-содержащих режимов

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144		
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+		
	ГГТ*	+																			
	ЩФ*	+																			
	билирубин*	+																			
	МНО или ПВ*	+																			
	альбумин*	+																			
	глюкоза*	+																			
	креатинин*	+																			
	холестерин*	+																			
	K ⁺ , Na ⁺ *	(+)																			
	АФП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	УЗИ ОБП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	LVx/Эластометрия	+															+				
	ЭГДС	+									(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Оценка побочных явлений / прогностических ответов на ПВТ	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	
	ОАМ																				
	осмотр глазного дна	+						+				+				+	+				
	ТТГ	+							+							+	+	+			+
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	тест на беременность	+																			
	ЭКГ**																				
	Рентгенография органов грудной клетки, КТ, МРТ и др. исследования***																				
	осмотры узких специалистов***																				
Полиморфизм гена ИЛ-28В****																					

Софосбувир	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B. Код АТХ J05AX15	Таблетки, 400 мг	А	20%
Даклатасвир*	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A. Код АТХ J05AX14	Таблетки, 60 мг	А	15%
Элбасвир/ Гразопревир*	Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор NS5A / Ингибитор протеазы NS3/4A. Код АТХ J05AX68	Таблетки, 50/100 мг	А	5%
Пегилированный интерферон альфа-2а	Интерфероны. Код АТХ L03AB11	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл	А	10%
Пегилированный интерферон альфа-2b	Интерфероны. Код АТХ L03AB10	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл	А	10%
Рибавирин	Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТХ J05AB04	Капсулы/таблетки 200 мг	А	30%

* После регистрации и разрешения к применению в РК по соответствующим показаниям.

3.5.2. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на амбулаторном уровне, указан в Таблице 22 [1, 4–15]. Более подробную информацию о применении лекарственных средств см. в инструкции к применению (www.dari.kz) и на сайте Казахстанского национального лекарственного формуляра (www.knf.kz).

Таблица 22. Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	Показания к применению	УД	Вероятность применения
Элтромбопаг	Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Прочие системные гемостатики. Элтромбопаг. Код АТХ B02BX05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг	Тромбоцитопения у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, где степень тромбоцитопении является основным фактором, препятствующим или ограничивающим проведение оптимальной терапии интерферонами	В	5%
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени. Код АТС A05AA02	Капсулы, 250 мг; 300 мг	Внутрипеченочный холестаз	А	30%
Цетиризин	Противоаллергическое средство – H ₁ -блокатор гистаминовых рецепторов. Код АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг	Крапивница и другие виды аллергических реакций	В	20%
Флуоксетин*	Психоаналептики. Антидепрессанты. Серотонина обратного захвата ингибиторы селективные. Код АТС N06AB03	Капсулы, 20 мг	Депрессия, в том числе, вызванная или усугубившаяся на фоне интерферонотерапии	А	10%
Левотироксин натрия	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Тиреоидное средство. Код АТС H03AA01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг	Гипотиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	А	5%

Тиамазол	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Серосодержащие производные имидазола. Тиамазол. Код АТХ N03BB02	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг	Гипертиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	С	5%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон. Код АТС S01AE03	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг; 500 мг	Бактериальные инфекции**	А	10%
Парацетамол	Другие анальгетики-антипиретики. Анилиды. Парацетамол. Код АТС N02BE01	Таблетки, 500 мг	Гриппоподобный синдром, индуцированный интерферонотерапией	А	30%

* Назначать после консультации и под наблюдением психотерапевта.

** Необходимо определение чувствительности микроорганизмов, при эмпирической терапии использовать локальные данные по чувствительности микроорганизмов.

3.6. Дальнейшее ведение

3.6.1. Дальнейшее ведение пациентов, достигших УВО, основывается на следующих положениях [1, 4–15]:

- пациентов необходимо проинформировать о риске повторного инфицирования в целях его снижения (A1);
- пациентам без тяжелого фиброза/ЦП, имеющим УВО, следует повторно определить HCV РНК с помощью качественного ПЦР-теста (или при невозможности проведения ПЦР – HCV core Ag) и АЛТ через 48 недель после окончания ПЦР; если уровни АЛТ в норме, и анализ на HCV РНК дал отрицательный результат, наблюдение за пациентами прекращается (A1);
- пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3) и циррозом, у которых достигнут УВО, должны проходить скрининг на ГЦК (УЗИ и АФП) не реже чем каждые 6 месяцев (A1);
- ведение пациентов, достигших УВО, с осложнениями ЦП осуществляется согласно соответствующему протоколу;
- достигшие УВО пациенты из групп риска, ввиду возможности реинфекции, нуждаются в ежегодном скрининге на наличие HCV RNA методом ПЦР (B2).

3.6.2. Дальнейшее ведение пациентов, не получавших лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной, основывается на следующих положениях [1, 4–15]:

- пациенты, не получавшие лечение, или у которых предыдущая терапия была неудачной, нуждаются в динамическом наблюдении (C2);
- причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы. В случае неэффективности терапии необходимо четко документировать вариант вирусологического ответа на терапию;

- для данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП) (C2);
- скрининг ГЦК должен проводиться регулярно с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП (A2);
- пациенты с неудачей, предшествующей ПВТ являются кандидатами для повторной терапии, согласно п. 3.2.4 настоящего протокола.

3.7. Индикаторы эффективности лечения включают [1, 4–15]:

- достижение УВО;
- биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ);
- улучшение гистологической картины, либо данных непрямой эластометрии печени.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1. Показания для плановой госпитализации включают:

- выраженную активность заболевания;
- декомпенсацию заболевания печени (включая осложнения ЦП);
- определение показаний и обследований перед ТП;
- проведение ПБП;
- начальный период ПВТ у пациентов с высоким риском развития ее осложнений;
- побочные явления в результате ПВТ (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени).

4.2. Показания для экстренной госпитализации для пациентов с тяжелым заболеванием печени (ЦП в исходе ХГС и его осложнениями) приведены в соответствующем протоколе.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Основные принципы, показания, противопоказания и режимы терапии соответствуют таковым на амбулаторном уровне.

5.1. Немедикаментозное лечение соответствует таковому на амбулаторном уровне (п. 3.1).

5.2. Медикаментозное лечение

5.2.1. Перечень основных лекарственных средств соответствует таковому на амбулаторном уровне (п. 3.5.1).

5.2.2. Перечень дополнительных лекарственных средств приведен в Таблице 23. Дополнительные лекарственные средства используются для коррекции нежелательных побочных явлений противовирусных препаратов. Более подробную информацию о применении лекарственных средств смотреть в инструкции к применению (www.dari.kz) и на сайте Казахстанского национального лекарственного формуляра (www.knf.kz).

Таблица 23. Перечень дополнительных лекарственных средств, используемых на стационарном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Форма выпуска	Показания к применению	УД	Вероятность применения
Филграстим	Стимуляторы гемопоэза (лейкопоэза). Код АТС L03AA02	Раствор для внутривенного и подкожного введения, флаконы, 30 млн. ЕД (300 мкг)	Нейтропении, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией (абсолютное число нейтрофилов $1 \times 10^9/\text{л}$ и менее), когда другие меры по контролю нейтропении недостаточны для снижения риска бактериальных инфекций	В	10%
Эритропоэтин альфа	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза). Код АТС B03XA01	Раствор для внутривенного и подкожного введения; шприц, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 4000 МЕ; 10 000 МЕ	Симптоматическая анемия, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	В	10%
Эпоэтин бета	Стимуляторы гемопоэза (эритропоэза). Код АТС B03XA01	раствор для в/в и п/к введения, шприц-тюбики, 1000 МЕ; 2000 МЕ; 10 000 МЕ	Симптоматическая анемия, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	В	10%
Элтромбопаг	Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Прочие системные гемостатики. Элтромбопаг. Код АТХ B02BX05	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг; 25 мг	Тромбоцитопения у взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, где степень тромбоцитопении является основным фактором, препятствующим или ограничивающим проведение оптимальной терапии интерферонами	В	5%
Урсодезоксихолевая кислота	Препарат, влияющий на функции печени. Код АТС A05AA02	Капсулы, 250 мг; 300 мг	Внутрипеченочный холестаз	А	30%
Цетиризин	Противоаллергическое средство – H_1 -блокатор гистаминовых рецепторов. Код АТС R06AE07	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг	Крапивница и другие виды аллергических реакций	В	20%
Флуоксетин*	Психоаналептики. Антидепрессанты. Серотонина обратного захвата ингибиторы селективные. Код АТС N06AB03	Капсулы, 20 мг	Депрессия, в том числе, вызванная или усугубившаяся на фоне интерферонотерапии	А	10%

Левотироксин натрия	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Тиреоидное средство. Код АТС Н03АА01	Таблетки, 25 мкг; 50 мкг; 75 мкг; 100 мкг	Гипотиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	A	5%
Тиамазол	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Серосодержащие производные имидазола. Тиамазол. Код АТХ Н03ВВ02	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг	Гипертиреоз, включая случаи, индуцированные интерферонотерапией	C	5%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон. Код АТС S01AE03	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг; 500 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Ципрофлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон. Код АТС S01AE03	Раствор для инъекций, фл., 100 мл/200 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон. Код АТС J01MA12	Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг, 500 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Левифлоксацин	Антибактериальный препарат, фторхинолон. Код АТС J01MA12	Раствор для инфузий, 100 мл/500 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Цефтриаксон	Антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда. Код АТС J01DD04	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Меропенем	Антибактериальный препарат. Карбапенемы. Код АТС J01DH02	Порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 мг; 1000 мг	Бактериальные инфекции**	A	10%
Парацетамол	Другие анальгетики-антипиретики. Анилиды. Парацетамол. Код АТС N02BE01	Таблетки, 500 мг	Гриппоподобный синдром, индуцированный интерферонотерапией	A	30%

* Назначать после консультации и под наблюдением психотерапевта.

** Необходимо определение чувствительности микроорганизмов, при эмпирической терапии использовать локальные данные по чувствительности микроорганизмов.

5.4. Хирургические вмешательства включают малоинвазивные манипуляции при осложнениях ЦП (эндоскопическое лигирование/склерозирование варикозно-расширенных вен, парциальную эмболизацию селезеночной артерии, радиочастотную абляцию и трансартериальную хемоэмболизацию ГЦК), хирургические методы коррекции портальной гипертензии, резекцию и трансплантацию печени. Показания, противопоказания и техника выполнения данных вмешательств приведены в соответствующих клинических протоколах.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Нерсесов Александр Витальевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии РГП на ПХВ «Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.
- 2) Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – д.м.н., руководитель Центра гепатологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», главный внештатный гастроэнтеролог, гепатолог МЗ РК, член EASL, Астана.
- 3) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – д.м.н., профессор, про-

ректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования МЗ РК, Алматы.

- 4) Джумабаева Алмагуль Еркеновна – магистр общественного здравоохранения, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.
- 5) Макалкина Лариса Геннадиевна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3. Рецензенты:

- 1) Бакулин Игорь Геннадиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член Правления Научного общества гастроэнтерологов России, член EASL, Санкт-Петербург, РФ.
- 2) Кошерова Бахыт Нурғалиевна – д.м.н., профессор, проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, Карагандинский Государственный Медицинский Университет, главный внештатный инфекционист МЗ РК, Караганда.
- 3) Дуйсенова Амангуль Куандыковна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных и тропических болезней Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, директор департамента инфектологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, председатель Алматинского филиала ОО «Ассоциация врачей инфекционистов», Алматы.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5. Список литературы

- 1) WHO Guidelines on hepatitis B and C testing 2017. Publication date: February 2017. Languages: English. ISBN: 978-92-4-154998-1.
- 2) An updated dose-response meta-analysis of coffee consumption and liver cancer risk. Chengbo Yu, Qing Cao, Ping Chen, Shigui Yang, Min Deng, Yugang Wang, and Lanjuan Lib. SCIENTIFIC. 2017. RepORts. / 6:37488 / DOI: 10.1038/srep37488.
- 3) Molecular Bases Underlying the Hepatoprotective Effects of Coffee. Federico Salomone, Fabio Galvano and Giovanni Li Volti. Nutrients 2017. – 9. – 85; doi:10.3390/nu9010085.
- 4) Coffee Intake Is Associated with a Lower Liver Stiffness in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatitis C, and Hepatitis B. Hodge A., Lim S., Goh E., Wong O., Marsh P., Knight V., Sievert W. de Courten B. Nutrients 2017. – 9. – 56; doi:10.3390/nu9010056.
- 5) WHO Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. WHO publication. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1.
- 6) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver.
- 7) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2016. <http://live-hcv-guidance-new.gotpantheon.com/>.
- 8) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology 2015; <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>.
- 9) Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Oluwaseun Falade-Nwulia, MBBS, MPH (*); Catalina Suarez-Cuervo, MD (*); David R. Nelson, MD; Michael W. Fried, MD; Jodi B. Segal, MD, MPH; Mark S. Sulkowski, MD. American College of Physicians 1, 2017. <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/0/on03/30/2017>.
- 10) Novel emerging treatments for hepatitis C infection: a fast-moving pipeline. Ara A. Kardashian, Paul J. Pockros. Ther Adv Gastroenterol, 2017. – Vol. 10 (2). – P. 77–282. DOI: 10.1177/1756283X16683875.
- 11) AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
- 12) AASLD-IDSA An update to the Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014 <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
- 13) Hepatitis C in England 2017 report. Working to eliminate hepatitis C as a major public health threat. Editor Dr Helen Harris, Public Health England.
- 14) Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. WHO publications, May 2016: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>.
- 15) UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012; 35 (6): 647–62.
- 16) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C. Resource Center Program and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty. Care Services Updated: March 8, 2017.
- 17) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, Journal of Hepatology, 2015. – Vol. 63. – P. 237–264.

Применение висмута трикалия цитрата при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях органов пищеварения



Б.С. Искаков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Представлен обзор литературы (71 источник) по опыту применения оригинального препарата висмута трикалия дицитрата при хеликобактер-ассоциированных инфекциях.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хронический гастрит, висмута трикалия дицитрат, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), установление ее ведущей этиологической и патогенетической роли, применение эрадикационной терапии позволили достичь существенных успехов в снижении распространенности и частоты осложнений гастроуденальных заболеваний (ГДЗ). Однако возрастающая резистентность этой инфекции к применяемым в настоящее время антибактериальным препаратам, создают новую проблему в клинической гастроэнтерологии и предопределяют поиски новых лекарственных препаратов и разработки эффективных схем эрадикации [1, 2, 3].

Во всем мире *H. pylori* является наиболее частой причиной хронического гастрита (ХГ). Инфекция приводит к повреждению слизистой оболочки желудка (СОЖ) и, является наиболее важным фактором риска язвенной болезни (ЯБ) и ее осложнений, а также рака желудка (РЖ) [4, 5].

Ежегодно в мире ЯБ заболевают 4 млн человек. Осложнения (желудочно-кишечные кровотечения, перфорация) встречаются в 10%–20% [6, 7]. Летальность достигает 10%–40% [8]. В этой связи повсеместно все руководящие принципы по лечению пациентов с ЯБ рекомендуют обязательное проведение

эрадикации *H. pylori* [9, 10].

В настоящее время достаточно убедительно установлена связь *H. pylori* и РЖ. Последовательность гистологических изменений в СОЖ, которая приводит к возникновению РЖ, подробно представлена в каскаде Correa [11].

Атрофические изменения в СОЖ, сопровождающиеся кишечной метаплазией, дисплазией и, развивающиеся в результате хеликобактерного гастрита, являются начальной морфологической стадией РЖ [12].

Поэтому, эрадикация *H. pylori* является очень важной терапевтической стратегией для лечения и профилактики повреждения СОЖ при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. Особенно важно, чтобы морфологические изменения не перешли в атрофическую стадию [13].

Висмута трикалия дицитрат: фармакологические свойства и эффекты

В гастроэнтерологии в течение многих десятилетий применяются препараты висмута.

В настоящее время наибольший интерес с точки зрения фармакологических свойств и клинического применения представляет висмута трикалия дицитрат (ВТД), представленный на фармацевтическом рынке препаратом Де-Нол. Этот препарат нашел применение в первую очередь при лечении *H. Pylori*-ассоциированных ГДЗ, а также как пленкообразующий гастропротектор при эрозивно-язвенных повреждениях СОЖ [14].

Широкий спектр фармакологических свойств ВТД способствует получению быстрого клинического эффекта и добиться длительной

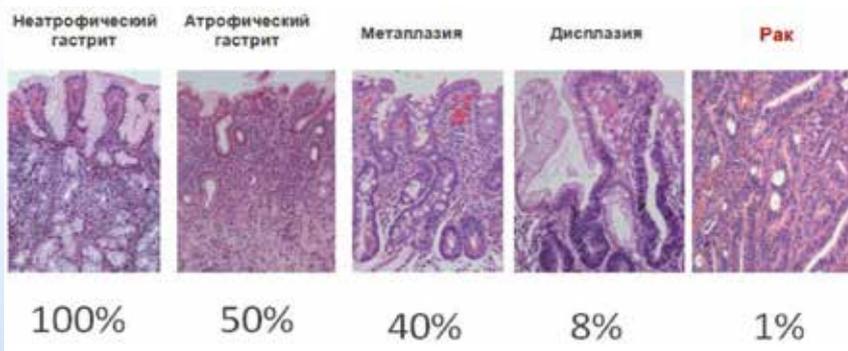


Рисунок 1. Схема каскада Correa

ремиссии заболеваний ГДЗ. Хорошие цитопротективные свойства ВТД обеспечили его широкое применение в 70–80-е годы прошлого столетия для курсового лечения обострений ЯБ, в том числе в виде монотерапии [15].

Возобновление интереса к соединениям висмута обусловлено тем, что эти препараты эффективно подавляют рост *H. pylori* в сочетании с антибиотиками или в комбинации с антибиотиками и антисекреторными препаратами [16].

ВТД замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), способствуя тем самым повышению их концентрации в желудочном содержимом. Благодаря этому свойству он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии и имеет решающую роль в преодолении резистентности штаммов *H. pylori* и получении стойкого бактерицидного эффекта указанных комбинаций препаратов [17]. Микроорганизм не обладает естественной или приобретенной резистентностью к ионам висмута. Сочетание с антибиотиками увеличивает степень эрадикации до 50%, а сочетание двух базисных препаратов – ингибитора протонной помпы (ИПП) и ВТД с двумя антибиотиками позволяет преодолеть резистентность штаммов *H. pylori* к производным нитримидазолов либо кларитромицину [18].

В патогенезе ХГ и последующем формировании кишечной метаплазии СОЖ, важное значение имеет «окислительный стресс», который потенцируется инфекцией *H. pylori* [19]. ВТД образует комплекс с белками бактериальной стенки и вызывает деградацию бактерий, препятствует адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам, блокирует подвижность бактерий, подавляет активность вырабатываемых ими ферментов [20]. При этом в СОЖ отмечается значительно высокая экспрессия маркеров окислительного стресса (iNOS и Nox1), существенное снижение или отсутствие антиоксидантов (супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталаза (CAT) и увеличение

уровней провоспалительных цитокинов (TNF-alpha, IL-1beta, IL-8, IL-10 и IL-12) [21].

Ингибирование таких важных для микроорганизма ферментов, как протеаза и уреазы, является еще одним доказанным фактом в развитии антихеликобактерного эффекта ВТД. В минимальной ингибирующей концентрации ВТД подавляет общую протеазную активность микроорганизма примерно на 87% микроорганизма [22]. В качестве еще одной ферментной мишени препаратов висмута рассматривается алкогольдегидрогеназа, участвующая в продукции ацетальдегида, который, секретирясь микроорганизмом, оказывает подавляющее действие на локальные защитные факторы СОЖ, ингибируя секрецию белка и нарушая связывание пиридоксальфосфата с зависимыми ферментами. Важное значение имеет также подавление висмутом активности фосфолипаз С и А₂ *H. pylori*. В качестве новых мишеней для антихеликобактерного действия ВТД обсуждаются S-аденозилметионинсинтаза, альдолаза, фруктозобисфосфат и протеин S6 30S-субъединицы рибосомы [23, 24].

Механизм антибактериального действия ВТД связан не только с нарушением адгезии микроорганизмов к эпителию СОЖ, но и с нарушением синтеза АТФ в бактериальной клетке. Так, в исследовании *in vitro* инкубация *H. pylori* с ВТД приводила к выраженному угнетению роста микроорганизма и его последующей гибели [25]. До сих пор молекулярные механизмы, посредством которых висмут ингибирует рост *H. pylori*, далеко не ясны. Большое внимание привлекает взаимодействие висмута с ферментами цикла трикарбоновых кислот микроорганизма (фумаратредуктазы, фумаразы), обеспечивающего образование ряда биохимических прекурсоров (α-кетоглутарат, сукцинил-КоА, оксалоацетат) и работающего как источник образования АТФ. В бактериальном цикле трикарбоновых кислот фумараза катализирует обратимую гидратацию соли фумаровой кислоты до яблочной кислоты.

Выявлены взаимодействие и ингибирующее влияние висмута на активность фумаразы. Полученные в исследованиях Chen Z., Zhou Q., Ge R. (2015) данные свидетельствуют о том, что цикл трикарбоновых кислот является потенциальной молекулярной мишенью для препаратов висмута [26].

Препараты висмута уменьшают зависимое фосфорилирование дыхательной цепи *H. pylori*. Они оказывают антибактериальное действие за счет ингибирования дыхательной цепи бактерии [27]. Препараты висмута оказывают местное воздействие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. Уровни висмута в СОЖ превышает концентрацию, которая требуется для уничтожения *H. pylori in vitro*. Механизм действия висмута на *H. pylori* является комплексным и включают ингибирование белков, нарушение синтеза АТФ, разрушение клеточной мембраны бактерии. Также нарушается адгезия инфекции *H. pylori* на поверхность эпителиоцитов. Соли висмута оказывают синергическое действие с одним или двумя антибиотиками, в результате чего являются очень эффективным средством уничтожения *H. pylori* [28].

Схемы эрадикации *H. pylori*

Более чем за 30-летнюю историю открытия и изучения этиопатогенетической роли *H. pylori* было предложено множество лечебных схем, однако до настоящего времени не существует уникальных, наиболее эффективных и наименее безвредных схем эрадикации этой инфекции [29].

Классическая эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* включает ингибитор протонной помпы (ИПП) и два антибиотика. Однако во многих географических районах отмечается возрастающая частота резистентности к антихеликобактерным антибиотикам (метронидазол, кларитромицин) и, этот фактор является главной причиной, приводящей к неэффективности лечения. Поэтому выбор антибиотика для эрадикации *H. pylori* в составе «тера-

пии спасения» является предметом дискуссий [30].

Проведенные в последние годы многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что тройные схемы эрадикации *H. pylori* становятся менее эффективными, поэтому возникла необходимость изучения эффективности альтернативных методов лечения. В этой связи, вновь проявляется интерес к препаратам висмута, которые, как было показано, обладают разнообразными положительными клиническими эффектами.

С ростом распространенности устойчивости к противомикробным препаратам успех лечения тройной терапии в последнее время сократился до неприемлемого уровня. Поэтому, большинство авторов предлагают в качестве антихеликобактерной «терапии спасения» применять висмут-содержащую 4-компонентную терапию [47]. ВТД назначают преимущественно в качестве одного из препаратов, входящих в состав 4-компонентной схемы эрадикации *H. pylori* (схемы квадротерапии) в комбинации с ИПП, тетрациклином и метронидазолом. Эта схема оказывается эффективной и у больных, резистентных к метронидазолу [48].

В мета-анализе Fakhri H. et al. (2014) представлены результаты крупных клинических испытаний по оценке эффективности различных схем эрадикации *H. pylori* [31]. Результаты этих исследований оказались неоднозначны и, порой разноречивы. Так, Venerito и et al. (2013) на основании данных 12 РКИ показали незначительную частоту эрадикации *H. pylori* при 4-компонентной терапии с содержанием препаратов висмута (77,6%), по сравнению со стандартной 3-компонентной схемой терапии (68,9%). Продолжительность лечения также оказывает существенное влияние на эффективность лечения. Было показано, что 4-компонентная схема в течение 10 дней намного эффективнее, чем 7-дневная 3-компонентная схема терапии [32].

В отличие от этого, есть испытания, показывающие, что квадротера-



Рисунок 2. Причины неэффективности эрадикационной терапии – резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам [70]

пия с применением ВТД лучше, чем тройная терапия. В ходе РКИ, состоявшего из 440 пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, эрадикация инфекции при 4-компонентном курсе терапии была установлена в 80% случаев, в то время как при курсе тройной терапии частота эрадикации составила всего 55% ($P < 0,0001$). При анализе отдаленных результатов получены более убедительные данные, показывающие эффективность применения ВТД в 4-компонентных схемах эрадикации *H. pylori*, по сравнению с курсом тройной терапии, 93% и 70% соответственно ($P < 0,0001$) [34].

Изучение эффективности 4-компонентных схем с разными антибиотиками – ИПП + висмут + азитромицин + офлоксацин и ИПП + висмут + амоксициллин + кларитромицин также выявили существенные различия. Частота эрадикации в сравниваемых схемах оказалась на уровне 74,7% и 86,7% соответственно [36].

Проведенное лечение *H. pylori*-положительных пациентов, с предыдущим неудачным применением схем с кларитромицином, показало у них высокую эффективность 4-компонентной схемы: пантопразол (40 мг), амоксициллин (1 г), висмута субцитрат (240 мг) в течение 2 недель и фуразолидон (200 мг) только в течение первой недели. Результаты показали безопасность, незначительные побочные эффекты, высокую частоту эрадикации (82,6%), при низкой стоимости назначенных препаратов. Авторы полагают, что такая схема с

фуразолидоном может быть обладающим режимом для второй линии эрадикации *H. pylori* в случае неэффективности последовательной терапии [37].

Опубликованы результаты исследований, в которых препараты висмута назначались в составе резервных схем эрадикации при неэффективности стандартных схем первой и второй линий. Так, применение комбинации рабепразола, амоксициллина, висмута субцитрата и фуразолидона в течение 7 или 14 дней позволяло достичь эрадикации соответственно у 82 и 90% больных [38].

Представленные в этих отчетах данные показывают, что 4-компонентная схема эрадикационной терапии с применением ВТД является наиболее успешной.

Эффективность 4-компонентной антихеликобактерной терапии была подтверждена в качестве первой линии лечения и в других РКИ. В ходе одного из исследований было показано, что 14-дневная 4-компонентная терапия, в составе которой имеется висмут, ИПП, амоксициллин и кларитромицин в значительной мере эффективнее аналогичной 7-дневной схемы, что позволяет рекомендовать ее в качестве первой линии терапии [40, 41].

У метронидазол-резистентных пациентов, которые не отвечали на стандартные методы лечения, применение комбинаций лансопразол + ВТД + (тетрациклин и метронидазол) или (тетрациклин и фуразолидон) или (амоксициллин

и тетрациклин) или (амоксциллин и фуразолидон) позволило достичь эрадикации более чем в 90% случаев [42]. В географических регионах с высокой частотой метронидазол-резистентных штаммов *H. pylori*, применение 4-компонентной терапии с препаратом висмута, продолжительностью лечения до 10–14 дней оказалось весьма эффективным. Кроме того, такая схема позволила преодолеть резистентность инфекции к метронидазолу [43, 44].

В аналогичном исследовании 14-дневная квадратотерапия с эзомепразолом, амоксициллин, левофлоксацин и висмутом, позволила получить высокую частоту эрадикации (>90%) у пациентов с неудавшейся последовательной терапией [45]. Еще более высокий результат эрадикации инфекции *H. pylori* получили в своих исследованиях Hsu P.I. et al. (2014). Проведение курса 4-компонентной схемы, содержащей ВТД, эзомепразол, левофлоксацин и тетрациклин, в течение 10 дней показало успешность эрадикации у 95,8% пациентов, у которых был провал ступенчатой терапии. Этот режим может быть использован как терапия выбора в регионах с высокой кларитромицин резистентностью инфекции *H. pylori* [46].

Таким образом, результаты проведенных РКИ в различных странах показали большой успех висмут-содержащих 4-компонентных схем терапии, которые показали высокую частоту эрадикации *H. pylori*. Процент успеха колеблется между 75% и 90% эрадикации *H. pylori*. При этом, возможно, устранение резистентности инфекции *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [49, 50].

Использование антибиотиков в качестве терапии первой линии может быть целесообразным, если они выбраны на основе общенациональных исследований местных и региональных моделей устойчивости к противомикробным препаратам. Применение альтернативных антибиотиков для ликвидации *H. pylori* будет возможным лишь на основе доказанных результатов

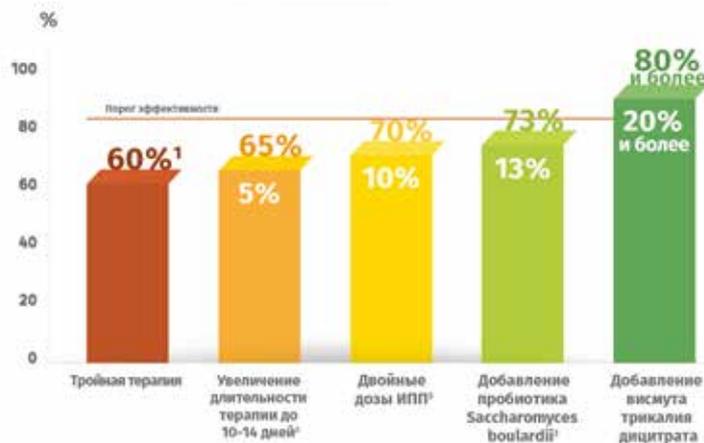


Рисунок 3. Сравнение методов повышения эффективности эрадикации *H. pylori* [71]

научных исследований, хотя это займет несколько лет, прежде чем будет дана оценка потенциально эффективным препаратам для человека [51].

В решениях согласительного совещания «Маастрихт-III» предлагается применение схемы квадратотерапии с препаратами висмута в качестве основной схемы второй линии, назначаемой при неэффективности схемы тройной терапии (ИППИ, амоксициллин, кларитромицин), но предусматривается возможность применения квадратотерапии в качестве схемы первой линии, в тех случаях, когда есть основание предполагать устойчивость штаммов *H. pylori* к кларитромицину (например, во Франции или Италии, где частота таких штаммов в популяции превышает 20%) [52].

В заключительных рекомендациях консенсуса Маастрихт IV, висмут-содержащая 4-компонентная терапия предлагается в качестве альтернативы для первой линии эмпирической терапии в районах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину более чем на 15%–20%. Если этот режим не доступен, то при неудачной эрадикации хеликобактерной инфекции с помощью схем, содержащих ИППИ и кларитромицин, рекомендуется последовательная терапия или 4-компонентная висмут-содержащая терапия (так называемая «сопутствующая терапия»), либо тройная терапия с левофлоксацином в качестве второй линии [53].

Цитопротективный и антиоксидантный эффекты висмута трикалия дидцетрата

ВТД улучшает цитопротекцию, увеличивает секрецию бикарбонатов, восстанавливает слизистый барьер, увеличивает синтез простагландинов, улучшает кровоток в СОЖ, улучшает качество эпителизации язв гастродуоденальной зоны. При этом отмечается более физиологически и морфологически полноценное качество заживления язв желудка и ДПК (на стадии белого рубца), что положительно отражается на уменьшении частоты рецидивов ЯБ и ЖКК [54].

Противоязвенный эффект ВТД обеспечивается несколькими механизмами. Де-Нол снижает активность пепсина (на 20–30%); селективно связывается с белками дна язвы и создает защитный слой – барьер для диффузии H^+ , который препятствует повреждению области СОЖ, лишенной защитного эпителиального покрова; стимулирует локальный синтез простагландина E2 (в среднем на 50%); увеличивает секрецию слизи и гидрокарбонатов; усиливает местный кровоток; подавляет продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата; обеспечивает реконструкцию экстрацеллюлярного матрикса и полноценный ангиогенез; усиливает репаративный эффект, опосредованный эпидермальным фактором роста [55].

Препараты висмута оказывают кислотонейтрализующее дей-

ствие. Они увеличивают секрецию гликопротеина и связываются со слизистым слоем желудка, чтобы действовать в качестве диффузионного барьера для HCl. Ускорение заживления язв происходит за счет накопления эпидермального фактора роста вокруг язвы. Кроме этого, цитопротективный эффект осуществляется за счет повышения секреции простагландинов и бикарбоната. Бактерицидное действие против *H. pylori* обусловлено предотвращением адгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам и ингибированием ферментов (протеазы, липазы, глюкозидазы и фосфолипазы), секретируемые микроорганизмом *H. pylori* [56].

Так, при приеме ВТД в кислой среде желудочного содержимого (при pH<4) осаждаются нерастворимые оксихлорид и цитрат висмута, образующие хелатные соединения с белковым субстратом, которые в виде пленки, сохраняющейся в течение нескольких часов, покрывают язвенный кратер, защищая его от действия HCl, пепсина и желчных кислот, усиливает кровоток СОЖ в зоне язвенного дефекта, повышает пролиферативную способность эпителиальных клеток желудка, участвует в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса и полноценном ангиогенезе, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов [15].

Клинические и лабораторные исследования показали, что соли висмута являются полезным для регенерации язвенных дефектов СО из-за бактерицидного действия на *H. pylori*. Эффекты внеклеточного двухвалентных или трехвалентных катионов, например, Ca²⁺ могут активировать плазменный мембраносвязанный кальций-чувствительный рецептор (casr), что позволяет обладать дополнительным свойством цитопротекции за счет увеличения в эпителиальных клетках СОЖ эпидермального фактора роста за счет Ca²⁺/МАП-киназа-зависимого пути [57].

В области поврежденной СОЖ препараты висмута образуют преципитаты, имеющие значительно большие размеры, которые форми-

руют своеобразную «полимерную пленку», что, как предполагается, обеспечивает более выраженный защитный эффект. Благодаря отрицательному заряду преципитаты висмута активно осаждаются на пораженных участках слизистой, имеющих из-за большого количества белков положительный заряд. Образующиеся микропреципитаты могут проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия [58].

Благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, ВТД образует на СОЖ аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [59, 60]. Помимо этого, ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции, за счет стимуляции синтеза простагландинов, повышения выделения HCO₃-мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [59, 61, 62].

Другим доказанным эффектом ВТД является выраженное антиоксидантное действие. Препарат подавляет процессы перекисного окисления липидов, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Данный аспект особенно интересен с точки зрения канцеропревенции, так как альтерация молекул ДНК – прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией [63].

Вопросы безопасности применения препаратов висмута

Экспертный совет консенсуса Маастрихт IV четко регламентировал показания для длительной кислотосупрессивной терапии. Так, в случае неосложненной ЯБ ДПК длительное применение ИПП после эрадикации *H. pylori* не рекомендуется. Напротив, при ЯБ желудка и осложненной ЯБ ДПК пролонгация приема ИПП обязательно должна назначаться. При язвенном кровотечении эрадикационную терапию *H. pylori* следует начинать сразу по-

сле возобновления перорального питания, что заметно снижает частоту рецидивов [53].

Несмотря на статус тяжелого металла, висмут и его соединения считаются нетоксичными, что объясняется преимущественно за счет их нерастворимости в нейтральных водных растворах и биологических жидкостях и крайне низкой биодоступностью. Большинство соединений висмута являются даже менее токсичными, чем хлорид натрия [64].

Уровень висмута, достигаемый при использовании ВТД в составе эрадикационной терапии, не превышает 50 мкг/л [65].

В 2008 г. были опубликованы результаты мета-анализа побочных эффектов при применении препаратов висмута, подготовленного группой известных гастроэнтерологов. В мета-анализ вошли 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 *H. pylori*-позитивных пациентов, из которых 2435 получали эрадикационную терапию препаратами висмута, а у 2328 использовались другие схемы эрадикации. Продолжительность применения препаратов висмута (в составе эрадикационных схем и в виде монотерапии) колебалась от 7 до 56 дней, суточная доза варьировала от 400 до 2100 мг. Общий относительный риск возникновения побочных эффектов по сравнению с контролем составил 1,01 (абдоминальной боли – 1,06, потемнения каловых масс – 5,06, диареи – 1,01, тошноты и рвоты – 1,16, общей слабости – 1,18, головной боли – 1,31, металлического привкуса во рту – 1,02). Относительный риск преждевременного прекращения лечения в связи с побочными эффектами был равен 0,86. На основании проведенного мета-анализа авторы сделали вывод о том, что препараты висмута, используемые в составе эрадикационных схем или в виде коротких (4–8 нед.) курсов монотерапии, хорошо переносятся и безопасны при применении. Единственным побочным эффектом, характерным именно для препаратов висмута, оказалась темное окрашивание кала [66].

Применение препаратов висмута в составе квадротерапии в течение 10 дней в качестве первой линии лечения больных хроническим гастритом и дуоденальной язвой позволило добиться хорошего уровня эрадикации *H. pylori*. Схемы, содержащие препараты висмута, хорошо переносятся больными и безопасны при клиническом применении [67].

Заключение

Эрадикация *H. pylori* требует комплексных методов, которые включают подавление кислоты и применение нескольких антибиотиков. Эффективность лечения с помощью стандартных схем снизилась в последние годы, в основном в связи с широким развитием антибио-

тикорезистентности. Добавление висмута к стандартной тройной схеме терапии, использование альтернативных антибиотиков улучшили эффективность лечения в среднем на 20–22% [68, 70, 71].

Препараты висмута, в первую очередь ВТД, не только не утратили прежние позиции, но и расширили область своего применения. В настоящее время они являются основным компонентом эрадикационной схемы квадротерапии второй, а в ряде случаев и первой линии эрадикации *H. pylori*. Короткие (4–8 нед.) курсы терапии препаратами висмута хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов [14].

Уникальность ВТД состоит в том, что он сочетает в себе свой-

ства гастропротекторного и антибактериального препарата. Его многокомпонентный механизм действия обеспечивает защиту слизистой от воздействия различных повреждающих факторов, а антихеликобактерная активность позволяет преодолевать устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, повышая эффективность фармакотерапии [55].

Бактерицидный и цитопротективные эффекты, синергизм с антибиотиками, подавление резистентности к метронидазолу и кларитромицину позволяют применять препараты висмута как обязательную часть терапии первой линии эрадикации хеликобактерной инфекции [69]. ■

Список литературы

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. – 1984; 323: 1311–15.
2. Mégraud F.I., Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. – 2007 Apr; 20 (2): 280–322.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. – 2012; 61: 646–664.
4. Fock K.M., Graham D.Y., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013; 10: 495–500.
5. Zelickson M.S., Bronder C.M., Johnson B.L., Camunas J.A., Smith D.E., Rawlinson D., Von S., Stone H.H., Taylor S.M. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg*. – 2011; 77: 1054–1060.
6. Bertleff M.J., Lange J.F. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg*. – 2010; 27: 161–169.
7. Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. – 2011; 84: 102–113.
8. Møller M.H., Adamsen S., Wøjdemann M., Møller A.M. Perforated peptic ulcer: how to improve outcome? *Scand J Gastroenterol*. – 2009; 44: 15–22.
9. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., et al. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine*. – 2010; 152 (2): 101–113.
10. Sung J.-J., Chan F.-K., Chen M., et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. – 2011; 60 (9): 1170–1177.
11. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*. – 1992; 52 (24): 6735–40.
12. Schmidt H.M., Ha D.M., Taylor E.F., Kovach Z., Goh K.L., Fock K.M., Barrett J.H., Forman D., Mitchell H. Variation in human genetic polymorphisms, their association with *H. pylori* acquisition and gastric cancer in a multi-ethnic country. *J. Gastroenterol Hepatol*. – 2011; 26 (12): 1725–32.
13. Kentaro Sugano, Jan Tack, Ernst J. Kuipers, David Y. Graham, Emad M. El-Omar, Soichiro Miura, Ken Haruma, Masahiro Asaka, Naomi Uemura, and Peter Malfertheiner. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. – 2015 Sep; 64 (9): 1353–1367.
14. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // РЖГГК. – 2010. – №3. – С. 63–67.
15. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16. – №5. – С. 75–80.
16. Wolle K., Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori* // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2007. – №21. – P. 315–324.
17. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Нижевич А.А. и др. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (Де-Нол) у детей // *Клин. фармакол. тер.* – 2005. – №1. – С. 41–44.
18. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмута в практике врача // *Лечащий врач*. – 2016. – №2.
19. Augusto A.C., Miguel F., Mendonca S. et al. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric disease // *Clin. Biochem*. – 2007. – Vol. 40. – P. 615–622.

20. Ge R., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori* // J. Biol. Inorg. Chem. – 2007. – Vol. 12. – P. 831–842.
21. Augusto A.C., Miguel F., Mendonca S. et al. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric disease // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40. – P. 615–622.
22. Ge R.G., Sun H.Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metalldrugs // Acc Chem Res. – 2007. – Vol. 40. – №4. – P. 267–274.
23. Jin L., Szeto K.Y., Zhang L. et al. Inhibition of alcohol dehydrogenase by bismuth // J. Inorg Biochem. – 2004. – Vol. 98. – №8. – P. 1331–1337.
24. Tsang C.N., Bianga J., Sun H. et al. Probing of bismuth antiulcer drug targets in *H. pylori* by laser ablation-inductively coupled plasma mass spectrometry // Metallomics. – 2012. – Vol. 4. – №3. – P. 277–283.
25. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // J. Antimicrob Chemother. – 1999, May. – №43 (5). – P. 659–666.
26. Chen Z.I., Zhou Q., Ge R. Inhibition of fumarase by bismuth (III): implications for the tricarboxylic acid cycle as a potential target of bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. Biometals. – 2012 Feb; 25 (1): 95–102.
27. Baer W., Koopmann H., Wagner S. Effects of substances inhibiting or uncoupling respiratory-chain phosphorylation of *Helicobacter pylori* // Zentralbl Bakteriologie. – 1993. – Vol. 280. – №1. – P. 253–258.
28. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. // Aliment Pharmacol Ther. – 1997 Apr; 11 Suppl 1: 27–33.
29. Talebi Bezin Abadi A. Novel Idea: Virulence-Based Therapy Against *Helicobacter pylori* Infection (Smart Therapy) Front Med (Lausanne). – 2014; 1:18.
30. Marin A.C., McNicholl A.G., Gisbert J.P. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). // Expert Opin Pharmacother. – 2013 May; 14 (7): 843–61.
31. Fakheri H., Bari Z., Aarabi M., Malekzadeh R. *Helicobacter pylori* eradication in West Asia: A review // World J. Gastroenterol. – 2014 Aug 14; 20 (30): 10355–10367.
32. Venerito M., Krieger T., Ecker T., Leandro G., Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. Digestion. – 2013; 88: 33–45.
33. Gené E., Calvet X., Azagra R., Gisbert J.P. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. – 2003; 17: 1137–1143.
34. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C., Celiński K., Giguère M., Rivière M., Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet. – 2011; 377: 905–913.
35. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S., Moayyedi P., Vakil N., Chey W.D. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Am J. Gastroenterol. – 2010; 105: 65–73.
36. Minakari M., Davarpanah Jazi A.H., Shavakhi A., Moghareabed N., Fatahi F. A randomized controlled trial: efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as second-line therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. – 2010; 15: 154–159.
37. Fakheri H., Bari Z., Sardarian H. A modified bismuth-containing quadruple therapy including a short course of furazolidone for *Helicobacter pylori* eradication after sequential therapy failure. Helicobacter. – 2012; 17: 264–268.
38. Hong Cheng, Fu-Lian Hu. Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 21. – P. 860–864.
39. Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1808–1825.
40. Sun Q., Liang X., Zheng Q., Liu W., Xiao S., Gu W., Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter. – 2010; 15: 233–238.
41. Hwang J.J., Lee D.H., Lee A.R., Yoon H., Shin Ch.M., Park Y.S., Kim N. Fourteen- vs seven-day bismuth-based quadruple therapy for second-line *Helicobacter pylori* eradication // World J. Gastroenterol. – 2015; 21 (26): 8132–9.
42. Liang X., Xu X., Zheng Q., Zhang W., Sun Q., Liu W., Xiao S., Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013; 11: 802–807.
43. Fischbach L.A., van Zanten S., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. Aliment Pharmacol Ther. – 2004; 20: 1071–1082.
44. Filipic Kanizaj T., Katicic M., Skurla B., Ticak M., Plecko V., Kalenic S. *Helicobacter pylori* eradication therapy success regarding different treatment period based on clarithromycin or metronidazole triple-therapy regimens. Helicobacter. – 2009; 14: 29–35.
45. Gisbert J.P., Romano M., Gravina A.G., Solís-Muñoz P., Bermejo F., Molina-Infante J., Castro-Fernández M., Ortuño J., Lucendo A.J., Herranz M., et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. Aliment Pharmacol Ther. – 2015; 41: 768–775.



- биодоступность амоксициллина 93%
- диспергируемые таблетки Солютаб - можно проглотить целиком или приготовить суспензию

ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амоксициллин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки диспергируемые 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1 000 мг. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противомикробные препараты для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты. Пенициллины широкого спектра действия. Амоксициллин. Код АТХ J01CA04. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инфекции органов дыхания; инфекции органов мочеполовой системы; инфекции органов желудочно-кишечного тракта; инфекции кожи и мягких тканей. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат применяют *внутри до или после приема пищи. Таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды, а также можно развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл) с приятным фруктовым вкусом.* **Взрослым и детям старше 9 лет** назначают по 500–750 мг 2 раза/сут или по 375 (полторы таблетки по 250 мг)–500 мг 3 раза/сут. Минимальная разовая доза 375 мг (полторы таблетки по 250 мг), максимальная суточная 1 500 мг. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях и инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена: взрослым назначают по 750 мг–1 г 3 раза/сут, минимальная разовая доза 750 мг, максимальная суточная 3 000 мг. **Детям от 3 до 9 лет** назначают по 375 мг (полторы таблетки по 250 мг) 2 раза/сут или по 250 мг 3 раза/сут. Минимальная разовая доза 250 мг, максимальная суточная 750 мг. **Детям в возрасте от 1 до 3 лет** назначают по 250 мг 2 раза/сут или по 125 мг 3 раза/сут. Минимальная разовая доза 125 мг, максимальная суточная 500 мг. Суточная доза препарата для детей составляет 30–60 мг/кг/сут., разделенная на 2–3 приема. Минимальная разовая доза 10 мг/кг, максимальная суточная 60 мг/кг. При лечении тяжелых инфекций и таких заболеваниях, как, острый средний отит, предпочтителен трехкратный прием. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях и инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена: **детям 60 мг/кг/сут.,** разделенные на 3 приема, минимальная разовая доза 20 мг/кг, максимальная суточная 60 мг/кг. При острой неосложненной гонорее назначают 3 г препарата в 1 прием в сочетании с 1 г пробенецида. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Часто: аллергические кожные реакции (макулолопулезная сыпь). Редко: изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, анальный зуд, мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), псевдомембранозный и геморрагический колиты. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к препарату и другим бета-лактамам антибиотикам, инфекционный мононуклеоз и лимфолейкоз. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Пробенецид, фенилбутазон, оксифенбутазон и, в меньшей степени, ацетилсалициловая кислота, индометацин и сульфинпразол подавляют тубулярную секрецию пенициллинов, удлиняя период полувыведения из плазмы и повышая уровень в плазме. Амоксициллин применяется в терапии в сочетании с пробенецидом. Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин) при одновременном приеме оказывают синергидное действие. Возможен антагонизм при приеме с некоторыми бактериостатическими препаратами (например, тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол, сульфаниламиды). Одновременный прием с эстрогенсодержащими оральными контрацептивами может приводить к снижению их эффективности и повышению риска развития ациклических кровотечений. Одновременное назначение с аллопуринолом увеличивает частоту кожных реакций. **Применение в педиатрии:** Не рекомендуется применение у детей до 1 года. Детям до 9 лет не рекомендуется применять дозировку Флемоксина Солютаб® 500 мг и 1000 мг. **Беременность и период лактации:** Применение при беременности возможно после врачебной оценки риска/пользы от лечения. В небольших количествах препарат выделяется с грудным молоком, что может привести к развитию явлений сенсибилизации у ребенка. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусгеет 62, 2333 BE, Лейден, Нидерланды.

АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРА): Представительство Компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 35, ПФЦ «Нурлы Тау» здание 4В, офис 20. Тел.: +7 (727) 311 1390. Факс: +7 (727) 311 1389.

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

PK-ЛС-5N№005034 от 24.09.2012 до 24.09.2017; PK-ЛС-5N№005052 от 24.09.2012 до 24.09.2017; PK-ЛС-5N№005033 от 24.09.2012 до 24.09.2017; PK-ЛС-5N№005032 от 24.09.2012 до 24.09.2017

46. Hsu P.I., Chen W.C., Tsay F.W., Shih C.A., Kao S.S., Wang H.M., Yu H.C., Lai K.H., Tseng H.H., Peng N.J., et al. Ten-day Quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* infection after failure of sequential therapy. *Helicobacter*. – 2014; 19: 74–79.
47. Seng-Kee Chuah, Feng-Woei Tsay, Ping-I. Hsu, and Deng-Chyang Wu. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy *World J. Gastroenterol*. – 2011 Sep 21; 17 (35): 3971–3975.
48. Sotirios D. Georgopoulos, Vasilios Papastergiou, and Stylianos Karatapanis. *Helicobacter pylori* Eradication Therapies in the Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Paradigm Shift to Improved Efficacy // *Gastroenterol Res Pract*. – 2012; 2012: 757926.
49. Dore M.P., Farina V., Cuccu M., Mameli L., Massarelli G., Graham D.Y. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days. *Helicobacter*. – 2011; 16: 295–300.
50. Ergül B., Doğan Z., Sarıkaya M., Filik L. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study. *Helicobacter*. – 2013; 18: 454–458.
51. Safavi M., Sabourian R., Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights // *World J. Clin Cases*. – 2016 Jan 16; 4 (1): 5–19.
52. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E.J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. – 2007; 56: 772–781.
53. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. – 2012; 61: 646–664.
54. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии. // *Экспер. и клин. гастроэнтерол*. – 2006; 5: 1–6.
55. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта // *Лечащий Врач*. – 2015. – №10. – С. 1–7.
56. Lee S.P. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J. Gastroenterol Suppl*. – 1991; 185: 1–6.
57. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca²⁺, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // *Dig. Dis. Sci*. – 2004. – Vol. 49. – P. 370–378.
58. Mendis A.H.W., Marshall B.J. *Helicobacter pylori* and bismuth / *Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth* / Sun H. (Ed.). Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. – 400 p.
59. Peura D.A., Crowe S.E. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger & Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap 50.
60. Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I. The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2004; 48 (6): 1983–1988.
61. Ge R., Chen Z., Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update // *Metallomics*. – 2012; 4 (3): 239–243.
62. Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г. Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. – 2005; 1: 71–75.
63. Grisham M.B., Jour’heuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism-implications in DNA damage and mutagenesis // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2000; 14 (Suppl. 1): 3–9.
64. Salvador J.A., Figueiredo S.A., Pinto R.M., Silvestre S.M. Bismuth compounds in medicinal chemistry // *Future Med Chem*. – 2012. – Vol. 4. – №11. – P. 1495–1523.
65. Spenard J., Aumais C., Massicotte J. et al. Influence of omeprazole on bioavailability of bismuth following administration of a triple capsule of bismuth bisalicylate, metronidazole and tetracycline // *J. Clin. Pharmacol*. – 2004. – Vol. 44. – P. 640–645.
66. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14. – P. 7361–7370.
67. Gao W.I., Hu F., Cheng H., et al. [Quadruple regimens using domestically manufactured drugs in gastritis and duodenal ulcer patients for *Helicobacter pylori* eradication: a perspective, multicenter, randomized controlled trial]. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2016 Jan 26; 96 (4): 260–4.
68. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Curr Gastroenterol Rep*. – 2016 Jul; 18 (7): 33.
69. Alkim H.I., Koksal A.R., Boga S., Sen I., Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J. Ther*. – 2016 Jan 21. [Epub ahead of print].
70. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. – 2012; 1: 87–89.
71. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. // *Лечащий врач*, 2014.

Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста



М.Ф. Осипенко – д.м.н., профессор, М.И. Скалинская – к.м.н.,
Ю.А. Кулыгина, С.И. Холин – к.м.н., Я.А. Краснер
Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Новосибирск

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) довольно сложная, важная и активно изучаемая на данный момент проблема в клинической практике. В настоящее время нет четких рекомендаций в отношении диагностики СИБР. В последнее время все чаще используют дыхательные тесты, которые, однако, обладают различной специфичностью и чувствительностью. Диагностировать и проводить дифференциальную диагностику СИБР непросто, но вместе с тем и важно, поскольку это позволяет оптимизировать лечение больного.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, лечение.

M.F. Osipenko – MD, Professor, M.I. Skalinskaya – PhD in medicine, Y.A. Kulygina, S.I. Kholin – PhD in medicine, Y.A. Krasner
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

What we know about excessive bacterial growth syndrome

The excessive bacterial growth syndrome (EBGS) is a rather complicated, important and currently actively studied problem in the clinical practice. Currently there are no strict recommendations in respect of EBGS diagnostics. Respiratory tests have been extensively used of late that have various specificity and sensitivity. It's difficult to diagnose and to conduct differential diagnostics of EBGS but important as well as it allows optimization of the patient therapy.

Keywords: excessive bacterial growth syndrome, diagnostic tests, therapy.

Концепция синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) впервые была предложена Barker и Hummel в 1939 г., обнаружившими макроцитарную анемию у пациентов с кишечными стриктурами, и активно развивается в последнее десятилетие.

В настоящее время окончательно ясно, что микробиота кишечника человека создает сложную полимикробную экосистему с высокой плотностью заселения, широким разнообразием культур и сложностью взаимодействия микроорганизмов как между собой, так и с макроорганизмом. Двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей, как правило, содержат небольшое количество бактерий, обычно лактобацилл и энтерококков, грамотрицательных аэробов или

положительных факультативных анаэробов ($<10^4$ КОЕ/мл). Coli-формные бактерии могут присутствовать временно ($<10^3$ КОЕ/мл), а анаэробные представители и бактероиды у здоровых лиц обнаруживаться не должны. По данным опубликованных исследований, в трети случаев у здоровых добровольцев аспират тощей кишки был стерил. Дистальный отдел подвздошной кишки представляет собой переходную зону между единичными аэробными бактериями проксимального отдела тонкой кишки и большим количеством анаэробных микроорганизмов толстой кишки [1, 2].

Считается, что у здорового человека допускается нахождение отдельных групп бактерий в просвете тонкой кишки в низкой концентрации. Бактерии не образуют скопленных и пространственных структур,

а содержимое просвета отделено от слизистой оболочки кишки слоем слизи [3]. Любой дисбаланс этого сложного кишечного микробиома, как качественный, так и количественный, может иметь значимые последствия для здоровья макроорганизма, в т.ч. в виде появления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

Bouhnik Y. et al. при исследовании аспириатов тонкой кишки у 63 пациентов с диареей и симптомами мальабсорбции в 87% случаев выявили СИБР. При этом авторы этой работы выделили суммарно 141 разновидность аэробных штаммов, среди которых наиболее часто встречались: стрептококк (60%), кишечная палочка (36%), стафилококк (13%), клебсиелла (11%), и 117 анаэробных – бактероиды (39%), лактобактерии (25%), клостридии (20%) и прочие [4].

Распространенность СИБР в общей популяции неизвестна. Так, к примеру, опираясь на незначительное количество результатов исследований, у здоровых добровольцев частота колебалась от 2,5 до 22% [5, 6, 7].

В организме человека несколько ключевых механизмов могут играть роль в предотвращении бактериального перероста в тонкой кишке. Некоторые факторы способны отрицательно влиять на один или более из этих защитных механизмов и повышают риск развития СИБР (табл. 1). К ним относятся врожденные и приобретенные аномалии тонкой кишки – дивертикулы, стриктуры, свищи, энтериты, вызванные воспалительными заболеваниями кишечника; хирургическое ремоделирование ЖКТ, влияющее на моторику тонкой кишки, продукцию соляной кислоты или позволяющее мигрировать бактериям толстой кишки в тонкую. Пожилой возраст может оказать влияние на моторику кишечника, панкреатобилиарную секрецию и абсорбцию, увеличивая тем самым риск развития СИБР [8].

К заболеваниям, повышающим риск СИБР, относят сахарный диабет, склеродермию, целиакию, амилоидоз, гипотиреоз, гастропарез, цирроз печени, хронический панкреатит, синдром иммунодефицита, хроническую болезнь почек и др. [7, 9, 10–13].

Использование некоторых лекарственных препаратов может увеличить риск СИБР, например, наркотические анальгетики, изменяющие моторику ЖКТ. Вопрос повышения риска СИБР при длительном приеме ингибиторов протонной помпы в настоящее время остается спорным, несмотря на большую распространенность СИБР при ахлоргидрии.

Данные по частоте СИБР при некоторых патологиях значимо варьируют. Например, распространенность СИБР у пациентов, соответствующих критериям СРК, по разным данным, колеблется от 30 до 85% [5, 14–16]. При целиакии без ответа на безглютеновую диету,

при циррозе печени частота СИБР составляет, по некоторым данным, 50% [17–19]. У пожилых людей (от 70 до 94 лет) с лактазной недостаточностью СИБР был зафиксирован в 90% [20]. У пациентов с морбидным ожирением без гастроинтестинальных симптомов СИБР был обнаружен в 17% (по сравнению с 2,5% у людей с нормальной массой тела) [6].

В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса [21]. Степень проявления СИБР может различаться от неспецифических симптомов до развившейся мальабсорбции, стеатореи и широкого спектра признаков нутритивной недостаточности (дефицит витаминов В₁₂, А, D, Е), как клинически незначимых, так и с симптомами в виде периферической нейропатии, остеопороза, мегалобластной анемии, «куриной слепоты» и др.

Бактерии, формирующие СИБР, могут существенно вмешиваться в ферментативные, абсорбционные и метаболические процессы макроорганизма. Так, может уменьшаться активность дисахаридаз из-за процесса воспаления щеточной каймы энтероцитов. Возможно избыточное потребление фруктозы, лактозы и сорбита бактериальной флорой тонкой кишки, проявляющееся симптомами мальабсорбции углеводов, повышением кишечной проницаемости или отеком кишечной стенки, приводящим к нарушению всасывания белков. Дефициты витаминов могут быть связаны как с избыточным их потреблением микроорганизмами (например, витамина В₁₂ анаэробной флорой), так и с нарушением всасывания (например, жирорастворимых витаминов вследствие деконъюгации желчных кислот бактериями) [7].

Спектр изучаемых взаимосвязей гастроинтестинальных за-

болеваний с СИБР продолжает расширяться. Большое внимание уделяется, например, функциональной патологии ЖКТ: взаимосвязи ее наличия с СИБР и дифференциальной диагностике между этими проблемами из-за сходства клинических проявлений.

А вот данных по взаимосвязям СИБР с воспалительными заболеваниями кишечника крайне мало. Р. Rutgeerts et al. озвучили эту проблему у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки с 1981 г. В целом, по данным нескольких опубликованных исследований, частота СИБР при болезни Крона (БК) в среднем составляет около 25% [22–25]. Во многих случаях СИБР может быть даже не заподозрен из-за сходства симптомов с проявлениями обострения БК [25]. Факторами, ассоциированными с большей частотой СИБР, можно назвать недостаточность илеоцекального клапана, в т.ч. в результате илеоцекальной резекции, колэктомии и свищи тонкой кишки [22–25]. Сравнительно недавно были опубликованы результаты исследования, которые показали частоту СИБР у больных с БК около 16,8% [26]. Из 107 пациентов 58% находились на базисной терапии иммунодепрессантами, 19,6% – на биологической терапии (анти-ФНО: инфликсимаб и адалимумаб). Однако ассоциации между приемом данных групп препаратов и обнаружением СИБР выявлено не было [26]. В опубликованном исследовании в 2009 г. у 150 пациентов с БК не выявлено ассоциации между наличием СИБР и лечением препаратами 5-аминосалициловой кислоты, местными или системными стероидами или иммунодепрессантами [27].

Castiglione с соавт. отмечают большую частоту СИБР у пациентов с БК, подвергавшихся оперативному лечению (30%), в сравнении с неоперированными больными (18%). По результатам исследований Klaus J. и Spaniol U. (2009) СИБР может имитировать обострение БК, включая увеличение частоты дефекаций и потерю массы тела [25].

Данных по распространенности СИБР у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и их взаимосвязи в доступной литературе практически нет. Хотя высказываются предположения, что СИБР при ЯК – проявление полимикробной инфекции [28].

Таблица 1. Состояния, ассоциированные с СИБР

<p>Врожденные и приобретенные анатомические аномалии тонкой кишки</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ врожденные аномалии анатомии тонкой кишки ■ дивертикулы тонкой кишки ■ стриктуры тонкой кишки ■ фистулы тонкой кишки ■ воспаление и отек с изменением просвета при болезни Крона тонкой кишки
<p>Хирургические вмешательства</p> <p>фундапликация желудка</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ резекция желудка ■ шунтирование желудка ■ резекция тонкой кишки ■ резекция илеоцекального клапана
<p>Моторные нарушения желудочно-кишечного тракта</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ гастропарез ■ псевдообструкция тонкой кишки ■ гипомоторика толстой кишки
<p>Другие заболевания ЖКТ</p> <p>целиакия</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ хронический панкреатит ■ ахлоргидрия ■ цирроз печени
<p>Системные нарушения</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ сахарный диабет ■ склеродермия ■ амилоидоз ■ гипотиреоз ■ синдром иммунодефицита ■ хронические заболевания почек
<p>Другие факторы</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ пожилой возраст ■ употребление наркотиков ■ длительный прием ИПП

Диагностика синдрома избыточного бактериального роста требует самостоятельного пристального изучения.

Метод выявления СИБР с помощью исследования аспирата тонкой кишки является «золотым» стандартом диагностики. Для его осуществления эндоскопически или под контролем рентгеновского аппарата в тонкую кишку помещается стерильный катетер с целью избежать контаминации аспирата [26]. Полученный аспират бактериологически исследуется с выделением аэробных и анаэробных культур. Однако более чем в 50 опубликованных обзорах по этой тематике в период с 1996 по 2007 г. отмечается значительное разнообразие подходов к определению культур аспирата [29]. Нет и стандартизации в отношении параметров КОЕ/мл для установления диагноза СИБР; в ранее проводимых исследованиях использовались разные значения от 10^4 КОЕ/мл до более чем 10^7 КОЕ/мл [30]. К ограничениям метода относится его стоимость, инвазивность, время проведения, сохраняющийся риск внешней контаминации образцов, зависимость результата от мест забора материала. Также высока вероятность выделения не всех видов микроорганизмов, и остается неясным вопрос при выделении нескольких культур, какая именно ответственна за возникновение симптомов СИБР. С практической точки зрения рекомендуется ориентироваться на пороговое значение 10^5 КОЕ/мл аспирата при бактериальном подсчете.

В отличие от метода исследования аспирата тонкой кишки дыхательные тесты более безопасны, неинвазивны, недороги, что делает их более доступными. С помощью дыхательных тестов возможно диагностирование СИБР как в проксимальных, так и в дистальных отделах тонкой кишки, поскольку методика основана на измерениях концентрации газов в выдыхаемом воздухе. К недостаткам дыхательных тестов нужно отнести их неспецифичность в отношении определения штаммов бактерий, а также влияние скорости транзита по тонкой кишке на диагностическую ценность результата. Несмотря на недостатки, дыхательные

тесты являются корректными скрининговыми методиками выявления СИБР.

Наиболее используемые тесты основаны на измерении в выдыхаемом воздухе меченого диоксида углерода (CO_2), водорода и метана. Для определения меченого CO_2 используются пероральные субстраты ^{14}C -гликохолат и ^{13}C -гликохолат, ^{14}C -ксилоза или ^{13}C -xylose [31]. Для оценки концентрации водорода и метана в выдыхаемом воздухе используются пероральная глюкоза или лактулоза [32].

Дыхательный тест с использованием ^{14}C -гликохолата основан на доставке меченого ^{14}C с помощью гликохолевой кислоты, которая, как все желчные кислоты, в норме всасывается в подвздошной кишке. Любое количество гликохолевой кислоты может до абсорбции метаболизироваться бактериями в тонкой кишке либо уже в случаях мальабсорбции – в толстой кишке. В результате бактериального метаболизма выделяется меченый углерод, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. Рост его концентрации после 4–6 ч. интерпретировался как позитивный (в отношении СИБР) результат исследования. Существенный недостаток теста – это неспособность различить место (тонкая или толстая кишка) бактериальной деконъюгации углерода от гликохолевой кислоты при быстром транзите по тонкой кишке. Поэтому и значительный разброс показателей чувствительности (33–100%) и специфичности (76–86%) метода в диагностике СИБР. Наряду с радиоактивностью субстрата это значительно ограничивает использование метода в клинической практике [33].

В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса

Основанный на схожем принципе бактериального метаболизма метод с применением ксилозы конъюгированной с ¹³C или ¹⁴C также ограничен в применении, т.к. субстрат не подходит для метаболизма колиформными бактериями, включая *Escherichia coli*, энтерококки, клостридии. Поэтому риск ложноотрицательных результатов возрастает [34].

Дыхательные тесты, основанные на измерении двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе, подразумевают оценку количества меченого CO₂ в выдыхаемом воздухе в интервалах от 4 до 24 ч. Для метода используется радиоактивный изотоп углерода ¹⁴C или нерадиоактивный ¹³C, поскольку лишь таким способом возможно учесть различие от эндогенного CO₂, концентрация которого вариабельна в зависимости от состояния организма. Но стоимость субстрата и радиоактивность изотопа ограничили применение этого теста в рутинной практике [35].

Водородный и метановый дыхательные тесты могут применяться в качестве альтернативы углероду для выявления СИБР. В основе также принцип бактериальной ферментации субстратов неадсорбированных углеводов, являющихся единственным источником водо-

рода и метана в выдыхаемом воздухе [36]. Концентрация водорода и метана может быть измерена с помощью хроматографии выдыхаемых газов. Добавочное измерение концентрации метана, как предполагают исследователи, повышает точность результата дыхательного теста в отношении СИБР, поскольку 20–30% популяции бактерий характеризуется особенностью продукции метана в качестве основного метаболита углеводов, поэтому не учитываются при моноизмерении уровня водорода [37]. Наиболее часто используемые субстраты – это глюкоза и лактулоза, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, но в сравнении с мечеными углеродами наделяют такой метод меньшей стоимостью и большей безопасностью.

Чтобы избежать различий в тактике выполнения и интерпретации результатов водородного и метанового тестов, экспертная группа конференции Римского консенсуса разработала рекомендации по его осуществлению и подготовке пациентов (табл. 2).

Существуют разногласия в отношении повышенного исходного уровня водорода во выдыхаемом воздухе, что может быть связано с плохой гигиеной ротовой полости,

нарушением всасывания углеводов в желудке, тонкой или толстой кишке или предшествующим курением. Желательно отменить проведение дыхательного теста, если базальный уровень водорода выше, чем 16 ppm, при нарушениях при подготовке, поскольку это может быть причиной ложноположительного результата. Базовый уровень водорода в выдыхаемом воздухе более чем 20 ppm свидетельствует о наличии СИБР [38].

Водородный/метановый тесты с лактулозным субстратом. Лактулоза представляет собой синтетический, невсасывающийся дисахарид, состоящий из фруктозы и галактозы, которая начиная со слепой кишки метаболизируется бактериями до короткоцепочечных жирных кислот и газов, включая водород и/или метан, адсорбирующихся в системный кровоток и выделяющихся с выдыхаемым воздухом. На этих характеристиках основана методика определения скорости ороецекального транзита. Точность лактулозного дыхательного теста в отношении СИБР по результатам клинических исследований сильно варьирует: чувствительность в диапазоне от 17 до 68%, а специфичность в пределах от 44 до 86%, что может быть связано со скоростью ороецекального транзита у испытуемых пациентов [39].

Таблица 2. Рекомендации по подготовке и проведению водородного и метанового дыхательного тестов

Подготовка	Не использовать антибиотики в течение 4 недель до тестирования
	Не использовать препараты висмута в течение 2–4 недель до тестирования
	Не использовать пробиотики в течение 2–4 недель до тестирования
	Не использовать прокинетики в течение 3 периодов полужизни до тестирования
	Не проводить очищение толстой кишки в течение 4 недель тестирования
	Соблюдать диету с исключением сложных углеводов (макароны, хлеб, крупы, пищевые волокна, клетчатка, бобовые) накануне тестирования
	Исключить прием пищи перед тестированием, включая ночной период
	Исключить курение перед и во время проведения тестирования
	Во время забора образцов нужно избегать интенсивной физической нагрузки
	Прополоскать рот раствором хлоргексидина перед приемом субстрата
Выполнение теста	Образцы выдыхаемого воздуха должны быть получены после максимального вдоха с последующей 15-секундной задержкой дыхания и длительным выдохом
	Анализ полученной пробы должен быть выполнен в течение 6 ч. после сбора, либо образцы помещаются на хранение при температуре -20°C (в случае если образцы собраны в стерильные герметичные пакеты)

Водородный/метановый дыхательные тесты с использованием глюкозы, которая является моносахаридом и в физиологических условиях полностью всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки. При наличии СИБР ферментация происходит ранее абсорбции. Классический протокол такого теста, так же, как и лактулозного, связан с повышением экскреции водорода/метана с выдыхаемым воздухом после принятия 50 г глюкозы. При этом положительный результат фиксируется при повышении концентрации водорода более 12 ppm от базального уровня к 120–240-й минуте. Чувствительность теста колеблется от 20 до 93% и специфичность – от 30 до 86%. Однако глюкоза не доходит до подвздошной кишки, и при наличии СИБР дистальных отделов тонкой кишки возможен ложноотрицательный результат [39, 40].

Крайне важный аспект СИБР – его терапия, которая всегда связана с назначением антибактериальных препаратов, что в свою очередь может привести к росту множественной лекарственной устойчивости штаммов бактерий и появлению патогенных штаммов *Clostridium difficile*, золотистого стафилококка, энтерококка и пр.

Было доказано, что лечение антибиотиками с применением норфлоксацина или амоксицил-

лина/клавуланата значительно более эффективно, чем плацебо, при лечении СИБР [25]. В лечении СИБР используются различные антибактериальные препараты: тетрациклин (внутри по 0,25 г 4 р./сут.), ампициллин (внутри по 0,5 г 4 р./сут.), метронидазол (внутри по 500 мг 3 р./сут.), ципрофлоксацин (внутри по 500 мг 2 р./день.), норфлоксацин (внутри по 800 мг/сут.), ванкомицин (внутри по 125 мг 4 р./день). В последнее время предпочтительнее использование не всасываемого антибиотика рифаксимин (внутри по 400–600 мг 2 р./сут.) [41, 42]. По данным литературы, применение рифаксимиона привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% больных [27]. В недавно опубликованном мета-анализе был сделан вывод, что рифаксимин действительно более эффективен, чем плацебо, для глобального улучшения клинических симптомов СИБР [43]. Несколько исследований изучили потенциальную роль для применения пре- и пробиотиков в сочетании с рифаксимином для лечения СИБР. Нормализация результатов водородного дыхательного теста хорошо коррелирует с купированием ряда симптомов и была значительно выше у больных, получающих рифаксимин в комбинации с пробиотиками, по сравнению с монотерапией рифаксимином (87,1

против 62,1%, $p=0,02$). Последовательное назначение рифаксимиона, пре- и пробиотиков является более эффективным [43].

Данные о лечении СИБР у пациентов с БК и ЯК скудны. Castiglione и соавт. выявили, что антибиотики эффективны и хорошо переносятся в лечении СИБР у данной категории больных. Так, у 145 пациентов с болезнью Крона, из которых у 29 (20%) был диагностирован СИБР с помощью дыхательного теста с лактулозой, ципрофлоксацин (15 ответчиков на терапию из 15) показал небольшой и статистически несущественный выигрыш в плане эффективности и переносимости по сравнению с метронидазолом (13 ответчиков из 15) [41].

Таким образом, способность точно диагностировать СИБР является значимой проблемой, учитывая потенциальные негативные последствия эмпирического лечения с назначением системных антибиотиков.

Заключение

СИБР довольно сложная, важная и активно изучаемая проблема в клинической практике, и прежде всего в гастроэнтерологии. Диагностировать и проводить дифференциальную диагностику СИБР непросто, но вместе с тем и важно, поскольку позволяет оптимизировать лечение больного. ■

Список литературы

1. Camp J.G., Kanther M., Semova I., Rawls J.F. Patterns and scales in gastrointestinal microbial ecology. *Gastroenterology*, 2009 May. – 136 (6): 1989–2002.
2. Toskes P.P., Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In: Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H., editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1523–1535.
3. Swidsinski A., Loening-Baucke V. Spatial organization of intestinal microbiota in health and disease. *UpToDate* on line, 18.1. Wellesley, 2010. Available from: <http://www.uptodate.com>.
4. Bouhnik Y., Alain S., Attar A., Flourie B., Raskine L., Sanson-Le Pors M.J. et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1999 May. – 94 (5): 1327–31.
5. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M., Lauritano E.C., Pantanella A., Fundaro C. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr*, 2009. – 155: 416–420.
6. Sabate J.M., Joudt P., Harnois F., Mechler C., Msika S., Grossin M., Coffin B. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg.*, 2008. – 18: 371–377.
7. Vanderhoof J.A., Young R.J. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. *Treatment of bacterial overgrowth*. *UpToDate* online, vol. 18.1, Wellesley, 2010. Available from: <http://www.uptodate.com>.
8. Stotzer P.O., Brandberg A., Kilander A.F. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. *Hepatogastroenterology*, 1998. – 45: 1018–1022.
9. Rubio T.A., Barton S., Rosenblatt J.E. et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009. – 43: 157–161.
10. Paik C.N., Choi M.G., Lim C.H. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in postgastrectomy patients. *Neurogastroen-*

- terol Motil, 2011. – 23: 191–196.
11. Pylaris E., Giamarellou-Bourboulis E.J., Tzivras D. et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.*, 2012. – 57: 1321–1329.
 12. Marie I., Ducrotte P., Denis P. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. – 48: 1314–1319.
 13. Ebert E.C. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol*, 2010. – 44: 402–406.
 14. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*, 2004. – 292: 852–858.
 15. Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E., Santoliquido A., Cammarota G. et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. – 22: 1157–1160.
 16. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000. – 95: 3503–3506.
 17. Rubio-Tapia A., Barton S.H., Rosenblatt J.E., Murray J.A. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009. – 43: 157–161.
 18. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. – 29: 1273–1281.
 19. Runyon B.A. Pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. UpToDate on line, 18.1. Wellesley, 2010.
 20. Almeida J.A., Kim R., Stoita A., McIver C.J., Kurtovic J., Riordan S.M. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*, 2008. – 43: 146–154.
 21. Scarpellini E., Gabrielli M., Za T., Lauritano E.C., Santoliquido A., Rossi E., Ojetti V., Cammarota G., De Stefano V., Gasbarrini A. The interaction between small intestinal bacterial overgrowth and warfarin treatment. *Am J Gastroenterol.*, 2009. – 104: 2364–2365.
 22. Rutgeerts P., Ghos Y., Vantrappen G., Eysen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*, 1981. – 11: 199–206.
 23. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy*, 2005. – 51 (Suppl 1): 1–22.
 24. Neut C., Bulois P., Desreumaux P., Membre J.M., Lederman E., Gambiez L. et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2002. – 97: 939–946.
 25. Klaus J., Spaniol U., Adler G., Mason R.A., Reinshagen M., Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*, 2009. – 9: 61.
 26. Sanchez-Montes C., Ortiz V., Bastida G., Rodriguez E., Yago M., Beltran B. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol*, 2014 Oct 14. – 20 (38): 13999–4003.
 27. Quigley E.M. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders-infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2007. – 36: 735–748.
 28. Chen S.J., Liu X.W., Liu J.P., Yang X.Y., Lu F.G. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*, 2014 July 28. – 20 (28): 9468–9475.
 29. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S. et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*, 2008. – 53: 1443–1454.
 30. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010. – 16: 2978–2990.
 31. Braden B. Methods and functions: breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009. – 23: 337–352.
 32. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. – 29: 1–49.
 33. Donald I.P., Kitchingmam G., Donald F. et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1992. – 40: 692–696.
 34. Hope H., Skar V., Sandstad O. et al. Small intestinal malabsorption in chronic alcoholism: a retrospective study of alcoholic patients by the (1) (4)C-D-xylose breath test. *Scand J Gastroenterol*, 2012. – 47: 428–434.
 35. Stotzer P.O., Kilander A.F. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion*, 2000. – 61: 165–171.
 36. Sahakian A.B., Jee S.R., Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 2010. – 55: 2135–2143.
 37. Levitt M.D., Furne J.K., Kuskowski M. et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. – 4: 123–129.
 38. Ghoshal U.C. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011. – 17: 312–317.
 39. Yu D., Cheeseman F., Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut*, 2011. – 60: 334–340.
 40. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Das K. et al. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol*, 2006. – 25: 6–10.
 41. Castiglione F., Rispo A., Di Girolamo E., Cozzolino A., Manguso F., Grassia R., Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003 December. – 18 (Issue 11–12): 1107–1112.
 42. Kopacova M., Bures J., Cyrany J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010. – 16 (24): 2978–2990.
 43. Boltin D., Perets T.T., Shporn E., Aizic S., Levy S., Niv Y. et al. Rifaximin for small intestinal bacterial overgrowth in patients without irritable bowel syndrome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2014. – 13: 49.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №09, 2016 г., стр. 70–74.

Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью



М.И. Щекина – к.м.н., зав. отд. гастроэнтерологии, М.С. Панчук
ГК «МЕДСИ», г. Москва

Термином хронический панкреатит (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов, с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций.

За последние 30 лет отмечен двукратный рост числа больных с ХП. Это связано не только с улучшением способов диагностики хронического панкреатита, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые ослабляют различные защитные механизмы. Кроме того, ХП значительно «помолодел». Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом снизился с 50 до 39 лет; на 30% увеличилась доля женщин. Возросла частота алкогольного панкреатита – с 40 до 75%.

Основные этиологические факторы ХП

В развитии ХП играют роль многие факторы, основным среди которых является хроническая алкогольная интоксикация и заболевания билиарной системы (рис. 1). В развитии ХП важную роль играет панкреатическая гипертензия вследствие наличия препятствия в конечном отделе общего желчного протока, которое может быть вызвано функциональными нарушениями (спазм большого дуоденального сосочка, скрытый дуоденостаз) либо органическими поражениями (наличие холедохолитиаза, рубца, опухоли, стенозирующего папиллита). Причиной развития ХП могут быть хронические заболевания двенадцатиперстной кишки (особенно дуоденостаз). Развитию ХП могут способствовать травмы брюшной полости, в т.ч. перенесенные хирургические вмешательства на органах брюшной полости, изменения внутрибрюшного давления у беременных после родов, а также некоторые инфекции (вирусный гепатит, брюшной тиф, острые кишечные инфекции, туберкулез, сифилис), паразитарные поражения (описторхоз), прием некоторых медикаментов (мочегонные, противодиабетические, глюкокортикостероиды, сульфаниламидные препараты, азатиоприн). Панкреатит



Рисунок 1.

могут вызвать неправильно проведенные обследования (ЭРХПГ), заболевание паразитовидных желез, пороки развития поджелудочной железы (кольцевидная железа), а также кистозный фибромуковисцидоз.

Факторы патогенеза алкогольного ХП

В патогенезе алкогольного панкреатита участвуют несколько механизмов (рис. 2).

1. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, что приводит к развитию внутрипротоковой гипертензии, и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов. Последние активируются, «запуская» аутолиз ткани ПЖ.

2. Под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и имеется низкая концентрация бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют панкреатические протоки (кальцифицирующий панкреатит).

3. Этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов.

4. Непосредственное токсическое действие этанола и его метаболитов на клетки ПЖ, снижение активности фермента оксидазы, что приводит к образованию свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов и воспаления с последующим фиброзированием и жировым перерождением ткани ПЖ.

5. Этанол способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции.

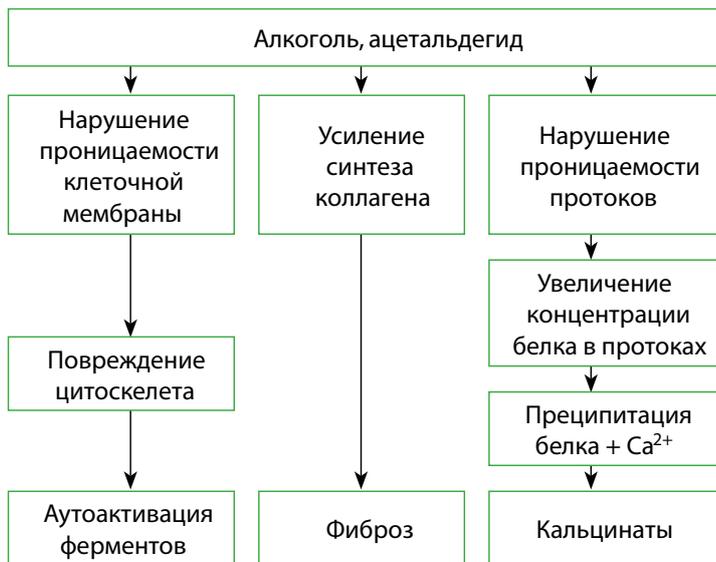


Рисунок 2.

Факторы патогенеза билиарного ХП

1. Анатомическая близость мест впадения общего желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разных причин может приводить к рефлюксу желчи, в результате чего активируется трипсиноген.

2. Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в протоке ПЖ с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы и активации пищеварительных ферментов. Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней (микролитов).

3. Дуоденопанкреатический рефлюкс, возникающий на фоне атонии сфинктера Одди, особенно при наличии дуоденальной гипертензии.

4. При язвенной болезни ХП развивается вследствие отека фатерова сосочка (папиллит) с вторичным затруднением оттока панкреатического секрета. А гиперацидность желудочного сока с чрезмерной стимуляцией ПЖ соляной кислотой в условиях затруднения оттока

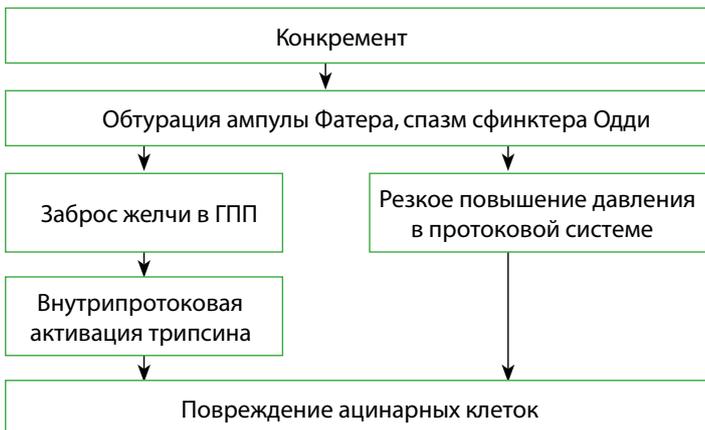


Рисунок 3.

приводит к внутрипротоковой гипертензии (рис. 3).

Основные симптомы ХП

ХП относится к патологии, которая характеризуется неспецифичностью клинических проявлений (рис. 4). Клиника ХП во многом зависит от фазы заболевания и тех причин, которые вызвали панкреатит, а также от состояния других органов пищеварения. Около 1/4 заболеваний протекает бессимптомно, особенно в начальном периоде. Затем появляется боль в верхней половине живота, которая нередко многие годы служит единственной жалобой

больного. Спустя 3–10 лет присоединяются внешесекреторная недостаточность и связанные с ней диспепсический синдром и стеаторея. Несколько раньше (не у всех больных) резко снижается толерантность к углеводам, появляются кальцинаты в железе. Подобная закономерность наблюдается не всегда. Боль в левом подреберье, и особенно опоясывающего характера, принято относить к патогномичным признакам хронического панкреатита, однако в действительности она встречается не более чем у 30–35% больных. Группа диспепсических жалоб при хроническом панкреатите включает изжогу,

тошноту, рвоту, порою неукротимую (не приносящую облегчения), отрыжку. Многие из этих жалоб связаны с сопутствующими функциональными поражениями органов ЖКТ. При длительном течении заболевания присоединяются панкреатогенные поносы.

Частота различных симптомов при ХП

Безусловно, в клинической картине ХП превалирует болевой абдоминальный синдром. Он является наиболее ярким проявлением ХП и составляет основу жалоб около 80–90% пациентов с ХП, которые приходят на прием к врачу (рис. 5), является причиной утраты трудоспособности страдающих этим заболеванием пациентов, определяя необходимость в амбулаторном, а нередко и стационарном лечении. Разнородность популяции пациентов с ХП, субъективный характер болевого синдрома, его полиморфизм и интермиттирующее, с различной частотой приступов течение создают определенные сложности в проведении дифференциальной диагностики и адекватной оценки состояния пациента.

Причины развития болевого абдоминального синдрома при ХП

Недостаточная эффективность применяемых лечебных манипуляций для купирования абдоминального болевого синдрома, характер и направленность изменений ткани ПЖ при ХП, в т.ч. их роли в инициации и поддержании болевого синдрома, продолжает изучаться. На сегодня ключевыми считают (рис. 6):

- повышение давления внутри панкреатических протоков и их расширение вследствие закупорки конкрементами;
- непосредственное раздражение болевых рецепторов находящимися вне протоков пищеварительными ферментами;
- раздражение болевых рецепторов биологически активными веществами, образующимися в очаге воспаления;
- растяжение капсулы ПЖ вследствие воспалительного отека и/или образования псевдокист, которые могут достигать гигантских размеров;
- пролонгирование контакта клеточных метаболитов с болевыми рецепторами вследствие разрастания соединительной ткани вокруг очага(-ов) воспаления.

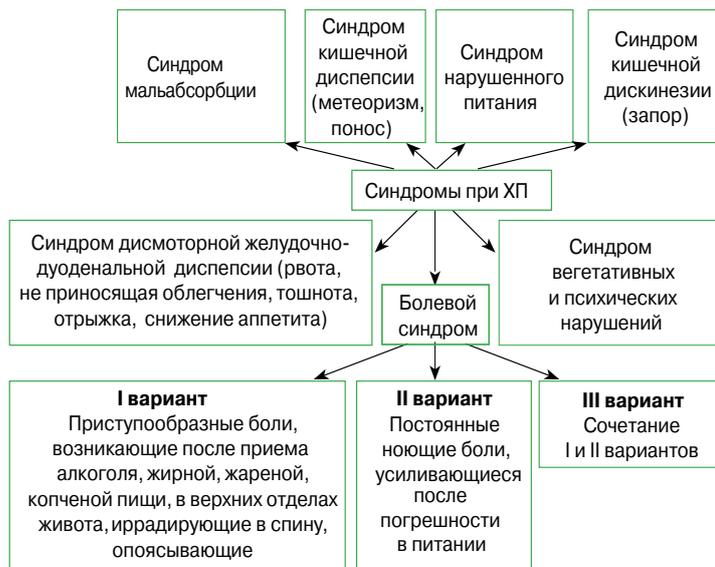


Рисунок 4.



Рисунок 5.

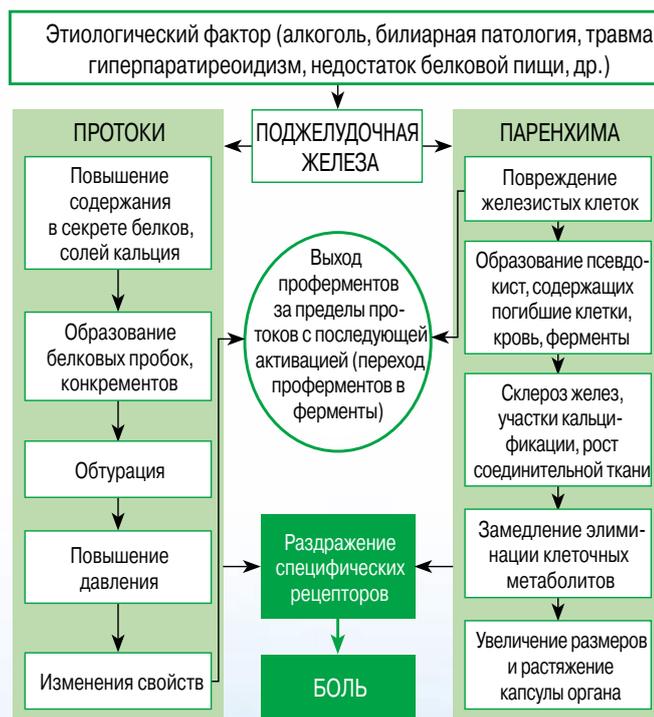


Рисунок 6.

Эволюция болевого синдрома при ХП

Первые годы от начала клинической манифестации заболевания боли чаще локализуются в верхних отделах живота, больше слева (при билиарном ХП возможен эпицентр болей и в правом подреберье), часто весьма интенсивные, нередко иррадируют в спину и характеризуются постпрандиальным усилением (чаще через 30 мин.) (рис. 7). Клинические симптомы могут сменять друг друга, доминируя в зависимости от стадии заболевания. Так, со временем выраженность боли может стихать, тупые и ноющие боли могут сменяться коликообразными без четкой локализации, постпрандиальное усиление становится более поздним (через 2 ч. после еды), исчезает иррадиация. Данная динамика симптомов может являться признаком прогрессирующей атрофии (фиброза) паренхимы ПЖ с развитием экзокринной панкреатической недостаточности. По мере прогрессирования воспалительного и некротического процесса в поджелудочной железе происходит замещение паренхиматозной ацинарной ткани фиброзной. В результате происходит эволюция абдоминального болевого синдрома (он наблюдается реже, выраженность его становится меньше), и на первое место выходят симптомы внешнесекреторной недостаточности, клинически проявляющейся диареей, метеоризмом.

Проекции болевых точек

Верификация боли в простейшем случае проводится с помощью пальпации (рис. 8). При превалировании воспалительно-деструктивных процессов в области головки ПЖ характерна болезненность в холедохопанкреатической зоне (треугольник Шоффара) и точке Дежардена. При вовлечении в процесс тела и хвоста ПЖ боль локализуется соответственно в зоне Губергрица-Скульского, точке Губергрица и зоне Мэйо-Робсона (левый реберно-позвоночный угол). Несмотря на то, что указанные места пальпации болезненны, сама брюшная стенка мягкая и защитная реакция ее мышц на пальпацию зачастую отсутствует. Возможно появление на коже зон гипералгезии Захарьина-Геда (VIII–X грудные сегменты). Часто положителен симптом Кача (зона кожной гиперестезии в левом подреберье соответственно иннервации VIII грудного сегмента слева. Локализация панкреатических точек представлена на рисунке (приводится по Ю.В. Белоусову, 2000).

Эффективность лечебных подходов в терапии болевого абдоминального синдрома

Лечение ХП прежде всего заключается в оценке возможностей этиотропного и патогенетического купирования болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, лечения сопутствующих заболеваний, исключения этиологических факторов (алкоголь, табакокурение, обструкция, ЛП) (рис. 9). При наличии обструктивных явлений панкреатических и желчных протоков прибегают к стентированию, внутрипротоковой литотрипсии,



Рисунок 7.

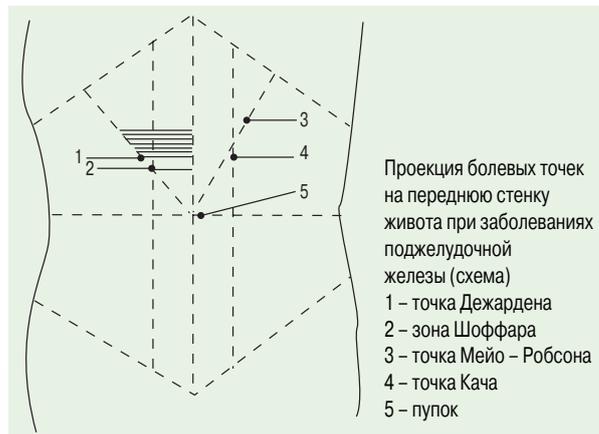


Рисунок 8.

Эффективность лечебных подходов при болевом абдоминальном синдроме при ХП (Р.А. Banks, 2008)

Лечебный подход	Эффективность
Исключение алкоголя	Низкая/средняя
Анальгетики, спазмолитики	Средняя
Панкреатические ферменты	Средняя
Нейролизис	Средняя (кратковременно)
Дренаж псевдокист	Высокая
Декомпрессия протоков	Средняя
Литотрипсия/литоэкстракция	Средняя

Рисунок 9.

литоэкстракции и применению анальгетиков и спазмолитиков. При псевдокистах прибегают к дренированию либо к резекции ПЖ. При билиарном панкреатите основное значение имеет терапия патологии билиарного тракта, хирургическое лечение желчнокаменной болезни, применение спазмолитиков и панкреатических ферментов. При ХП с болью без признаков обструкции, крупных кист, явной билиарной патологии эффективным является нейролизис чревного сплетения, **использование адекватных доз панкреатических ферментов**, спазмолитиков. За последние годы появились новые альтернативные методики купирования боли, которые только начинают внедряться в экономически развитых странах: импульсная радиочастотная терапия с целью направленной нейродеструкции в области чревного сплетения, противовоспалительная лучевая терапия.

Купирование абдоминального болевого синдрома при ХП

В зависимости от выраженности болевого синдрома при ХП можно выделить четыре уровня возможных анальгетических воздействий (рис. 10). Согласно рекомендациям ВОЗ купирование болевого синдрома при хроническом панкреатите должно проводиться поэтапно согласно следующей схеме. Отсутствие эффекта на одном этапе диктует необходимость перехода на следующий, при этом рекомендации предыдущего остаются в силе. Лечение включает соблюдение режима и диетические рекомендации, назначение ферментных препаратов. Эффективной является комбинация с антисекреторными препаратами (предпочтительно блокаторы протонного насоса). Добавление антисекреторных препаратов способствует повышению pH в просвете двенадцатиперстной кишки, что не только повышает эффективность вводимых дигестивов, но и снижает стимулированную эндогенную секрецию ПЖ. До сих пор применение анальгетиков остается одним из важнейших методов купирования боли у больных ХП. При отечно-интерстициальной стадии панкреатита, т.е. при обострении ХП, анальгетики вводятся парентерально, начиная с парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств. Для повышения эффективности обезболивающей терапии дополнительно включают в схему психотропные препараты (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы), оказывающие как прямое анальгезирующее, так и потенцирующее действие в отношении ненаркотических анальгетиков. При их неэффективности могут быть применены наркотические анальгетики. Неэффективность вышеуказанных мероприятий служит показанием к хирургическому лечению.

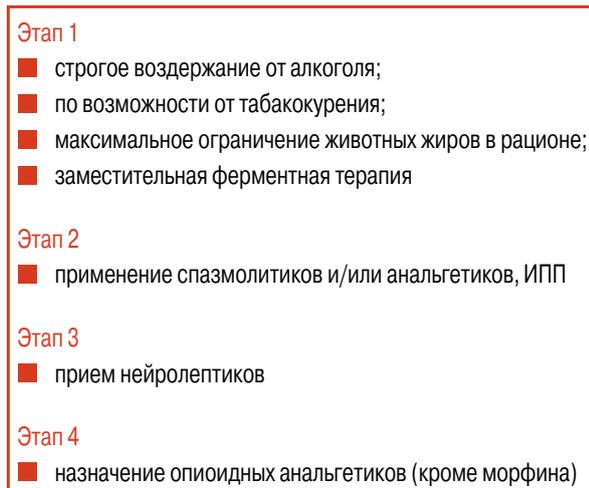


Рисунок 10.

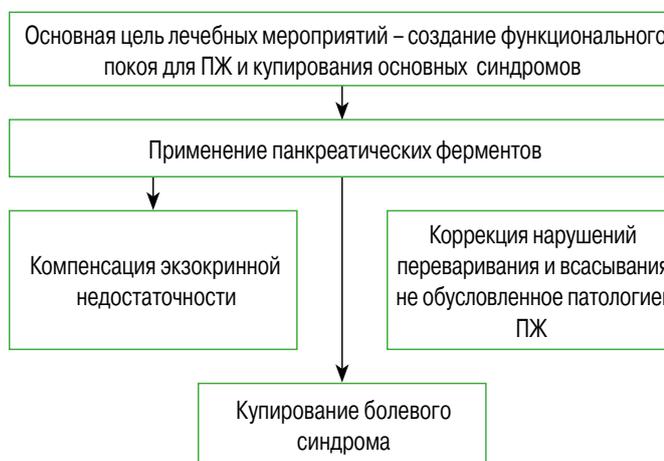


Рисунок 11.

Роль панкреатических ферментов в терапии ХП

В случае развития внешнесекреторной панкреатической недостаточности, например, при развитии фиброза или липоматоза органа, в просвете двенадцатиперстной кишки развивается недостаток панкреатических ферментов (рис. 11). Вследствие ферментативного дефицита слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки по механизму отрицательной обратной связи усиливает выработку холецистокинина-панкреозимина (ХЦК-ПЗ), который, стимулируя панкреатическую секрецию, усугубляет процессы воспаления и аутолиза, повышает уровень внутрипротоковой гипертензии. **Многочисленными исследованиями доказано, что при приеме панкреатических ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки по механизму «отрицательной обратной связи» происходит инактивация холецистокинин-рилизинг-фактора с последующим снижением экспрессии ХЦК-ПЗ.** Создание относительного функционального покоя органу благоприятно отражается на состоянии ПЖ не только при собственно воспалительном процессе, но и при многочисленных сопутствующих ХП изменениях: ишемии, вовлечении в процесс окончаний нервных волокон, фибротических изменениях в паренхиме.

Панкреатические ферменты в купировании боли

Эффективность препаратов панкреатина объясняется тем фактом, что трипсин, входящий в состав панкреатина, оказывает ингибирующее действие на панкреатическую секрецию. **Механизм действия заключается в инактивации холецистокинин-релизинг-фактора с последующим снижением экспрессии холецистокинина, являющегося одним из основных стимуляторов секреции ПЖ (рис. 12).** Для блокады панкреатической секреции содержание трипсина в просвете ДПК должно составлять 150–300 мг в течение 1 ч. В конце 1970-х гг. был описан механизм обратной связи блокирования панкреатической секреции панкреатином у человека [4], а спустя 10-летие несколько независимых групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов ПЖ. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями холецистокинина в плазме крови и, следовательно, к появлению или усугублению болевого абдоминального синдрома. **Таким образом, открытие механизма отрицательной обратной связи позволило G. Isakson и I. Ihse еще в начале 1980-х гг. обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи.**

Преимущества таблетированных форм панкреатина

Огромное значение в современной панкреатологии придается обсуждению вопроса о том, какие препараты панкреатина – капсулированные или таблетированные – наиболее эффективны в лечении болевой формы ХП (рис. 13). Большинство панкреатологов придерживается точки зрения, что таблетированные препараты панкреатина с высокой ферментной активностью лучше подходят в этом случае. Это мнение базируется на результатах проведения 5 больших плацебо-контролируемых исследований, в которых было изучено клиническое влияние на болевую форму ХП капсулированных и таблетированных ферментных препаратов. В целом в двух контролируемых исследованиях, в которых изучалось влияние на выраженность абдоминальной боли таблетированных препаратов панкреатина, было показано, что на фоне лечения подобными препаратами боли или исчезали, или существенно уменьшались. В трех других контролируемых исследованиях продемонстрировано отсутствие достоверного влияния на выраженность боли капсулированных микрогранулированных препаратов панкреатина.



Рисунок 12.

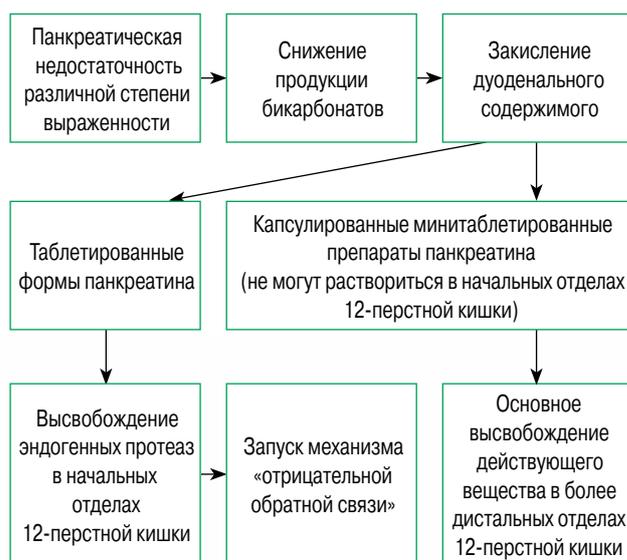


Рисунок 13.

Мезим® Форте 10 000 и Мезим® 20 000

Из арсенала ЛС, используемых для терапии ХП с болевым синдромом и умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ, в первую очередь необходимо назвать Мезим® Форте 10 000 и Мезим® 20 000 (рис. 14). Доза препарата Мезим® определяется индивидуально, в зависимости от характера заболевания, степени нарушения пищеварения, объема принимаемой пищи, диеты, которой придерживается пациент. Для купирования абдоминальной боли у больных ХП Мезим® Форте 10 000 следует назначать по 1–2 таб. во время каждого основного приема пищи. При выраженном болевом синдроме проводится коррекция дозы, т.к. увеличение концентрации вводимых *per os* в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению желаемого результата.

емого клинического эффекта. Целесообразно при увеличении дозировки использовать Мезим® 20 000, т.к. снижение количества таблеток повышает комплаентность и является экономически выгодным. Критерий прекращения лечения Мезим® 10 000/ Мезим® 20 000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10–14-му дню от начала лечения. **В дальнейшем возможен прием препарата в режиме on demand (по требованию).** При сочетании у больного ХП болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности постоянного приема высокодозированных форм Мезим® 20 000.

Пангрол® 10 000 и Пангрол® 25 000

В настоящее время появились новые препараты, произведенные **по революционной технологии «Eurand Minitabs® Technology» – Пангрол® 10 000 и Пангрол® 25 000**, представляющие собой капсулы с мини-таблетками (рис. 15). Оболочка не растворяется под действием желудочного сока, освобождение ферментов происходит только в слабощелочной среде тонкого кишечника. За счет более полного высвобождения липазы (до 95%) и ее пролонгированного действия в кишечнике, а также равномерности перемешивания и оптимальной активации ферментов достигается высокая эффективность терапии препаратом Пангрол®. Немаловажно отсутствие разницы между мини-таблетками и минимикросферами в отношении гастроинтестинального транзита и влияния на клиническую симптоматику ХП.

Различные формы панкреатина в терапии ХП

Терапия ХП должна проводиться дифференцированно, в зависимости от ведущего клинического синдрома и стадии заболевания. Заместительная терапия экзокринной панкреатической недостаточности в исходе ХП проводится при наличии стеатореи более 15 г жира в сутки, прогрессирующей потере массы тела и диспепсических нарушениях. Разовая доза ферментов должна содержать не менее 20 000–40 000 Ед. липазы. **Предпочтение отдается препаратам, максимально эффективно корригирующим нарушение процессов пищеварения (Пангрол®) (рис. 16).**

В случае преобладания абдоминального болевого синдрома для купирования симптомов заболевания целесообразнее прием таблетиро-

Клинический вариант ХП	Доза	Длительность приема
С изолированным болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: 1 таб. МЕЗИМ ФОРТЕ® 10 000 3 раза в день При выраженной боли: МЕЗИМ® 20 000 3 раза в день (наряду с приемом спазмолитиков либо анальгетиков)	До купирования боли (в среднем 10–14 дней), затем – по требованию
С болевым синдромом и внешнесекреторной недостаточностью	В среднем по 1 таб. МЕЗИМ® 20 000 на каждый прием пищи	От 10 дней до 1 месяца, затем – по требованию

Рисунок 14.

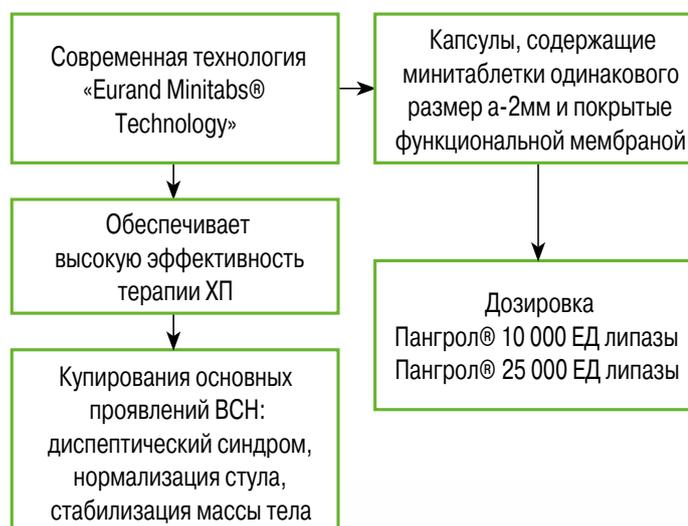


Рисунок 15.



Рисунок 16.

рованных форм панкреатина (Мезим® Форте 10 000 и Мезим® 20 000). Различные дозировки препаратов Пангрол® и Мезим® позволяют подобрать наиболее адекватную дозу и добиться быстрого купирования клинической симптоматики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. ■

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №10, 2013 г., стр. 81–88.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Пангрол® 25 000

PK-ЛС-5N°020237 от 10.12.2013

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «10» 12 2013 г.
№1036

Торговое название

Пангрол® 25 000

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсулы, содержащие мини-таблетки,
покрытые кишечнорастворимой обо-
лочкой 25 000 ЕД

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество: панкреатина (по-
рошка поджелудочной железы) 356,1¹
(245,6–446,6) мг (липазы: 25 000 ЕД, ами-
лазы: не менее чем 22 500 ЕД, протеазы:
не менее чем 1 250 ЕД)

вспомогательные вещества:

состав ядра:

натрия кроскармеллоза, целлюлоза
микрористаллическая, масло касто-
ровое гидрогенизированное, крем-
ния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат,

состав оболочки мини-таблеток:

сополимера метакриловая кислота
и этилакрилат (1:1) 30%-я дисперсия,
тальк, триэтилцитрат, симетикона
30%-я эмульсия (сухая)

состав капсулы:

железа оксид красный (Е 172), железа
оксид желтый (Е 172), индигокармин
(Е 132), хинолиновый желтый (Е 104),
титана диоксид (Е 171), желатин

¹ – Соответствует заявленному содержа-
нию минимум 25 000 ЕФ единиц липоли-
тической активности, включая 30% избы-
ток для стабильности

Описание

Твердые желатиновые капсулы разме-
ром 0, с непрозрачным корпусом свет-
ло-оранжевого цвета и непрозрачной
крышечкой желтовато-зеленого цвета.
Содержимое капсул – гомогенные бле-
стящие мини-таблетки светло-коричне-
вого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, способствующие пищева-
рению (включая ферментные препараты).
Пищеварительные ферментные препа-
раты. Панкреатин.

Код АТХ А09АА02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Порошок из поджелудочных желез не
усваивается в желудочно-кишечном
тракте, а выводится с калом, большая
часть его разрушается или денатуриру-
ется желудочным соком или бактери-
ально.

Биодоступность

Мини-таблетки высвобождаются в же-
лудке из саморастворимых капсул и
равномерно распределяются в пищевой
массе. Кишечнорастворимая оболочка
мини-таблеток защищает чувствитель-
ные к кислоте ферменты от деактивации
желудочным соком во время прохожде-
ния через желудок. Ферменты начина-
ют высвобождаться после достижения
нейтральной или слабоосновной среды
тонкого кишечника и после растворе-
ния покрытия. Поскольку порошок из
поджелудочных желез не всасывается,
привести данные о его фармакокине-
тике и биодоступности невозможно.

Эффективность порошка из поджелу-
дочных желез определяется по степени
и скорости, с которой ферменты высво-
бождаются из лекарственной формы и,
таким образом, соответствует фарма-
цевтической доступности.

Фармакодинамика

Пангрол® 25 000 содержит панкреатин –
порошок из поджелудочных желез сви-
ней, в котором наряду с выделяемыми
панкреатическими ферментами липазой,
альфа-амилазой, трипсином и химотрип-
сином содержатся также другие фермен-
ты. Панкреатин также содержит другие
сопутствующие вещества, не обладаю-
щие ферментативной активностью.

Пищеварительная эффективность опре-
деляется по активности ферментов, а
также по галенической форме. Решаю-
щими являются ферментативная актив-
ность липазы и содержание трипсина,
тогда как амилалитическая активность
имеет значение только для лечения
кистозного фиброза, поскольку расще-
пление содержащихся в пище полисахар-
идов не затрагивается даже при хрони-
ческом панкреатите.

Панкреатическая липаза расщепляет
жирные кислоты молекулы триацилгли-
цирида в положениях 1 и 3. Таким об-
разом образуются свободные жирные
кислоты, и 2-моноглицериды быстро ус-
ваиваются преимущественно в верхнем
отделе тонкого кишечника при помощи
желчных кислот. Панкреатическая липа-
за животных, подобно липазе человека,
легко разлагается кислотой, это означа-
ет, что липолитическая активность необ-
ратимо инактивируется при рН ниже 4.

Трипсин активируется из трипсиноге-
на автокаталитически или энтерокиназой
тонкого кишечника, и вызывает активаци-
ю других протеолитических фермен-
тов. Как и эндопептидаза, он расщепляет
пептидные связи, в которые вовлечены
лизин и аргинин и, таким образом, обе-
спечивает протеолиз в аминокислотах и
небольших пептидах наряду с другими
ферментами за счет расщепления пеп-
тидных связей. На основании недавно
проведенных исследований, для трип-
сина предполагается ингибирование по
типу обратной связи стимулированной
секреции поджелудочной железы актив-
ным трипсином в верхнем отделе тонко-
го кишечника. Болеутоляющее действие
препаратов поджелудочной железы,
описанное в некоторых исследованиях,
приписывается этому эффекту.

Альфа-амилаза, как и эндо-амилаза,
очень быстро расщепляет содержащие
глюкозу полисахариды, поэтому ее ак-
тивности обычно достаточно, даже при
существенном ухудшении секреторной
активности поджелудочной железы,
связанном с болезнью.

Показания к применению

Пищеварительные расстройства, ко-
торые сопровождаются нарушением
пищеварения или вызваны отсутстви-
ем, или недостаточным образованием,
высвобождением или дуоденальным
действием ферментов поджелудочной
железы. Это может быть связано, напри-
мер, со следующими заболеваниями:

- хронический панкреатит любого происхождения (вызванный
алкоголем, травматический, ау-
тоиммунный, наследственный,
идиопатический, вызванный ле-
карственными средствами, тропи-
ческим кальцинозом)
- кистозный фиброз
- сужение протока поджелудочной
железы, например, в результате

образования опухолей или камней в желчном пузыре

- тотальная или частичная резекция поджелудочной железы и панкреатодуоденэктомия
- рак поджелудочной железы
- состояние после полной или частичной резекции желудка (гастроэнтеростома по Бильрот-II)
- синдром Швахмана
- латентный панкреатит
- другие заболевания, связанные с панкреатической недостаточностью

Способ применения и дозы

Целью лечения препаратом Пангрол® 25 000 является достижение или поддержание нормальной массы тела и нормализация частоты дефекаций или консистенции кала. Поэтому дозировка зависит от тяжести дефицита ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке и пищеварительной доступности используемого препарата. Обычно рекомендуемой дозой является доза липазы 20 000–40 000 Ph. Eur. единиц на прием пищи.

Поэтому, если не назначено иное, доза составляет **1 капсулу Пангрولا® 25 000 на прием пищи** (эквивалентно 25 000 Ph. Eur. единиц липазы на прием пищи). Требуемая доза может быть выше указанной. Увеличение дозы следует выполнять только после консультации с врачом и в целях улучшения симптомов (например, при стеаторее, боли в желудке).

Не следует превышать ежедневную дозу ферментов 15 000–20 000 единиц липазы на килограмм массы тела.

Пангрол® 25 000 следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, в середине приема пищи.

Длительность использования Пангрولا® 25 000 зависит от протекания заболевания и определяется врачом.

Побочные эффекты

Очень редко: <1/10 000

- диспепсические нарушения: диарея, дискомфорт и боли в животе, тошнота, рвота
- аллергические реакции немедленного типа (такие как кожная сыпь, крапивница, зуд, чихание, слезотечение и бронхоспазм).

Неизвестно: невозможно оценить на основании доступных данных

У пациентов с кистозным фиброзом, особенно при приеме высоких доз порошка из поджелудочных желез, возможно усиленное выведение мочевой кислоты с мочой. Поэтому у таких пациентов необходимо проверять выведение мочевой кислоты с мочой, чтобы избежать образования мочекаменных камней.

Противопоказания

- гиперчувствительность к панкреатину свиного происхождения или на любое вспомогательное вещество препарата Пангрол® 25 000
- острый панкреатит и острые приступы хронического панкреатита в разгаре заболевания. **Однако в фазе спада заболевания во время расширения диеты целесообразен периодический прием препарата, если признаки ухудшения функции поджелудочной железы остаются или являются стойкими**
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При приеме готовых лекарственных средств, содержащих порошок из поджелудочных желез, возможно уменьшение всасывания фолиевой кислоты, поэтому может потребоваться дополнительный прием фолиевой кислоты.

При сопутствующем приеме с препаратом Пангрол® 25 000 может снизиться действие акарбозы и миглитола – противодиабетических средств для приема внутрь.

Особые указания

У пациентов с муковисцидозом, принимающих высокие дозы панкреатина, описаны стриктуры илеоцекального угла и толстого кишечника (фиброзирующая колонопатия). Для предотвращения любых необычных симптомов или изменений в абдоминальной области необходим медицинский контроль для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно пациентам, которые принимают препарат в дозе более чем 10 000 ЕД липазы на кг массы тела в сутки.

Пангрол® 25 000 содержит активные ферменты, которые при высвобождении в ротовой полости, например, при разжевывании, могут привести к повреждению слизистой оболочки рта (изъязвлениям). Поэтому при приеме следите за тем, чтобы проглатывать Пангрол® 25 000 целиком.

Беременность и период лактации

Пангрол® 25 000 можно принимать во время беременности и кормления грудью после надлежащей оценки соотношения пользы и риска лечащим врачом.

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

Специальные меры предосторожности не требуются.

Передозировка

К настоящему времени симптомы передозировки и интоксикации неизвестны. *Симптомы:* дозы намного превышающие терапевтические могут вызвать гиперурикозурию и гиперурикемию.

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

Форма выпуска и упаковка

По 20, 50 капсул помещают в полипропиленовый флакон с полиэтиленовой крышкой, содержащей осушитель – полипропиленовые капсулы с силикагелем. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C! Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

В запечатанных упаковках: 2 года
Период применения после вскрытия флакона не более 6 месяцев.
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Владелец регистрационного удостоверения

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А., Люксембург

Производитель

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп)
Глиникер Берг 125
12489 Берлин

Организация-упаковщик

Адванс Фарма ГмбХ, Германия
EURAND MINITAB* – зарегистрированный товарный знак фирмы EURAND Microencapsulation S.A.

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

Представительство Берлин-Хеми АГ в Республике Казахстан
Тел.: +7 (727) 244-61-83,
244-61-84, 244-61-85
Факс: +7 (727) 244-61-80
Эл. почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Факторы риска формирования желчных камней при билиарном сладже у детей



С.И. Мандров¹ – д.м.н., Л.А. Жданова¹ – д.м.н., И.С. Виноградова² – к.м.н.

¹ Кафедра поликлинической педиатрии с курсом здорового ребенка и общего ухода за детьми, ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Иваново

² БУЗ «Центр восстановительной медицины и реабилитации», г. Иваново

Рассматривается возможность прогнозирования формирования желчных камней при билиарном сладже (БС) у детей. В процессе наблюдения за детьми, имеющими БС в желчном пузыре, установлено, что у 39,7% сладж исчезал, у 44,4% он сохранялся, у 15,9% произошла трансформация в холелитиаз. В развитии желчных камней возможна роль некоторых факторов: нарушения питания, ожирение, высокая тревожность, аномалии развития желчного пузыря, нарушения микробиотенноза кишечника и др.

Ключевые слова: билиарный сладж, факторы риска, желчные камни, прогнозирование.

S.I. Mandrov, L.A. Zhdanova, I.S. Vinogradova

Risk factors of formation of gallstones with biliary sludge in children

Consideration is being given to predicting the formation of gallstones in biliary sludge (BS) in children. In monitoring children with RBCS in the gall bladder, found that 39,7% percent of the sludge, 44,4% had it remained, at 15,9% took place transformation in cholelithiasis. In the development of gallstones is possible role of certain factors: eating disorders, obesity, high anxiety, abnormal development of the gall bladder, a violation mikrobiotenoza bowel etc.

Keywords: biliary sludge, risk factors, gallstones, forecasting.

Проблема желчнокаменной болезни в настоящее время приобрела не только медицинское, но и социальное значение. По данным эпидемиологических исследований, частота ЖКБ в развитых странах составляет 10–15% среди взрослого населения [7, 9, 12, 24, 25]. Отмечается устойчивая тенденция к ее росту среди лиц молодого возраста и детей. Не случайно ЖКБ занимает ведущее место в структуре наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения у детей и перестала быть казуистикой [8, 19].

Для педиатров наибольшее значение имеет начальная стадия заболевания, или билиарный сладж (БС), который на III съезде гастроэнтерологов России отнесен к первой – начальной стадии желчнокаменной болезни (ЖКБ). Выделены три основных варианта БС, имеющих четко очерченную эхографическую картину [6, 11]:

1. Микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точеч-

ных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела.

2. Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков, смещаемых и не дающих акустической тени, или, в редких случаях, с эффектом ослабления звука со сгустком.

3. Сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

В педиатрии БС уделяется недостаточное внимание, хотя обратимость его спонтанно или под влиянием проводимой терапии представляет особый интерес. Своевременное выявление детей, имеющих факторы риска по ЖКБ, позволит прогнозировать, диагностировать заболевание на предкаменной стадии, проводить лечебно-профилактические мероприятия и предотвратить переход процесса в стадию формирования желчных камней.

Цель исследования: выявить наиболее значимые факторы риска формирования желчных камней при БС у детей.

Материал и методы

Проведено обследование 93 детей в возрасте от 11 до 17 лет с начальной стадией ЖКБ. Группу сравнения составили 60 детей с дисфункцией билиарного тракта.

Диагностика начальной стадии ЖКБ осуществлялась на основании клиничко-инструментальных и лабораторных методов исследования, включающих выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Общее клиническое обследование включало тщательное изучение генеалогического, биологического и социально-средового анамнезов. Уровень тревожности определялся с помощью психологического опросника Ч.Д. Спилбергера.

Количественное определение короткоцепочечных летучих жир-

Таблица 1. Распределение детей в зависимости от формы БС и пола

Форма БС	Пол				Всего	
	мальчики		девочки		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Эхонеоднородная желчь со сгустками (ЭЖС)	16	44,44	23	40,35	39	41,94
Взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ)	17	47,22	16	28,67	33	35,48
Замаскообразная желчь (ЗЖ)	3	8,33	18	31,58	21	22,58
Всего	36	100	57	100	93	100

ных кислот: уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), изовалериановой (iС5) в слюне проводили на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором с использованием аналитических стандартов [1]. Кроме абсолютных значений ЛЖК, высчитывался анаэробный индекс – отношение суммы концентрации С3, С4 и iС5 к концентрации С2 [4].

Оценку интенсивности реакций ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА) в слюне проводили с использованием метода индуцированной хемилюминесценции на приборе «БХЛ-07». Определялись показатели, обладающие наибольшей информативностью:

I_{\max} (мВ) – максимальная интенсивность, отражающая потенциальную способность слюны к ПОЛ;

S (мВхс) – светосумма (содержание радикалов RO_2 , соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления);

tg2 (мВхс) – параметр, характеризующий активацию антиоксидантной системы, со знаком минус.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием прикладных статистических пакетов Statistica.6 и статистических функций программы Microsoft Office Excel 2007. С помощью анализа Вальда была разработана формализованная таблица для комплексной оценки прогнозирования перехода начальной стадии ЖКБ в стадию желчных камней.

Результаты и обсуждение

Установлено (табл. 1), что наиболее часто БС встречался в форме эхонеоднородной желчи с нали-

чием сгустков и взвеси гиперэхогенных частиц (ВГЧ), значительно реже – в форме замаскообразной желчи (ЗЖ). Среди обследованных детей преобладали девочки, что согласуется с данными литературы о более частом выявлении ЖКБ у лиц женского пола [5, 13]. Микролитиаз и эхонеоднородная желчь чаще преобладали у мальчиков по сравнению с девочками. Замаскообразная желчь, напротив, в 4 раза чаще встречалась у лиц женского пола по сравнению с больными мужского пола. Это обстоятельство необходимо принять во внимание учитывая, что среди больных с холелитиазом преобладают женщины.

Единой причины, способствующей образованию различных форм БС, а также появления в одних случаях единичного, а в других – множественных конкрементов, нет

Различные аномалии желчевыделительной системы приводят к развитию застоя желчи в желчном пузыре и внутрипеченочных желчных ходах, что может быть одним из механизмов камнеобразования. Нами установлено, что нарушения структуры желчевыделительной системы чаще встречались у детей с БС в форме микролитов и замаскообразной желчи.

Особое внимание уделяется тому, что при ЖКБ отмечается полиорганность поражений. Это обусловлено тесной анатомо-функциональной связью билиарной системы в первую очередь с поджелудочной железой. Прохождение микролитов по желчным протокам может приводить к дисфункции сфинктера Одди, вплоть до развития воспалительно-склеротических

изменений. Вследствие этого возникают различные по степени выраженности и характеру реакции со стороны поджелудочной железы [8]. В ходе обследования установлено, что структурные изменения паренхимы поджелудочной железы чаще (57%) отмечались у детей с БС в форме замаскообразной желчи по сравнению с детьми с БС в форме микролитов и эхонеоднородной желчи (39 и 17% соответственно).

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) у детей относится к группе мультифакториальных заболеваний. Она возникает у лиц с соответствующим генотипом при обязательном провоцирующем действии внешней среды [15]. Нами установлено, что у детей с начальной формой ЖКБ наследственно-семейная предрасположенность к заболеваниям гепатобилиарной системы встречалась в два раза чаще, чем у детей группы сравнения (табл. 2).

Угроза прерывания беременности регистрировалась в два раза чаще у матерей в группе детей с ЖКБ по сравнению с детьми группы сравнения. При этом наиболее часто отмечались хроническая внутриутробная гипоксия плода и проявления гестоза.

В неонатальном периоде количество детей, имеющих перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, в группе с ЖКБ было в два раза выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Немаловажное значение в развитии ЖКБ имеет характер питания. Дети с ЖКБ находились на естественном вскармливании непродолжительное время. Раннее смешанное, тем более искусствен-

Таблица 2. Медико-биологический анамнез у детей с ЖКБ

Фактор	Дети с ЖКБ (n=93)		Группа сравнения (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
1. Возраст матери				
До 20 лет	16	17,20	8	13,33
20–35 лет	74	79,57	50	83,33
Старше 35 лет	3	3,23	2	3,33
2. Возраст отца				
До 35 лет	88	94,62	58	69,67
Старше 35 лет	5	5,38	2	3,33
3. Генеалогический анамнез отягощен по заболеваниям:				
ЖКТ	64	68,82	33	55,00
Гепатобилиарной зоны	39	41,94	16	26,67*
в том числе ЖКБ	21	22,58	7	11,67*
Сердечно-сосудистой системы	38	40,86	17	28,33
Эндокринной системы	30	32,25	12	20,00
Почек и мочевыводящих путей	15	16,12	2	3,33**
4. Течение настоящей беременности:				
Физиологическое	40	43,01	37	61,67*
Патологическое	53	56,98	23	37,09*
в том числе гестозы	30	32,26	14	23,33
угроза прерывания	20	21,50	10	16,67
анемия беременных	17	18,28	7	11,67
5. Течение родов				
Физиологическое	65	69,89	48	80,00
Патологическое	28	30,11	12	20,00
в том числе слабость родовой деятельности	13	13,98	5	8,33*
преждевременные	8	8,60	4	6,67
оперативные	7	7,52	2	3,33
6. Хроническая внутриутробная гипоксия плода	31	33,33	14	23,33*
7. Наличие ЗВУР	26	27,96	10	16,67
8. Течение периода новорожденности				
Физиологическое	45	48,37	32	53,33
Патологическое	48	51,61	28	46,67
в том числе перинатальное поражение ЦНС	26	27,96	8	13,33
9. Вскармливание на первом году жизни				
Естественное	35	37,3	28	46,67
Искусственное	40	43,01	35	33,33
Смешанное	18	19,35	12	20,00
10. Наличие аллергических заболеваний	23	24,73	9	15,00
11. Перенесенные кишечные инфекции	26	27,96	14	23,33
12. Частые ОРЗ	30	32,26	11	18,33*

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *при $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

ное вскармливание, отмечаемое у большинства детей с холелитиазом, может способствовать нарушению липидного обмена, создавая предпосылки для камнеобразования в желчном пузыре и желчных протоках.

Аллергические состояния в виде пищевой, лекарственной аллергии, атопического дерматита в два раза чаще регистрировались в группе детей с ЖКБ.

У детей с ЖКБ отмечалось более выраженное снижение резистентности, проявляющееся частыми острыми респираторными заболеваниями и кишечными инфекциями.

При анализе особенностей социально-средового анамнеза выявлено (табл. 3), что у половины детей с ЖКБ отмечались количе-

ственно-качественные нарушения питания: большие перерывы между приемами пищи; сухоедение; преобладание жирной, жареной пищи; злоупотребление острыми блюдами; употребление газированных напитков, недостаточное количество овощей и фруктов. Образованию желчных камней способствует употребление блюд с низким содержанием клетчатки. Это увеличивает время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту, повышает в желчи концентрацию вторичных желчных кислот, что делает желчь более литогенной.

Низкая двигательная активность, обусловленная информационной и аудиовизуальной перегруженностью, чаще ($p < 0,05$) отмечалась у детей с ЖКБ, чем в

группе сравнения. При значительной гиподинамии происходит подавление синтеза желчных кислот, нарушение их конъюгации и энтерогепатической циркуляции, изменение секреции холестерина и фосфолипидов, снижение коллоидной устойчивости желчи. Это приводит к повышению литогенных свойств желчи и, следовательно, к риску развития камнеобразования [8].

У 22% детей с начальной формой ЖКБ отмечаются обменные нарушения в виде алиментарно-конституционального ожирения. У больных с ожирением в результате повышенной секреции холестерина увеличивается литогенность желчи, что может приводить к формированию желчных камней [10, 14, 21].

Таблица 3. Социально-средовой анамнез у детей с ЖКБ

Фактор	Дети с ЖКБ (n=93)		Группа сравнения (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
1. Состав семьи				
Полная	65	69,89	43	71,66
Неполная	28	30,11	17	28,33
2. Микроклимат в семье				
Благоприятный	76	81,72	51	85,00
Неблагоприятный	17	18,28	9	15,00
3. Стрессовые ситуации				
4. Неполноценное питание	51	54,84	25	41,67*
в том числе всухомятку	40	43,01	18	30*
5. Нарушение режима питания				
6. Злоупотребление жирной, жареной пищей	42	45,16	22	36,67
7. Низкая двигательная активность				
	54	58,06	28	46,67*

*Достоверность различий показателей между группами при $p < 0,05$.

Таблица 4. Личностная и ситуативная тревожность у детей с ЖКБ, баллы ($M \pm m$)

Группы	Форма тревожности	
	личностная	ситуативная
1. Группа сравнения (n=31)	40,60±1,82	34,03±1,49
2. Дети с БС в форме ВГЧ (n=20)	42,50±1,65	36,00±1,86
3. Дети с БС в форме ЭЖС (n=23)	44,09±1,92	41,09±2,05*
4. Дети с БС в форме ЗЖ (n=15)	55,00±2,41***	41,60±2,73**
5. Дети с ЖКБ (n=58)	45,31±1,31**	39,36±1,28

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,001$): * между группами 2 и 3; ** между группами 2 и 4; # между группами 3 и 4; ## между группами 1 и 5.

Немаловажное значение в возникновении ЖКБ, как, впрочем, и других заболеваний органов пищеварения, придается особенностям эмоционально-волевого комплекса. В результате проведенного исследования (табл. 4) установлено, что у детей с ЖКБ выраженность личностной тревожности как устойчивой характеристики к различным угрожающим ситуациям была повышена ($p < 0,001$) по сравнению с таковой у детей группы сравнения. Максимальное повышение личностной тревожности отмечено у детей с БС в форме замазкообразной желчи.

Ситуативная тревожность, как состояние, характеризующееся субъективно переживаемыми эмоциями, у детей с ЖКБ была выше, чем у детей группы сравнения. Неразрешимые конфликты (не-

специфический стресс) вследствие нереализованных подавленных отрицательных эмоций, чувства тревоги, страха или, напротив, гнева с элементами агрессии могут способствовать не только развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта, но и стать пусковым механизмом их обострения, в том числе и ЖКБ.

В настоящее время повышенная антигенная перегрузка приводит к срыву защитных механизмов, нарушая микробиоценоз кишечника в виде дефицита бифидобактерий и наличия повышенного содержания условно-патогенных микроорганизмов [2, 3, 18, 22, 23].

Баланс и динамика образования летучих жирных кислот (ЛЖК) существенно меняются при патологических процессах, которые в той или иной степени затрагивают ки-

шечную микрофлору. У детей при всех формах БС по сравнению с группой сравнения выявлено значительное повышение содержания в слюне уксусной кислоты (табл. 5). У детей с эхонеоднородной желчью со сгустками обнаружено увеличение общего уровня ЛЖК. Учитывая полученные данные, можно предположить, что воспаление в желчном пузыре у детей сопровождается микробиологическими нарушениями в желудочно-кишечном тракте, поскольку высокие уровни ЛЖК являются отражением его гиперколонизации условно-патогенной микрофлорой.

Снижение концентрации пропионовой кислоты у детей с БС в форме взвеси гиперэхогенных частиц и замазкообразной желчи отражает угнетение бактерий рода *Propionibacterium*, которые входят

Таблица 5. Концентрации ЛЖК в слюне у детей с различными формами БС и группы сравнения

Показатели	Группы детей с БС			Группа сравнения (n=14)	Достоверность различий
	эхонеоднородная желчь со сгустками (n=23)	взвесь гиперэхогенных частиц (n=14)	замазкообразная желчь (n=12)		
Номер группы	1	2	3	4	
Уксусная кислота (С2) (ммоль/л)	0,047±0,008	0,039±0,001	0,039±0,010	0,025±0,007	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,01$ $P_{3-4} < 0,01$
Пропионовая кислота (С3) (ммоль/л)	0,017±0,004	0,005±0,001	0,006±0,001	0,012±0,003	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,01$ $P_{3-4} < 0,001$
Масляная кислота (С4) (ммоль/л)	0,0020±0,0006	0,0018±0,0007	0,0009±0,0001	0,0038±0,0010	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,01$
Изовалериановая кислота (iC5) (ммоль/л)	0,00011±0,00003	0,00005±0,00001	0,00009±0,00010	0,00037±0,00010	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Общий уровень ЛЖК (ммоль/л)	0,063±0,003	0,046±0,002	0,045±0,002	0,040±0,003	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$
Анаэробный индекс (АИ)	0,40±0,08	0,17±0,03	0,18±0,05	0,70±0,18	$P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$

Таблица 6. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слюны у детей с различными формами БС и группы сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Группы детей с БС			Группа сравнения	Достоверность различий
	эхонеоднородная желчь со сгустками (n=14)	взвесь гиперэхогенных частиц (n=13)	замаскообразная желчь (n=12)		
№ группы	1	2	3	4	
I_{max} мВ	56,9±5,5	56,7±5,4	70,4±6,9	62,3±5,2	$P_{1-3} < 0,01$ $P_{1-4} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{3-4} < 0,001$
S мВ×сек	277,5±36,3	302,0±29,2	365,4±31,5	424,0±23,0	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
tg2	-23,1±2,8	-23,8±2,6	-22,5±2,6	-22,5±2,5	

в состав нормальной микрофлоры кишечника. Снижение концентрации масляной кислоты у детей с БС отражает угнетение облигатных анаэробов: клостридий и фузобактерий. Значительное снижение содержания изовалериановой кислоты по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) указывает на снижение содержания облигатно-анаэробных бактероидов, которые входят в состав нормальной микрофлоры кишечника.

У детей при всех формах БС по сравнению с группой сравнения выявлено значительное снижение анаэробного индекса. Снижение анаэробного индекса у детей при начальной стадии ЖКБ свидетельствует о нарушении инфраструктуры микробиоценоза и угнетении популяций облигатно-анаэробных представителей нормальной микрофлоры и гиперколонизации желудочно-кишечного тракта факультативными анаэробами: *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus*.

Дисбаланс микроэкологии желудочно-кишечного тракта приводит к эндотоксиновой агрессии, которая способствует повреждению гепатоцитов, индуцирует образование продуктов перекисного окисления липидов. При этом относительно небольшой объем желчного пузыря в сочетании с окислением в нем желчи способствуют накоплению продуктов ПОЛ в пузырьной

желчи при остром или хроническом воспалении. Это, по мнению Ю.Х. Мараховского (2003), является интегративным и наиболее ранним местным фактором формирования желчных камней.

При изучении состояния перекисного окисления липидов установлено, что у детей с БС в форме замаскообразной желчи отмечается более высокое значение показателя максимальной амплитуды окисления слюны в отличие от группы сравнения (табл. 6), что свидетельствует о более высокой потенциальной способности компонентов слюны к окислению и накоплению свободных радикалов.

У детей с БС в форме взвеси гиперэхогенных частиц отмечается снижение площади светосуммы хемилюминесценции слюны в отличие от группы сравнения. Уменьшение светосуммы хемилюминесценции у детей с начальной стадией ЖКБ может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся окислительный стресс, сопровождающийся мобилизацией антиоксидантной системы [16, 17, 20]. У детей с БС в форме замаскообразной желчи отмечается значительное увеличение светосуммы хемилюминесценции по сравнению с детьми с БС в форме эхонеоднородной желчи со сгустками и взвеси гиперэхогенных частиц ($p < 0,001$), что может свиде-

тельствовать о снижении активности антиоксидантной защиты.

Особый интерес представляет исход БС в детском возрасте. При изучении катамнеза пациентов с БС в течение 2–6 лет нами установлено, что у 39,7% детей при повторном УЗИ осадок в желчном пузыре не определялся. У 15,9% детей БС со временем трансформировался в холелитиаз. Необходимо отметить, что длительное существование БС свидетельствовало о сохранении патологического процесса у этих детей и способствовало развитию осложнений в виде холецистита и «отключенного» ЖП, что явилось показанием к проведению холецистэктомии. В связи с этим была произведена переоценка факторов риска и выделены наиболее значимые для прогноза формирования желчных камней (табл. 7).

Для прогноза риска возникновения холелитиаза необходимо просуммировать ПК всех значимых факторов (признаков) и сумму сопоставить с порогом для принятия заключения о прогнозе: +13 – наибольшая вероятность риска формирования желчных камней (неблагоприятный прогноз); от -12 до +12 – средняя вероятность риска («группа внимания»); -13 – наименьшая вероятность риска (благоприятный прогноз).

Ошибка прогноза при использовании формализованной таблицы составляет 5%.

Таблица 7. Формализованная таблица для прогнозирования риска формирования желчных камней у детей

Признак	ПК	Информативность (КИ)
1. Отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям гепатобилиарной зоны:		
да	+2,0	0,5
нет	-1,0	
2. Отягощенная наследственность по ЖКБ:		
да	+1,8	0,5
нет	-0,6	
3. Задержка внутриутробного развития:		
да	+1,9	0,21
нет	-0,6	
4. Перинатальное поражение ЦНС:		
да	+2,6	0,69
нет	-0,8	
5. Аллергические заболевания:		
да	+2,2	0,39
нет	-0,7	
6. Частые ОРЗ:		
да	+1,4	0,19
нет	-0,8	
7. Гиподинамия:		
да	+1,9	0,25
нет	-0,9	
8. Аномалии развития ЖП:		
да	+3,3	1,35
нет	-1,3	
9. Гиперэхогенная ткань поджелудочной железы:		
да	+1,7	0,34
нет	-0,7	
10. Нарушения питания:		
да	+1,7	0,31
нет	1,0	
11. Ожирение:		
да	+1,9	0,38
нет	-0,7	
12. Высокая личностная тревожность:		
да	+1,5	0,31
нет	-0,4	
13. Максимальное значение хемилюминесценции слюны:		
≥67,50 мВ	+6,0	3,98
<57,04 мВ	-2,9	
14. Светосумма хемилюминесценции слюны (S):		
≥369,94 мВ×с	+5,1	6,1
339,90–369,94 мВ×с	+3,9	
<333,90 мВ×с	-6,7	
15. Общий уровень ЛЖК в слюне:		
≥0,044 ммоль/л	-1,0	0,32
<0,036 ммоль/л	+1,4	
16. Уксусная кислота в слюне:		
≥0,032 ммоль/л	-1,0	2,53
0,018–0,032 ммоль/л	-5,3	
<0,018 ммоль/л	+4,4	
17. Пропионовая кислота в слюне <0,008 ммоль/л	+2,2	1,15
18. Масляная кислота в слюне:		
≥0,0039 ммоль/л	-3,5	1,16
<0,0036 ммоль/л	+0,4	

Заключение

Своевременное выявление детей с угрозой возникновения ЖКБ с учетом комплексного влияния наследственных и внешнесредовых факторов является крайне

актуальной медицинской и социальной задачей. Мы полагаем, что использование прогностической таблицы позволит своевременно выявлять детей высокого риска формирования ЖКБ и проводить

им лечебно-профилактические мероприятия. ■

Список литературы см. на сайте <http://logospres.ru/zvrach>

Впервые опубликовано в журнале «Земский врач», №1–2 (29–30), 2016 г., стр. 36–42.

Медикаментозная коррекция гипераммонемических состояний при хронических диффузных заболеваниях печени



Г.Г. Бедельбаева, Ж.М. Нурмаханова, Б. Ердаш
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

В статье представлена оценка эффективности L-орнитин-L-аспартата (Ларнамин) при гипераммонемии у 77 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (цирроз печени, жировая дистрофия печени, хронический гепатит). У всех больных снизилось количество ферментов, указывающих на воспалительную активность, а также аспартат- и аланинаминотрансфераз и γ -глутаматных трансфераз. В то же время заметно улучшилась клиническая картина печеночной энцефалопатии и усталости. Наибольший терапевтический эффект отмечен у больных, обладающих хорошей переносимостью препарата и не употребляющих алкоголь. 87% врачей оценили эффективность препарата как очень хорошую или как хорошую.

Выводы: L-орнитин-L-аспартата (Ларнамин) является безопасным и эффективным средством, и рекомендуется в комплексном лечении хронических заболеваний печени, в том числе и при гипераммонемии.

Ключевые слова: гипераммонемия, хронические диффузные заболевания печени, лечение, L-орнитин-L-аспартата.

The assessment of efficiency of L-ornithine-L-aspartate is presented in article (Larnamin) at a hyperammonemia at 77 patients with chronic diffuse diseases of a liver (cirrhosis, a fatty dystrophy of a liver, chronic hepatitis). At all patients the amount of the enzymes indicating inflammatory activity, and also asparat- and alaninaminotranspherases and γ -glutamate transferases decreased. At the same time the clinical picture of hepatic encephalopathy and fatigue considerably improved. The greatest therapeutic effect is noted at the patients having good tolerance of drug and not taking alcohol. 87% of doctors estimated efficiency of drug as very good or as good.

Conclusions. L-ornithine-L-aspartate (Larnamin) is a safe and effective remedy, and it is recommended in complex treatment of chronic diseases of a liver including at a hyperammonemia.

Keywords: hyperammonemia, chronic diffusion diseases of a liver, treatment, L-ornithine-L-aspartate.

Основой лечения хронических болезней печени является устранение предполагаемых причин их возникновения, в том числе злоупотребление алкоголем и воздействие различных химикатов производственного и бытового назначения. Другими факторами, которые, как полагают, играют значительную роль в патогенезе хронических болезней печени, являются генетическая предрасположенность, хроническая инфекция различными вирусами гепатита, неполноценное питание, а также токсическое действие некоторых лекарственных препаратов [1].

Однако в большинстве случаев невозможно установить и устранить первопричину или первопричины хронического поражения печени. Развитие хронического заболевания печени сопровождается многочисленными осложнениями и в подавляющем большинстве случаев приводит к необходимости медикаментозного лечения.

Комплексная, метаболически индуцированная, обратимая церебральная дисфункция и структурные повреждения мозга – вот наиболее часто встречающиеся осложнения хронического заболевания печени. Степень тяжести этих

осложнений зависит от природы и степени расстройства функции печени.

Термин «печеночная энцефалопатия» используется применительно к полному клиническому спектру дисфункции и поражения головного мозга, которые обусловлены заболеванием печени. Гипераммонемия является важным патогенетическим фактором в отношении печеночной энцефалопатии и наряду с исключением преципитирующих условий составляет основу лечения печеночной энцефалопатии [2].

В развитии печеночной энцефа-

лопации принимают участие два основных механизма:

1) снижение детоксицирующей функции печени вследствие ее острого или хронического заболевания (обуславливает развитие «эндогенной» печеночной энцефалопатии);

2) формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг (обуславливает развитие портосистемной печеночной энцефалопатии).

Следует констатировать, что подавляющее большинство как медикаментозных, так и нелекарственных методов лечения печеночной энцефалопатии направлено именно на коррекцию метаболизма аммиака. Безусловно, в тех ситуациях, когда это возможно и целесообразно, должно проводиться этиотропное лечение. Так, прослеживается закономерная цепь взаимосвязанных событий: прекращение приема алкоголя – уменьшение бактериальной и эндотоксиновой транслокации + улучшение обезвреживающей функции печени – снижение поступления аммиака в головной мозг – уменьшение выраженности печеночной энцефалопатии. Ликвидация триггерного фактора, особенно в ургентной ситуации, также часто выступает в роли обязательного условия эффективного лечения: остановка желудочно-кишечного кровотечения – подавление роста аммониегенной микрофлоры – уменьшение всасывания аммиака – снижение его поступления в головной мозг – уменьшение выраженности печеночной энцефалопатии.

Недостатки популярной ранее низкобелковой диеты, направленной на те же самые процессы, изложены ранее, в связи с чем она теперь рекомендуется лишь отдельным пациентам с индивидуальной белковой intolerантностью. При этом очевидно, что воздействие на этиологический

или триггерный факторы, даже если они известны и устранимы, не всегда приводит к желаемому эффекту.

Следовательно, в подавляющем большинстве случаев требуется медикаментозная поддержка, усиливающая и закрепляющая эффект базисных лечебных мероприятий [3].

Невсасывающийся дисахарид лактулоза снижает внутрикишечный рН, препятствует размножению бактерий – аммониепродуцентов, всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамин-содержащих соединений в слизистой кишке. Дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки. Наступление этого эффекта отражает снижение рН толстой кишки <6,0.

К группе промежуточных метаболитов цикла мочевины относятся L-орнитин-L-аспартат, L-орнитин- α -кетоглутарат, L-орнитин-фенилацетат и L-аргинин-малат. В частности, L-орнитин-L-аспартат характеризуется взаимодополняющими механизмами действия:

1) в перипортальных гепатоцитах орнитин стимулирует активность орнитинкарбамоилфосфатсинтетазы I – первого фермента орнитинового цикла, следствием которого является детоксикация аммиака и синтез мочевины;

2) в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге аспартат стимулирует глутаминсинтетазу, что также ведет к связыванию избытка аммиака;

3) орнитин и аспартат включаются в качестве субстратов в орнитинный цикл.

На фоне лечения производными орнитина отмечается нормализация уровня аммиака и улучшение клинического течения печеночной энцефалопатии, в том числе по результатам психомоторных тестов. Так, в плацебо-контролируемом исследовании S. Stauch et al. продемонстрировано выраженное

снижение концентрации ионов аммония в плазме при 14-дневном приеме 18 г L-орнитин-L-аспартата [4]. G. Kircheis и соавт. отметили значимое улучшение когнитивных функций пациентов с печеночной энцефалопатией 0–2 стадии в результате введения 20 г L-орнитин-L-аспартата внутривенно, что сопровождалось снижением плазменной концентрации NH_4^+ [5]. Результаты исследования S. Abid et al. свидетельствуют о влиянии L-орнитин-L-аспартата на исход цирроза печени у больных с печеночной энцефалопатией 2-й стадии и выше, наряду с протромбиновым временем и сывороточным креатинином. Помимо этого, применение L-орнитин-L-аспартата достоверно уменьшало сроки госпитализации пациентов с циррозом ($93,6 \pm 25,7$ и $135,2 \pm 103,5$ ч. соответственно), $p=0,025$ [6]. C.I. Blanco Vela et al. отметили корреляцию снижения концентрации аммиака в плазме и спинномозговой жидкости с уменьшением выраженности печеночной энцефалопатии и улучшением качества жизни больных на фоне введения L-орнитин-L-аспартата [7].

Таким образом, L-орнитин-L-аспартат, с одной стороны, стимулирует замедленный у больных циррозом печени синтез мочевины, повышая тем самым способность организма к детоксикации, а с другой стороны – повышает способность к связыванию аммиака за счет синтеза глутамин-содержащих соединений в мускулатуре [8]. Кроме того, преобразование перорально принимаемого аспартата в аланин и оксалацетат ведет к увеличению концентрации этих веществ [9]. Это в свою очередь предотвращает снижение концентрации клеточного АТФ в пораженных гепатоцитах и снижает плазменную концентрацию трансаминаз и других печеночных энзимов [10].

Цель исследования: оценка эффективности L-орнитин-L-аспартата (Ларнамин) при гипераммониемии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Материал и методы исследования

Планирование, проведение и оценка результатов исследования осуществлялось на 77 пациентах, страдавших такими заболеваниями, как цирроз печени, жировая дистрофия печени, острый и хронический гепатит. Средний возраст пациентов составлял 53,5 года (возрастной диапазон от 18 до 87 лет). Большинство пациентов составляли мужчины (n=55; 71,4%). Диагноз «заболевание печени» поставлен пациентам в среднем за 4–5 лет до начала лечения. По мнению специалистов, у 71% больных заболевания печени вызваны злоупотреблением алкоголем. Другими причинами заболевания являлись вирусные инфекции (20%), побочное действие лекарственных средств (10,5%) и воздействие токсичных химических веществ на рабочем месте (4%). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись артериальная гипертензия (n=11; 14,33), гиперлипидемия (n=10; 13,0%), сахарный диабет (n=9; 11,7%), а также заболевания коронарной артерии (n=7; 9,1%). Вследствие этого, пациенты, наряду с L-орнитин-L-аспартата принимали антигипертензивные средства, диуретики, нитраты и антагонисты кальция, гиполипидемические и сахароснижающие препараты.

Участвовавшие больные принимали L-орнитин-L-аспартат (Ларнамин, ПАО «Фармак», Украина) парентерально в течение 10 дней (40 мл препарата растворялось в 500,0 мл физиологического раствора). Перед началом и в конце курса лечения каждый пациент прошел клиническое и лабораторное обследование. Помимо социально-демографических данных и анамнеза заболевания, в карту пациента вносились результаты клинических исследований, сведения о сопутствующих заболеваниях и о пройденных курсах лечения. Эффективность препарата оце-

нивалась по 4-балльной шкале с предельными значениями «очень хорошая» и «никакого эффекта».

В реальной клинической практике медикаментозное лечение хронических заболеваний печени назначается на основе результатов лабораторных исследований. Результаты анализов дают количественную оценку степени поражения печени, равно как и величины терапевтического эффекта. По этой причине в ходе исследования эффективности препарата выполнялись анализы ASAT, ALAT и γ -GT, а также анализы на билирубин (прямой и непрямой).

Результаты лабораторных исследований оценивались с использованием методов описательной статистики (с построением таблиц и графиков). В частности, рассчитывались абсолютная, относительная и скорректированная относительная частоты, двусторонние таблицы и средние значения со стандартными отклонениями. На основе тех же методов оценивались и результаты применения.

Результаты исследования и их обсуждение

В начале исследования 23 пациентам поставлен диагноз «слабо выраженная печеночная энцефалопатия» (энцефалопатия в первой стадии по классификации Westt Haven). Благодаря L-орнитин-L-аспартата 11 (47,8%) пациентов полностью излечились от этого заболевания. В начале лечения явная печеночная энцефалопатия (энцефалопатия во второй стадии) выявлена только у 6 пациентов. К концу лечения улучшение состояния здоровья отмечено у 4 пациентов. Примечательно, что у 48 больных печеночная энцефалопатия не была клинически диагностирована. Однако поражение печени в тяжелой форме первоначально установлено у 50% больных. В результате применения L-орнитин-L-аспартата улучшение было отмечено в 95% случаев.

У всех больных независимо от этиологии хронических заболеваний печени отмечено существенное снижение воспалительной активности ферментов в сыворотке (ASAT, ALAT, γ -GT) и концентрации билирубина. Активность энзима ASAT в сыворотке снизилась с (59,5±128,1) ед./л (n=68) перед началом лечения до (32,3±42,4) ед./л (n=68) после завершения курса лечения. Активность энзима ALAT упала с (65,2±125,2) ед./л (n=71) до (35,3±39,4) ед./л (n=70), а энзима γ -GT – с (183,3±256,5) ед./л (n=75) до (83,2±107,8) ед./л (n=73).

Когда оценивалась эффективность лечения больных циррозом печени отмечено, что трансаминазная активность (ASAT, ALAT) снизилась примерно на 33%, в то время как активность энзима γ -GT уменьшилась примерно на 50%. У больных хроническим гепатитом первоначальные уровни энзимов ASAT, ALAT γ -GT уменьшились на 42–49%. У больных с жировой дистрофией печени изначально повышенная трансаминазная активность и содержание фермента γ -GT под воздействием L-орнитин-L-аспартата снизились еще больше (на 40–60%). Удивительно, но концентрация билирубина уменьшилась на 28% у больных циррозом печени и на 17% у больных хроническим гепатитом.

У исследуемых больных, которые во время приема препарата L-орнитин-L-аспартата полностью исключили употребление алкоголя, отмечено наибольшее абсолютное снижение значений трансаминазы и γ -GT по сравнению с первоначальными (Абсолютное снижение: по γ -GT – (414,2±902,9) ед./л; n=12; ASAT: (36,8±46,7) ед./л; n=9; ALAT: (45,7±50,8) ед./л; n=10. Относительное снижение: по γ -GT – 81,7%; ASAT – 59,2%; ALAT – 61,4%). У этой группы больных итоговые значения были близки к стандартным – ASAT: (25,4±15,6) ед./л; n=10;

ALAT: (28,5±15,8) ед./л; n=11). У больных, которые в процессе лечения, вероятно, продолжали принимать алкоголь в тех или иных количествах (n=19), тоже отмечено снижение количества ферментов по сравнению с исходным содержанием, однако в конце лечения их количество явно превышало стандартный уровень.

39% врачей, принимавших участие в исследовании, оценили терапевтическую эффективность препарата как «очень хорошая», 50% врачей – как «хорошая». По отношению к 11% больным эффективность препарата оценена как «низкая». Признано, что состояние 45% больных, прошедших курс лечения препаратом, «существенно улучшилось», 46% больных – «улучшилось», а 8% больных – «не изменилось». Переносимость препарата L-орнитин-L-аспартата оценена как «очень хорошая» (73%) или как «хорошая» (25%). 1% больных переносили препарат «умеренно» хорошо, а 3 больных – «плохо». 3,4% больных не дали ответа на вопрос об индивидуальной переносимости препарата.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что данный препарат эффективен для лечения больных с заболеваниями печени разной этиологии. У больных циррозом печени, прошедших курс лечения препаратом L-орнитин-L-аспартата, существенно улучшилась клиническая картина заболевания, чего не удавалось достичь за счет применения немедикаментозных средств (снижение ASAT и ALAT примерно на 35%, снижение γ -GT примерно на 50%). Препарат L-орнитин-L-аспартата улучшил состояние больных жировой дистрофией печени (снижение трансаминаз и γ -GT примерно на 50%) и больных хроническим гепатитом (снижение трансаминаз и энзима γ -GT примерно на 40–50%).

Данное исследование уста-

навливает и доказывает явную зависимость успеха лечения от употребления алкоголя. Нормализовать уровни энзима γ -GT и трансаминаз и получить наибольшую пользу от лечения препаратом удалось только тем больным, которые полностью отказались от алкоголя. С точки зрения лечащих врачей снижение первоначальных уровней энзима γ -GT и трансаминаз на 82% является оптимальным результатом. Данные результаты указывают на то, что отказ от алкоголя предупреждает развитие заболеваний печени.

Эффективность L-орнитин-L-аспартата основывается, прежде всего, на его аммиакопонижающих свойствах. У пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени, аммиачная детоксикация уменьшается на 80%. После разложения введенного перорального препарата L-орнитин-L-аспартата орнитин впитывается эпителием тонкой кишки и усваивается в митохондриях перипортальных гепатоцитов [11]. Орнитин является промежуточным метаболитом в цикле образования мочевины, а также активатором карбамоилфосфатсинтетазы, энзима, активность которого у циррозных больных может быть снижена на 20% [12]. Этот энзим является ускорителем синтеза мочевины [13]. Орнитин может декарбоксилироваться и участвовать в синтезе полиамина в качестве спермадина или трансаминировать с α -кетоглутаратом, что через несколько шагов приводит к выработке NADH.

Аспартат усваивается в слизистой оболочке кишки, превращаясь в аланин и оксалацетат [9]. В последнее время доказано, что введение аланина в организм снижает выделение энзимов из нормальных гепатоцитов или гепатоцитов, пораженных D-галактозамином, подавляя повышенную активность трансаминазы плазмы или снижая активность трансаминазы. Кро-

ме того, аланин предотвращает снижение аденозинтрифосфата в пораженных гепатоцитах и предупреждает развитие гистологического поражения [10]. Таким образом, предполагается, что аланин оказывает непосредственное воздействие на гепатоциты, которые способны снизить поражение печени, вызванное искусственным путем [14].

Другим целебным свойством L-орнитин-L-аспартата является его способность оказывать анаболическое или антикатаболическое действие в мышечной ткани. Обследование пациентов со множественными травмами, ожогами или циррозом, а все это приводит к более или менее тяжелому катаболическому состоянию, напоминающему состояние декомпенсированного цирроза, показали, что L-орнитин-L-аспартата стимулирует синтез протеина в мышечной ткани [15]. Механизм анаболического действия L-орнитин-L-аспартата пока еще неизвестен, однако представляется, что он связан со способностью препарата оказывать воздействие на глутаминовую синтетазу, которая является важным детоксифицирующим ферментом. Кроме того, прослеживается стимулирующее воздействие препарата на секрецию инсулина, на межклеточную транспортировку аминокислот и на синтез протеина [16]. В этом контексте примечательно то, что благодаря повышению фиксации аммиака в мышечной ткани препарат L-орнитин-L-аспартата может стать дополнительным средством аммиачной детоксификации у пациентов с хроническими заболеваниями печени [1, 3].

Следовательно, препарат L-орнитин-L-аспартата (Ларнамин) является безопасным и эффективным средством в комплексном лечении хронических заболеваний печени: цирроз печени, жировая дистрофия печени, острый и хронический гепатит. ■

Список литературы

1. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РА-ДАР») // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – №5. – С. 3–8.
3. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №1. – С. 44–53.
4. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study // J Hepatol, 1998. – 28: 856–864.
5. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study // Hepatology, 1997. – 25: 1351.
6. Abid S., Jafri W., Mumtaz K. et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy // J Coll Physicians Surg Pak, 2011. – 21: 666–671.
7. Blanco Vela C.I., Poo Ramhrez J.L. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy // Ann Hepatol, 2011. – 10 (2): 55–59.
8. Грюнграйфф К., Ламбертт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2 (40). – С. 59–67.
9. Ishikawa Y., Kuwabara T., Kaiser-Kupfer M.I. Toxic effects of ornithine and its related compounds on the retina // Adv Exp Med Biol. – 1982. – 153: 371–8.
10. Maezono K., Kajiwara K., Mawatari K. et al. Alanine protects liver from injury caused by DD Galactosamine and Ccl4 // Hepatology. – 1996. – 24. – P. 185–191.
11. Li X.X., Kobayashi K., Horiuchi M., Jalil A., Yoshida G., Saheki T. Hyperammonemia in carnitine-deficient adult JVS mice used by starvation // Metab Brain Dis. – 2002 Dec. – 17 (4): 359–66.
12. Печенка А.М., Глей А.И., Мирошниченко И.А. L-орнитин и L-аспартат в лечении печеночной энцефалопатии. От прошлого к будущему // Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. – №2 (17). – С. 190–211.
13. Gebhardt R., Beckers G., Gaunitz F. et al. Treatment of cirrhotic rats with L-Lornithinee-L-Laspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – 283. – P. 1–6.
14. Буеверов А.О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин: клинические аспекты // Медицинский совет. – 2015. – №13. – С. 80–85.
15. Губергриц Н.Б., Клочков А.Е., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. Мультипотентный гепатопротектор ларнамин в клинической практике // Гастроэнтерология. – 2016. – Т. 59. – №1. – С. 39–47.
16. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени // Справочник поликлинического врача. – 2009. – №5. – С. 21–25.

Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре»

Рабочая группа: В.Т. Ивашкин¹, А.В. Охлобыстин¹, Д.С. Бордин², М.Ф. Осипенко³, Э.Я. Селезнева², Ю.О. Шулпекова¹
Комитет экспертов: С.Р. Абдулхакон⁴, О.П. Алексеева⁵, И.Г. Бакулин⁶, Л.Г. Вологжанина⁷, В.Б. Гриневич⁸, Н.В. Бакулина⁹, Т.А. Колесова¹⁰,
Н.В. Корочанская¹¹, И.В. Путинцева¹², А.С. Сарсенбаева¹³, Н.С. Язенко¹⁴

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр (МКНПЦ)» Департамента здравоохранения г. Москвы

³Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск

⁴Кафедра общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань

⁵Кафедра внутренних болезней Военно-медицинского института Федеральной службы безопасности России, г. Нижний Новгород

⁶Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

⁷Кафедра факультетской терапии, физиотерапии и традиционных методов лечения Пермского государственного медицинского университета, г. Пермь

⁸2-я кафедра терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

⁹Кафедра терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

¹⁰Отделение гастроэнтерологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, г. Самара

¹¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, кафедра хирургии №3 Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

¹²Кафедра внутренних болезней №2 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

¹³Кафедра терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

¹⁴Отделение гастроэнтерологии ГБУЗ Самарской области «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района», г. Самара

Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge»

Working group: V.T. Ivashkin¹, A.V. Okhlobystin¹, D.S. Bordin², M.F. Osipenko³, E.Ya. Seleznyova², Yu.O. Shulpekova¹

Board of experts: S.R. Abdulkhakov⁴, O.P. Alexseyeva⁵, I.G. Bakulin⁶, L.G. Vologzhanina⁷, V. B. Grinevich⁸, N.V. Bakulina⁹, T.A. Kolesova¹⁰,
N.V. Korochanskaya¹¹, I.V. Putintseva¹², A.S. Sarsenbayeva¹³, N.S. Yazenok¹⁴

¹Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow

²Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center (MCSPC)», Moscow healthcare department, Moscow

³Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Novosibirsk

⁴Chair of the general medical practice of the Kazan state medical university, Institute of fundamental medicine and biology of the Kazan (Privolzhsky) federal university, Kazan.

⁵Chair of internal diseases of Military-medical institute of federal security service of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

⁶Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and dietology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», St. Petersburg

⁷Chair of faculty course of internal diseases, physical therapy and traditional treatment methods, State educational government-financed institution of higher professional education «Wagner Perm state medical academy», Perm

⁸Chair of internal diseases, postgraduate medical education course #2, Kirov military medical academy, St. Petersburg

⁹Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», St. Petersburg

¹⁰Department of gastroenterology, Seredavin Samara regional clinical hospital, Samara

¹¹Federal government-financed healthcare institution «Regional hospital No. 2», Krasnodar region Ministry of healthcare, chair of surgery No. 3, Kuban state medical university, Krasnodar

¹²Chair of internal diseases No. 2, State government-financed institution of higher education Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

¹³Chair of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Southern Ural state medical university», Chelyabinsk

¹⁴Department of gastroenterology, federal government-financed healthcare institution of Samara region «Samara Kirov district occupational health facility No. 5», Samara

Поступила: 30.09.2016/Received: 30.09.2016



Охлобыстин Алексей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Okhlobystin Alexey V. – MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, «Sechenov First Moscow state medical university»

Бордин Дмитрий Станиславович – доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава РФ. Контактная информация: d.bordin@mknc.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Bordin Dmitry S. – MD, PhD, head of department of pancreatic, biliary and upper gastrointestinal diseases, Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center», Moscow healthcare department, professor of chair of the general medical practice (family medicine) of postgraduate education, internship and internship, State educational state-funded institution of higher professional education «Tver state medical university» of Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: d.bordin@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.

Цель публикации. Представить материалы Экспертного совета, который состоялся 19 августа 2016 г. в Польше (г. Краков) при участии компании «Адамед Раша».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с билиарным сладжем. При выявлении сладжа желчного пузыря у пациента, предъявляющего жалобы на боли в правом подреберье, необходимо провести общеклиническое обследование для исключения других клинически значимых заболеваний (опухоль, острый холецистит, панкреатит). В отсутствие других изменений, кроме образования сладжа, показано проведение начального курса терапии гимекроном в сочетании с препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). При положительном ответе на первичный курс терапии нужно продолжить лечение УДХК сроком до 3 мес.

Пациентам с бессимптомным сладжем при наличии замазкообразной желчи также показан первичный курс терапии гимекроном и УДХК. Прочие формы бессимптомного сладжа обычно являются показанием к диетотерапии и динамическому наблюдению за больным. При выявлении ультразвуковых признаков, характерных для хронического панкреатита, согласно Кембриджским диагностическим критериям, обязательна верификация диагноза с помощью компьютерной томографии, выполняемой по панкреатическому протоколу. В качестве одного из базисных медикаментозных средств в этом случае нужно использовать селективный спазмолитик (например, гимекромон), необходима также оценка показаний к эндоскопическому лечению, обычно с помощью эндоскопического ультразвукового исследования.

Выводы. При ведении пациентов со сладжем желчного пузыря нужно активно использовать селективные спазмолитические препараты, УДХК, в отдельных случаях – методы эндоскопической хирургии.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С., Осипенко М.Ф., Селезнева Э.Я., Шульпекова Ю.О., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Вологжанина Л.Г., Гриневиц В.Б., Бакулина Н.В., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Путинцева И.В., Сарсенбаева А.С., Язенко Н.С. Резолюция Экспертного совета «Диагностика сладжа желчного пузыря и лечение больных с данной патологией». Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):127-34 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-127-134

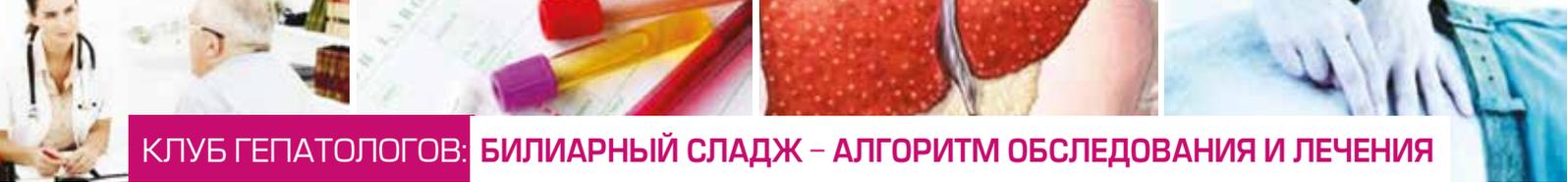
Aim of publication. To present the data of Advisory council which took place on August 19, 2016 in Poland (Krakow) with the participation of Adamed Russia company.

Summary. Advisory council activity provided the algorithm of diagnosis and treatment of biliary sludge. At detection of gallbladder sludge in a patient with right hypochondrial pain it is necessary to carry out general examination to rule out the other diseases that may be dangerous (neoplastic, acute cholecystitis, pancreatitis). In the absence of other changes, besides biliary sludge, prescription of initial course of hymecromone combined to ursodeoxycholic acid (UDCA) is indicated. In the case of clinical improvement at primary therapy course it is necessary to continue UDCA treatment for 3 months.

Primary treatment course that should include combination of hymecromone and UDCA is indicated for those patients with asymptomatic sludge, who have puttylike bile in the gallbladder or bile ducts. In the case of the other forms of asymptomatic sludge usually only diet limitations and follow-up (abdominal US every six months) are indicated. At detection of the ultrasound signs, typical for chronic pancreatitis, according to the Cambridge diagnostic criteria, verification of the diagnosis by multidetector computer tomography according to the pancreatic protocol is mandatory. Selective antispasmodic medications (e.g. hymecromone) will be one of the basic pharmaceutical agents in this case, indications to endoscopic treatment should be evaluated, typically – by means of endoscopic ultrasound investigation).

Conclusions. At of patient with the biliary sludge selective antispasmodic medications and UDCA should be widely applied, in some cases - methods of endoscopic surgery as well.

For citation: Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bordin D.S., Osipenko M.F., Seleznyova E.Ya., Shulpekova Yu.O., Abdulkhakov S.R., Alexseyeva O.P., Bakulin I.G., Vologzhanina L.G., Grinevich V.B., Bakulina N.V., Kolesova T.A., Korochanskaya N.V., Putintseva I.V., Sarsenbayeva A.S., Yazenok N.S. Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge». Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):127-34 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-127-134



Профессор М.Ф. Осипенко. Обсуждая проблемы нарушений функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), безусловно, необходимо учитывать появление новых Римских критериев IV (2016 г.), которые разрабатывались в течение 10 лет при участии 17 комитетов, изучавших различные аспекты функциональной патологии [1].

В Римских критериях IV пересмотра критерии «билиарной боли» остались без изменений: они включают локализацию боли в эпигастральной области или правом верхнем квадранте живота продолжительностью не менее 30 мин, которая возникает с разными интервалами, нарушает обычный образ жизни, снижает повседневную активность больного, иногда для ее устранения возникает необходимость в неотложной помощи. Связь боли с моторикой кишечника, изменением положения тела и кислотосупрессией выявляют не более чем у 20% больных. К поддерживающим критериям билиарной боли отнесены возможная связь с тошнотой, рвотой, иррадиация боли в спину, правую подлопаточную область, а также возникновение симптома в ночное время. Критерии нарушений функции желчного пузыря (ЖП) включают наличие билиарной боли при сохраненном ЖП, отсутствие конкрементов и другой органической патологии. К поддерживающим критериям относят низкую фракцию выброса при сцинтиграфии и нормальные показатели билирубина, печеночных проб, амилазы и липазы. Частота развития данного расстройства составляет до 20% во взрослой популяции и до 50% у детей [2].

Определенную роль в развитии данной патологии могут играть такие факторы, как микровоспаление ЖП, микролитиаз, разнообразные двигательные нарушения – дефекты сокращения, аномальная спонтанная активность, патологический ответ на стимуляторы. Расстройства сократительной функции билиарного тракта могут сочетаться с нарушениями моторики других отделов ЖКТ, изменением уровня простагландинов.

Алгоритм диагностики билиарной дискинезии включает ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и другие методы лучевой диагностики: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и, по показаниям, эндоскопическое УЗИ. В отсутствие органических заболеваний и при наличии характерной клинической картины устанавливают диагноз нарушений функций ЖП.

При низкой вероятности данного диагноза возможна формулировка «необъяснимая билиарная боль». В сомнительных случаях можно выполнить сцинтиграфию ЖП, однако в связи со сложностями трактовки результатов, низкой воспроизводимостью и невысокой корреляцией между эффектом от холецистэктомии и показате-

лями фракции выброса при сцинтиграфии с холецистокинином в новой версии Критериев данное исследование исключено из списка основных методов диагностики.

Терапия при нарушениях функции ЖП включает спазмолитики, нейромодуляторы, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). В новых Римских критериях под нарушением функции сфинктера Одди подразумевают наличие билиарной боли после холецистэктомии при исключении органической патологии – стриктур фатерова соска, панкреатита, неалкогольной жировой болезни печени, функциональной диспепсии, синдрома раздражённого кишечника, применения опиатов. Наличие данного функционального расстройства у лиц с сохраненным ЖП маловероятно.

Критериями для установления диагноза является наличие билиарной боли при отсутствии конкрементов и другой органической патологии билиарного тракта, допускается отклонение показателей печеночных проб или дилатация желчных протоков. Неясно, когда именно должны быть выявлены данные изменения – во время приступа боли либо и вне его. К поддерживающим критериям относят нормальный уровень амилазы и липазы, нормальные показатели манометрии и, возможно, результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

В Римских критериях IV отказались от выделения трех типов нарушений функций сфинктера Одди. Первый тип расстройств, который, согласно предыдущим Рекомендациям, помимо билиарной боли, включал наличие изменённых функциональных проб печени в сочетании с дилатацией общего желчного протока, был отнесен к разряду органического стеноза, при котором требуется хирургическое лечение. Кроме того, в исследованиях EPISOD и EPISOD-2 [3], в которых изучали дисфункцию сфинктера Одди третьего типа (Римские критерии III, 2006), установлено отсутствие достоверных различий в частоте купирования боли в зависимости от варианта проведённой сфинктеротомии или в группе сравнения (отсутствие вмешательства). Результаты этих исследований позволили исключить спазм как причину билиарной боли после холецистэктомии у пациентов без признаков нарушения оттока желчи, т.е. без изменения печеночных проб или дилатации желчных протоков.

Таким образом, в новых Критериях остался только один вариант, соответствующий нарушению функций сфинктера Одди второго типа в предыдущих Критериях. Алгоритм диагностики у лиц с болью билиарного типа после холецистэктомии включает УЗИ брюшной полости, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и другие визуализирующие методы диагностики (КТ и МРТ), что позволяет выявить конкременты в протоковой системе, панкреатит, опухоль, поражение



печени и другую органическую патологию. Отсутствие расширения протоков и изменения печеночных проб свидетельствуют в пользу функциональной билиарной боли.

При наличии отмеченных выше отклонений целесообразно проведение эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ), на основании результатов которого можно с большой долей вероятности высказать предположение о нарушениях функций сфинктера Одди, что в ряде случаев может быть подтверждено результатами гепатобилиарной скинтиграфии.

Механизмы развития боли после холецистэктомии объясняют развитием сенситизации, которую не всегда удается устранить после холецистэктомии в связи с широкой зоной общей иннервации всего региона.

Терапия данного функционального расстройства включает препараты разных классов: блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тримебутин, гиосцина бутилбромид, оксид азота, нейро модуляторы (амитриптилин). Эффект от этих средств неспецифичен, они оказывают действие на всем протяжении ЖКТ, а также в отношении других органов брюшной полости. Кроме того, эффект от плацебо отмечается у трети пациентов.

Существенно изменилось отношение к нарушению функций сфинктера Одди панкреатического типа. Данную патологию рассматривают как причину возникновения эпизодов панкреатита (рецидивирующий панкреатит). Установлено, что при панкреатитах разной этиологии давление в области панкреатической части сфинктера Одди повышается на 50-78% [4, 5]. Критерием диагностики этого расстройства является подтвержденный острый рецидивирующий панкреатит – эпизоды острого панкреатита (боли с повышением уровня амилазы или липазы более чем в 3 раза и объективные доказательства наличия панкреатита) при исключении другой этиологии заболевания (алкоголь, опиаты и др.) и отсутствии патологии билиарного тракта при использовании разных методов диагностики, включая эндоУЗИ, манометрию, эндоскопическую ретроградную панкреатико-лангиографию (ЭРПХГ). В отличие от предыдущих рекомендаций (Римские критерии II и III), в которых оно было отнесено фактически к референсным, ЭРПХГ не рекомендуется для широкого применения.

Таким образом, появление новых рекомендаций, несомненно, корректирует наши знания в области нарушений функции билиарного тракта.

Доцент Ю.О. Шульпекова. Действующее вещество препарата «Одестон» – гимекромон (синоним: 4-метил-умбеллиферон) – представляет собой гидроксипроизводное кумарина. Модифицированный 4-метил-умбеллиферон в форме гли-

козида, глюкуронида и терпеновых спиртов содержится во многих лекарственных растениях (любисток – *Levisticum officinale*, ромашке – *Matricaria recutita*, анисе – *Pimpinella anisum*, кориандре – *Coriandrum sativum*), но особенно им богаты зонтичные растения.

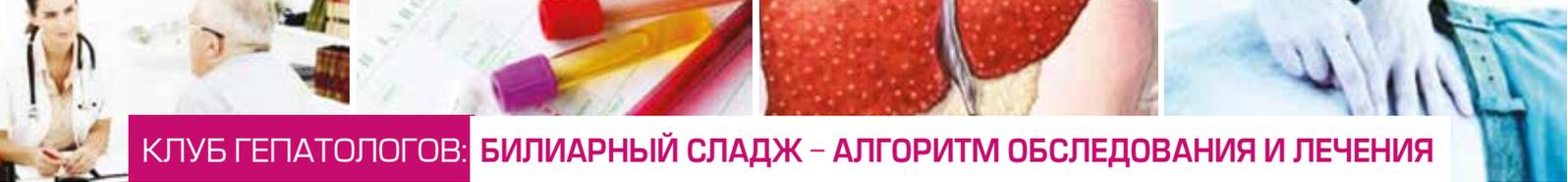
Гимекромон не проявляет свойств антикоагулянта, является холеретиком и спазмолитиком. В Европе он зарегистрирован как препарат для лечения дискинезии желчных путей, эффективность и безопасность гимекромона доказаны в ряде исследований. Показана способность гимекромона купировать билиарную боль, диспепсические явления, увеличивать холерез, оказывать спазмолитическое действие на сфинктер Одди в отсутствие сокращения ЖП [6, 7].

Гимекромон всасывается в тонкой кишке и по воротной вене поступает в печень, где захватывается переносчиком органических анионов гепатоцитов (organic anions transporting pump, OATP). Наличие гидроксильной группы в структуре 4-метил-умбеллиферона дает ему преимущество в связывании с OATP, ускоряет перенос в цитоплазму, что объясняет низкую системную биодоступность препарата (<3%) [8]. В гепатоцитах 90% гимекромона претерпевает конъюгацию с глюкуроновой кислотой, затем происходит его экскреция в желчь, сопряженная с секрецией Na⁺, K⁺, бикарбонатов и пассивным транспортом воды: таким образом проявляется холеретический эффект препарата. Этот процесс опосредован мультиспецифическим транспортером органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT). Гидроксильная группа в молекуле гимекромона ускоряет его связывание, выведение в желчь, обеспечивая таким образом выраженный холерез [9]. Препарат не усиливает синтез желчных кислот [10].

Для лечения дискинезии желчных путей препарат применяют в дозах 800-1200 мг/сут. Случай самого длительного непрерывного приема гимекромона в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 3 мес для лечения дискинезии желчных путей описан в работе E. Trabucchi и соавт. [11]. Доказана хорошая переносимость препарата.

Спазмолитическое действие гимекромона можно объяснить прямым миотропным влиянием на гладкую мускулатуру, свойственным кумариновым производным, которые расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, ЖКТ, мочевых путей даже в условиях спазма, вызванного ацетилхолином, адреналином, хлоридом бария. Эти действия препарата связывают с влиянием на концентрацию оксида азота и циклического аденозин- и гуанозинмонофосфата (цАМФ, цГМФ), которые снижают концентрацию Ca²⁺ в клетке [12-17].

В связи с тем что гимекромон практически не проникает в системный кровоток, а концентри-



руется в желчи, его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров. Препарат не стимулирует сокращение ЖП [12].

Получены данные, согласно которым гимекромон также проявляет противовоспалительное действие [6].

Доктор медицинских наук Э.Я. Селезнева и профессор Д.С. Бордин. У части пациентов с билиарным сладжем на фоне лечения препаратами УДХК сохраняются симптомы билиарной диспепсии, что, вероятно, может быть связано с нарушениями моторной функции билиарного тракта, которые не купируются препаратами УДХК.

Логично предположить, что добавление к УДХК препарата, оказывающего селективное спазмолитическое действие на сфинктерный аппарат и влияющего на моторную функцию желчных путей, позволит купировать боль и достичь лучших результатов лечения, улучшить самочувствие и повысить качество жизни больных.

В связи с этим на клинической базе МКНПЦ проводят исследование с целью оценки клинических преимуществ сочетанной терапии УДХК со спазмолитиком у больных с билиарным сладжем 2-го типа (эхогенная желчь с наличием сгустков). В исследование планируют включить 60 пациентов, в данный момент в нем принимают участие 43 пациента, которые методом случайного отбора разделены на две группы: пациентам из 1-й группы проводят монотерапию УДХК в дозе 12-15 мг/кг в сутки в течение 4 нед, из 2-й – комбинированную терапию УДХК в дозе 12-15 мг/кг в сутки с гимекромоном в течение 4 нед.

На фоне проводимой терапии более значительное уменьшение выраженности симптомов билиарной диспепсии (боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота) отмечено во 2-й группе больных (УДХК + гимекромон [Одестон]). Особое внимание обращает на себя уменьшение интенсивности боли в правом подреберье после еды, обусловленное спазмолитическим эффектом Одестона.

При оценке динамики качества жизни (Опросник SF-36) на фоне лечения в 1-й группе больных отмечено достоверное повышение показателей по шкалам социального функционирования, жизнеспособности, самооценки психического здоровья (настроения). Во 2-й группе (комбинированная терапия) также наблюдалась выраженная положительная динамика показателей по шкалам социального функционирования и жизнеспособности. В обеих группах установлено улучшение показателей по шкале соматической боли (bodily pain, BP). При этом межгрупповые различия были недостоверными. Отмечена выраженная положительная динамика самочувствия по визуально-аналоговой

шкале (ВАШ) на фоне лечения ($p < 0,01$), сопоставимая в обеих группах.

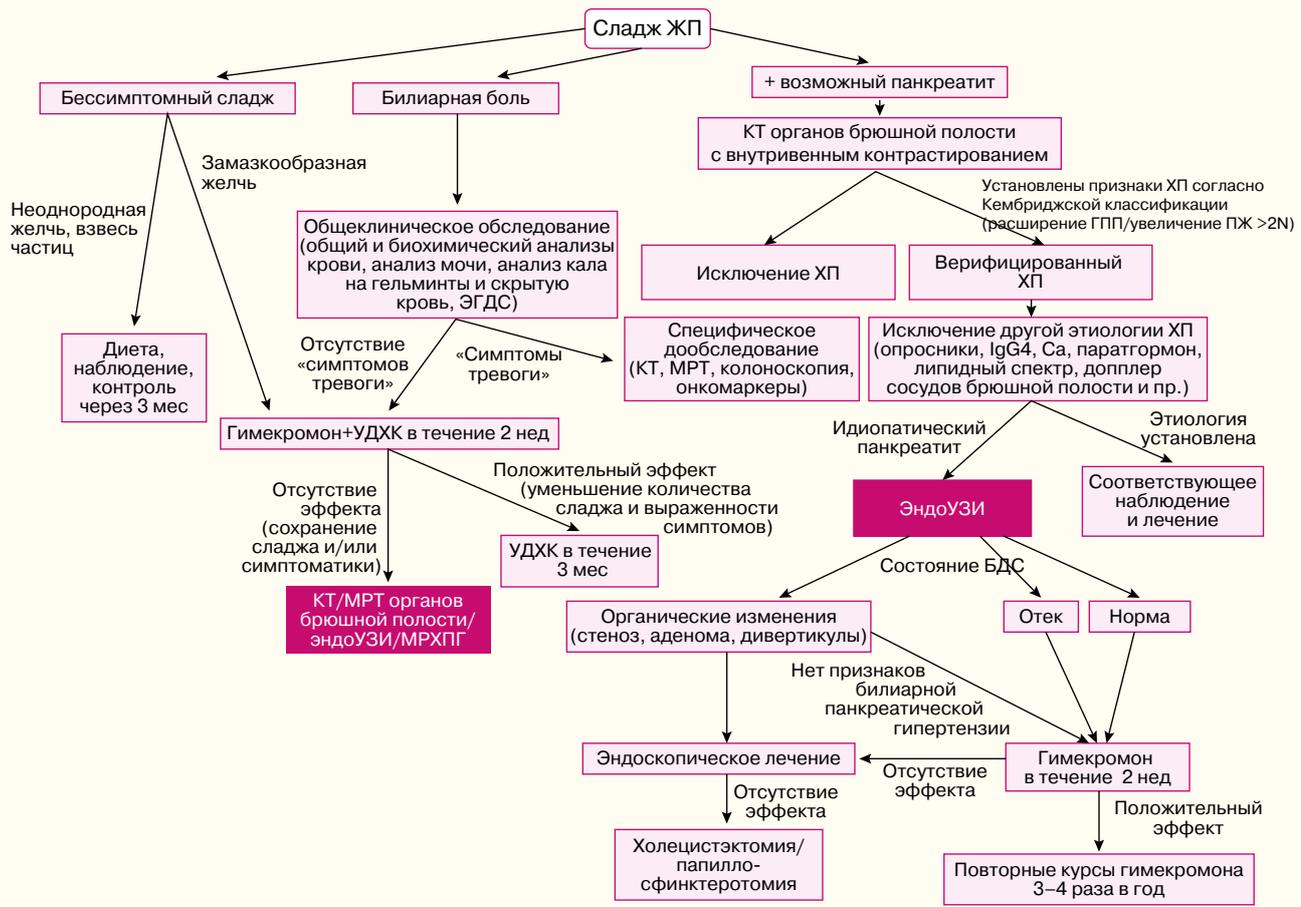
Согласно результатам лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови), до и после лечения патологических изменений в обеих группах не выявлено, что доказывает безопасность проводимой терапии.

При изучении сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) ее достоверного изменения в обеих группах не выявлено: в 1-й группе (УДХК) СФЖП составила $66,59 \pm 16,88\%$ до лечения и $68,85 \pm 15,47\%$ после него ($p = 0,33$), во 2-й группе (УДХК + Одестон) – $73,91 \pm 12,15$ и $71,80 \pm 15,41\%$ соответственно ($p = 0,31$). Следовательно, под влиянием комбинированной терапии (УДХК + Одестон) СФЖП не повышается, что свидетельствует о ее безопасности при желчнокаменной болезни (ЖКБ).

При изучении содержимого ЖП по результатам эхографического исследования переход билиарного сладжа в I стадию был отмечен в обеих группах у 33% больных. Что касается остальных больных, улучшение характеристик содержимого ЖП (уменьшение количества сгустков, взвеси, слоя экзогенной желчи) в 1-й группе зафиксировано у 48%, во 2-й – у 62%.

Таким образом, предварительные результаты исследования позволяют предположить, что при билиарном сладже 2-го типа более эффективно сочетание УДХК с Одестоном.

Доцент А.В. Охлобыстин. Образование билиарного сладжа – очень распространённая патология. По данным литературы, частота выявления билиарного сладжа в общей популяции лиц, у которых отсутствует ЖКБ, составляет 1,7-4%, среди лиц, предъявляющих жалобы на нарушения функций органов пищеварения, – 7-8%, среди больных с диспепсией билиарного типа – 24,4-55%. С точки зрения современной концепции патогенеза ЖКБ, билиарный сладж рассматривают как предстадию формирования камней в ЖП. В то же время роль билиарного сладжа в развитии патологии поджелудочной железы не вполне ясна. Даже статистика диагностики сладжа при идиопатическом остром панкреатите варьирует в очень широких пределах – от 7 до 66% больных [18-20]. Результаты манометрии главного панкреатического протока (ГПП) и сфинктера Одди свидетельствуют о том, что частота сокращений сфинктера Одди у больных идиопатическим хроническим панкреатитом – ХП (сладж) и билиарным ХП (холецистолитиаз) была достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом отмечалась корреляция между давлением в ГПП и моторикой сфинктера Одди. На основании этого был сделан вывод, что при идиопатическом и билиарном ХП существует дисфункция сфинктера



Алгоритм ведения пациентов со сладжем ЖП. МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатикография

Одди, которая определяет более высокое протоковое давление [21]. В проспективном исследовании, в ходе которого в течение 10 лет проводили наблюдение за пациентами со сладжем ЖП, установлена более высокая частота эпизодов не только билиарной колики и острого холецистита, но и острого панкреатита по сравнению с таковой у пациентов без сладжа [22].

В исследовании, в котором проводили оценку эффективности гимекромона (препарат «Одестон» производства компании «Адамед») при билиарной патологии по результатам УЗ-холецистографии, выполненном в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2000 г. с участием пациентов с воспалительными заболеваниями билиарного тракта (1-я группа), ЖКБ (2-я группа) и дисфункцией желчных путей с гипертонусом сфинктера Одди (3-я группа), получен выраженный эффект у большинства больных первых двух групп и у всех пациентов, входивших в 3-ю группу. У больных отмечена нормализация сократительной способности ЖП и тонуса сфинктера Одди, уменьшение УЗ-признаков воспаления. Провокаций желчных колик у пациентов с ЖКБ не наблюдалось, токсические эффекты отсутствовали [23].

В 2016 г. проведено обследование пациентов многопрофильного специализированного стационара, в ходе которого оценивали частоту выявления билиарного сладжа, сочетания его различных форм и достоверных признаков ХП (по Кембриджской классификации). Скрининговая часть исследования включала анализ более 5000 протоков трансабдоминального и эндоскопического УЗИ и КТ пациентов, которым был установлен диагноз «панкреатит», с целью выявления признаков ХП, по крайней мере лёгкой степени.

Признаки билиарного сладжа по данным УЗИ были обнаружены у 85% больных из различных отделений Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Частота выявления билиарного сладжа в целом (без учета его формы) достоверно не различалась у пациентов с ХП (78%) и без такового (87%). При анализе различных форм сладжа было установлено, что чаще всего определяют эхонеоднородную желчь со сгустками (91,3%), существенно реже – взвесь гиперэхогенных частиц (6,6%) и замаскообразную желчь (2,1%). При обнаружении замаскообразной желчи достоверно чаще выявляли признаки ХП (33,3%), чем при определении неоднородной желчи (7,7%) и взвеси частиц (1,7%).



В последующее исследование эффективности гимекромона были включены пациенты с признаками ХП и сладжем ЖП (сохранный ЖП и отсутствие холецистолитиаза), не получающие препараты, влияющие на моторику ЖП. Всего в исследование включены 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин), средний возраст которых $53,6 \pm 3,4$ года (от 24 до 77 лет). При проведении эндоУЗИ изменения большого дуоденального сосочка (БДС) обнаружены у 88% больных: отек у 43%, дивертикулы у 14%, фиброз у 14%.

Достоверное улучшение клинической картины констатировали по следующим показателям: боль в животе, тошнота, чувство тяжести в животе и вздутие живота. У большинства пациентов купирование боли в животе было достигнуто в сроки до 6 дней, у всех – до 8 дней. Большинство пациентов были удовлетворены лечением. В 2 случаях в связи с послабляющим эффектом препарата (что можно объяснить активным опорожнением ЖП) исследование было прекращено раньше намеченного срока, после отмены препарата стул у пациентов нормализовался.

По данным Опросника SF-36 отмечено достоверное улучшение по шкале соматической боли (BP) с $57,3 \pm 17,7$ до $76,1 \pm 22,0$ баллов.

Согласно результатам лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови), достоверной динамики показателей после лечения по сравнению с исходными не выявлено, что доказывает безопасность проведенной терапии.

УЗИ показало достоверное улучшение состояния содержимого ЖП: более чем у 60% больных после курса терапии содержимое ЖП было однородным. По результатам УЗ-холецистографии отмечено увеличение частоты сокращения ЖП: доля больных с пониженной сократимостью уменьшилась с 39 до 26%, с нормальной – увеличилась с 43 до 53%.

Таким образом, билиарный сладж, в том числе недиагностированный при рутинном обследовании, может быть одним из факторов развития ХП. Гимекромон (Одестон) хорошо переносят больные, он безопасен, быстро нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП и сладжем ЖП. Необходима оценка состояния больных в отдаленные сроки на фоне проведения повторных курсов терапии гимекромомом.

При ведении пациентов со сладжем ЖП следует учитывать наличие эпизодов желчной колики в анамнезе, факторов риска развития ЖКБ, форму сладжа (развитие холецистолитиаза наиболее вероятно при замазкообразной желчи), оценивать ответ на диетотерапию. Затем решают вопрос о проведении литолитической терапии и/или выполнении холецистэктомии у пациентов с кальку-

лезным холециститом. При выявлении признаков поражения ЖП требуется их строгая оценка по Кембриджской системе, при необходимости проводят дообследование больного (КТ/МРТ органов брюшной полости). При верификации ХП у пациентов со сладжем ЖП, предъявляющих жалобы на боль в животе, необходимо выполнить эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны для установления показаний к выполнению эндоскопической операции. В то же время отсутствие органических изменений в органах брюшной полости, за исключением сладжа ЖП, у пациентов с хронической болью в животе может свидетельствовать о нарушении функции ЖП. В таком случае нужно провести рутинное скрининговое обследование (эндоскопическая гастродуоденоскопия – ЭГДС, колоноскопия, исследования для исключения целиакии, кишечных инфекций) и решить вопрос о ведении пациента совместно с психотерапевтом или психиатром.

Решение коллегии экспертов

Алгоритм ведения пациентов со сладжем ЖП должен быть максимально простым и ориентирован на врача общей практики. При выявлении сладжа ЖП у пациента, предъявляющего жалобы на боль в правом подреберье, необходимо провести общеклиническое обследование (общий и биохимический анализы крови, анализы мочи и кала, ЭГДС) для исключения других клинически значимых заболеваний (опухоли, острый холецистит, панкреатит). При отсутствии других изменений, кроме сладжа, показано проведение начального курса терапии гимекромомом в сочетании с препаратом УДХК в течение 2 нед с последующей оценкой его эффективности по клинической картине и результатам УЗИ. При положительном ответе на первичный курс терапии продолжают лечение УДХК в течение 3 мес.

Пациентам с бессимптомным сладжем при наличии замазкообразной желчи (что определяет высокий риск развития как ЖКБ, так и билиарного панкреатита) также показано проведение первичного курса терапии гимекромомом и УДХК. Другие формы бессимптомного сладжа обычно являются показанием к диетотерапии и динамическому наблюдению за больным (УЗИ через 3 мес), при сохранении билиарного сладжа проводят терапию УДХК. При выявлении УЗ-признаков, характерных для ХП (например, расширение ГПП или значительное увеличение ПЖ, кисты, кальцинаты), обязательна верификация диагноза с помощью КТ с внутривенным контрастированием. В качестве одного из базисных препаратов в этом случае нужно использовать селективные спазмолитики (например, гимекромон). Необходима также оценка показаний к эндоскопическому лечению (обычно с помощью эндоУЗИ). ■



Список литературы/Reference

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016 (DOI: 10.1053/j. gastro.2016.02.033).
2. Goussous N., Kowdley G.C., Sardana N., Spiegler E., Cunningham S.C. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion* 2014;90(3):147- 54.
3. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(20):2101-9.
4. Tarnasky P.R., Hoffman B., Aabakken L., Knapple W.L., Coyle W., Pineau B. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(7):1125-9.
5. Devereaux B.M., Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis. *Curr Gastroenterol Reports* 2002;4(2):153-9.
6. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N. et al. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol* 2015;6:123.
7. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Under Exp Clin Res* 2001; 27(5-6):223-31.
8. Garrett E.R., Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci* 1994;83(1):115-6.
9. Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodynamics* 1981;4(9):724-34.
10. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jap J Pharmacol* 1977;27(1):71-8.
11. Trabucchi E., Baratti C., Centemero A., Zuin M., Rizzitelli E., Colombo R. Controlled study of the effects of tiropramide on biliary dyskinesia. *Pharmatherapeutica* 1986;4(9):541-50.
12. Stacchino C., Spano R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Bollettino Chim Farma* 1983;122(3):158-60.
13. Godfraind T., Lesne M. The uptake of cardiac glycosides by intestinal smooth muscle of the guinea-pig in relation to digitalis receptors. *Br J Pharmacol* 1970;38(2):345-52.
14. Leal L.K., Nechio M., Silveira E.R., Canuto K.M., Fontenele J.B., Ribeiro R.A. et al. Anti-inflammatory and smooth muscle relaxant activities of the hydroalcoholic extract and chemical constituents from *Amburana cearensis* A C Smith. *Phytother Res* 2003;17(4):335-40.
15. Hoult J.R., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen Pharmacol* 1996; 27(4):713-22.
16. Najmanova I., Dosedel M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipsky T., Riha M. et al. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15(9):830-49.
17. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch Med Wschr* 2005;130(34-35):1938-43 (DOI:10.1055/s-2005-872606).
18. Venu R.P., Geenen J.E., Hogan W., Stone J., Johnson G.K., Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34(1):56-60.
19. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1992;326(9):589- 93.
20. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101(6):1701-9.
21. Okazaki K., Yamamoto Y., Nishimori I., Nishioka T., Kagiya S., Tamura S. et al. Motility of the sphincter of Oddi and pancreatic main ductal pressure in patients with alcoholic, gallstone-associated, and idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(8):820-6.
22. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(7):594-8.
23. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000; (3):87-90 [Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Odeston treatment experience at chronic gallbladder and biliary diseases. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2000; (3):87- 90].

Статья находится в открытом доступе на сайте «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» www.gastro-j.ru по лицензии Creative Commons Attribution License CC BY-NC-ND 3.0 (www.creativecommons.ru/licenses).

Впервые опубликовано в *Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26(6):127-34

PK-ЛС-5N-012938 от 11.11.13 до 11.11.18.

ОДЕСТОН®

Гимекромон 200 мг

НОРМАЛИЗУЕТ ЦИРКУЛЯЦИЮ

ЖЕЛЧИ И УЛУЧШАЕТ

ПИЩЕВАРЕНИЕ

Одестон №20

Одестон №50

- Желчегонное
- Спазмолитическое
- Профилактическое





Упаковка:

20,50 таблеток.

Состав:

1 таблетка содержит активное вещество – гимекромон 200 мг, вспомогательные вещества: крахмал картофельный, желатин, натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

Способ применения и дозы:

Взрослые и дети старше 14 лет: 200-400 мг (1-2 таблетки) за полчаса перед едой три раза в день.

Дети в возрасте 10-14 лет: 200 мг (1 таблетка) за полчаса перед едой три раза в день.

Препарат принимать в течение 2-3 недель.

Побочные действия:

- диарея
- ощущение полноты или давления в брюшной полости
- аллергические реакции
- метеоризм, в боли животе

Особые указания:

Беременность и период лактации. Нет данных о безопасности применения Одестона в период беременности и кормления грудью. Не рекомендуется назначение препарата беременным и кормящим матерям грудью.

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

Условия отпуска из аптек:

Без рецепта.

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК
Г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 150
БЦ «Кадам Инвест», 9 этаж
Тел/факс: +7(727) 277 69 77

10.21518/2079-701X-2016-14-122-128

Больные после удаления желчного пузыря. Всегда ли это постхолецистэктомический синдром?



О.Н. Минушкин – д.м.н., профессор, Л.В. Гусева, Е.Г. Бурдина – д.м.н., С.А. Васильченко – к.м.н., Н.Ю. Гурова – к.м.н., Т.Н. Кононова
Поликлиника №3, г. Москва

В статье анализируются причины рецидива абдоминальной боли и диспепсических явлений у 657 больных после холецистэктомии.

Авторами установлено, что после удаления желчного пузыря 48% больных предъявляют жалобы на боль и диспепсию. Постхолецистэктомический синдром (дисфункция сфинктера Одди) установлена у 15,2% больных. Удельный вес заболеваний пищевода и органов гастродуоденальной зоны составил 36,4%, гепатопанкреатобилиарной – 38,3%. Диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе, и/или тактические – во время холецистэктомии – составили 7,8%.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром.

O.N. Minushkin – MD, Professor, L.V. Guseva, E.G. Burdina – MD, S.A. Vascilchenko – PhD in medicine, N.Y. Gurova – PhD in medicine, T.N. Kononova
FSBI Polyclinic No.3, Moscow

Patients after resection of the gall bladder – is it always postcholecystectomy syndrome?

The article analyzes the causes of recurrent abdominal pain and dyspeptic phenomena in 657 patients after cholecystectomy. The authors found out that after gall bladder resection 48% of patients complain of pain and dyspepsia. Postcholecystectomy syndrome (dysfunction of Oddi's sphincter) is diagnosed in 15,2% of the patients. The proportion of diseases of the esophagus and organs of the gastroduodenal zone is 36,4%, of the hepato-pancreato-biliary one is 38,3 per cent. Diagnostic errors at the preoperative stage and/or tactical ones during cholecystectomy amounted to 7,8%.

Keywords: cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome.

Желчнокаменной болезнью страдает около 10% населения земного шара, число заболевших возрастает каждое десятилетие в два раза [29, 30].

В мире выполняется свыше 2,5 млн. холецистэктомий (ХЭ) в год, в США – более 700 тыс., во Франции – 70 тыс., в Великобритании – 45 тыс., в Германии – 80 тыс., в России до 2012 г. проводилось 340 тыс. холецистэктомий. В последние два года производится до 500 тыс. холецистэктомий [16, 17, 20, 40, 41, 46, 57].

В настоящее время сохраняется вариабельность трактовки причин

рецидива боли и диспепсических явлений после холецистэктомии, возникающих у 13–48 и более процентов больных [1, 2, 4, 6, 11, 17, 19, 21, 22, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 45, 49, 56].

В связи с этим появилась необходимость изучения патологии органов пищеварения после удаления желчного пузыря. Перед врачом стоит задача дифференцировать оперативные издержки, а также патологию, связанную с нарушением морфологического и функционального единства органов гепатобилиарной зоны.

Технические погрешности и тактические ошибки, допущенные при проведении операции

При проведении холецистэктомии важно учитывать риск органических изменений органов панкреатодуоденальной зоны, возможность травм печени, внепеченочных желчных протоков, оставление чрезмерной культы пузырного протока, сужение холедоха в зоне перевязки пузырного протока, наложение неудачных обходных билиодигестивных анастомозов, неадекватной санации

гнозных процессов в зоне выполненного оперативного вмешательства и др. [11, 26, 31, 44, 52]. По литературным данным, у 20% больных ЖКБ в процессе диагностики и выполнения оперативных вмешательств выявляются камни во внепеченочных желчных протоках, а у 10% имеются органические рубцово-воспалительные изменения большого дуоденального сосочка и терминального отдела холедоха. Исследования в этом направлении должны минимизировать ошибки диагностического плана с целью оптимизации результатов операции.

Обострение и прогрессирование заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, а также других органов и систем, имевших место до операции

Установлено, что после холецистэктомии билиарно-зависимый вторичный панкреатит и заболевания органов дуоденогастральной зоны, постепенно прогрессируя, начинают доминировать в клинической картине и ошибочно трактуются врачами и больными как последствия холецистэктомии [15, 18, 49, 50, 53].

Так, частота рефлюкс-гастрита составляет 21,6%, очагового гастрита – 13,7%, мультифокального атрофического гастрита – 5,9%, дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) – 35,3%, хронического дуоденита и папиллита – 21,6 и 17,6% соответственно. Наблюдается прогрессирование дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка (атрофия желез – 9,8%, кишечная метаплазия – 17,6%, дисплазия I–II степени – 7,8%) [27].

Таким образом, своевременная дооперационная диагностика патологии органов пищеварения и их фармакологическая коррекция способствуют улучшению состояния и адаптации после удаления желчного пузыря.

Функциональные нарушения, связанные с удалением желчного пузыря

Особое место занимает группа больных, у которых основное заболевание не имело каких-либо побочных интра- и послеоперационных осложнений, но имеющийся у них болевой синдром всецело зависит от физиологических реакций, вызванных отсутствием желчного пузыря, и от недостаточности компенсаторных механизмов системы органов пищеварения [32, 55].

Согласно рекомендациям Римского консенсуса II и III (1999, 2006), дисфункция сфинктера Одди (СО) при отсутствии органических препятствий трактуется как постхолецистэктомический синдром, частота которого составляет, по данным литературы, около 20%. Дисфункция СО (гипер- или гипотонус) объясняется нарушением нервно-рефлекторных и гормональных связей между удаленным желчным пузырем и СО. Поскольку желчный пузырь (ЖП) модулирует ответ СО на гормональную стимуляцию холецистокинином, после ХЭ отмечается уменьшение реакции СО на холецистокинин, возникает его дискоординация [1, 37].

Дисфункция СО способствует формированию не только болевого синдрома, но и большинства диспепсических расстройств (чувство переполнения в желудке, отрыжка, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, поносы, запоры).

При выборе тактики лечения следует учитывать факторы риска, влияющие на формирование постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Профессором О.Н. Минушкиным предложено разделить их на две основные группы [40, 41]:

- 1) способствующие: дисфункция сфинктера Одди;
- 2) разрешающие: синдром избыточного бактериального роста, дуоденальная гипертензия, хроническая билиарная недостаточность, кишечная и абдоминальная гипертензия, дуоденогастральный рефлюкс [16].

Продолжение исследований в этом направлении должно не только способствовать пониманию возникших функциональных нарушений, но и выявить пределы функциональных адаптационных механизмов.

Диагностика патологии органов пищеварения после холецистэктомии основана на клинико-anamnestических проявлениях, физикальных и инструментальных данных.

Диагностические методы делятся на скрининговые и уточняющие.

Скрининговые методы:

клинические и лабораторные исследования, УЗИ органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (оценка состояния общего печеночного, желчного и панкреатического протоков, устанавливается наличие конкрементов, билиарной гипертензии (расширение холедоха более 10 мм) и др.), эндоскопический метод исследования с оценкой состояния Фатерова соска и парафатеральной зоны.

Уточняющие методы:

УЗИ общего желчного протока (ОЖП) с определением функции СО (с пищевой нагрузкой), основанное на измерении диаметра ОЖП натощак и после пищевого завтрака через определенные интервалы времени (сокращение диаметра ОЖП после нагрузки свидетельствует об отсутствии патологии СО, расширение – о спазме СО или органической патологии, при отсутствии изменений диаметра можно предположить гипотонию СО) [20, 24, 47].

Динамическая гепатобилисцинтиграфия с меченым радиофармпрепаратом (Tc^{99m} бромезидом) позволяет визуализировать внутри- и внепеченочные желчные протоки, оценить состояние СО, перистальтику двенадцатиперстной кишки, а также наличие рефлюксов желчи [23]. При дисфункции сфинктера Одди замедляется пассаж желчи, на сцинтиграммах отмечается задержка поступления фармпрепарата из желчных путей в двенадцатиперстную кишку и расширение диаметра общего желчного протока.

Дыхательный водородный тест с лактулозой применяется для пред-

ставления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки и диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, формирующегося после ХЭ и характеризующегося явлениями кишечной диспепсии (метеоризм, дискомфорт в животе, диарея и/или запор), похуданием [64]. Чувствительность дыхательного теста с лактулозой 52%, специфичность 86% [63].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) позволяет определить структуру протоковой системы, билиарную гипертензию, причины и уровень блока желчеотведения [34, 54].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) предпочтительна в диагностике опухолевых процессов в паренхиматозных органах гепатопанкреатодуоденальной зоны, однако данное исследование уступает МР-ХПГ, ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) и чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ) в выявлении конкрементов и внутрипротоковой патологии [34, 54].

МР-ХПГ и МСКТ относятся к неинвазивным методам исследования, более информативны в сравнении с УЗИ. Однако МР-ХПГ как метод первичного исследования не может являться обязательным стандартом из-за высокой стоимости оборудования и исследования, малодоступности в экстренных случаях [34].

Цель исследования – изучение состояния органов пищеварения после удаления желчного пузыря.

Материалы и методы

В исследование включено 657 больных, перенесших холецистэктомию, средний возраст 57,2±8,3 года, женщин – 74,3% (n=479), мужчин – 26,6% (n=178) в соотношении 2,7:1. Оценивались клиничко-анамнестические, физикальные данные, результаты лабораторных исследований, ультразвукового исследования органов гепатобилиарной зоны с оценкой функции сфинктера Одди (СО) [42, 43], эзофагогастродуоденоскопии, дыхательного водородного теста с лактулозой [60], по показаниям проводились гепатобилисцин-

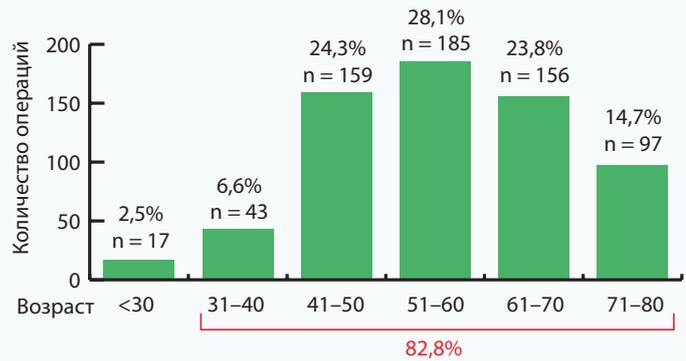


Рисунок 1. Количество холецистэктомий, выполненных в зависимости от возраста (n=657)

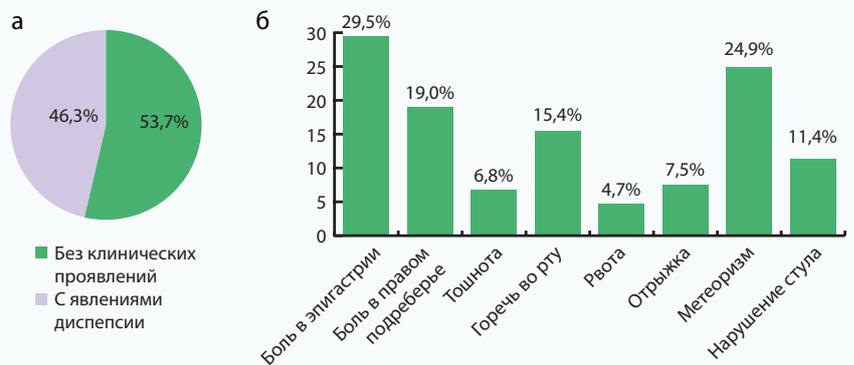


Рисунок 2. Анализ клинических проявлений и жалоб у больных с удаленным желчным пузырем (n=657)

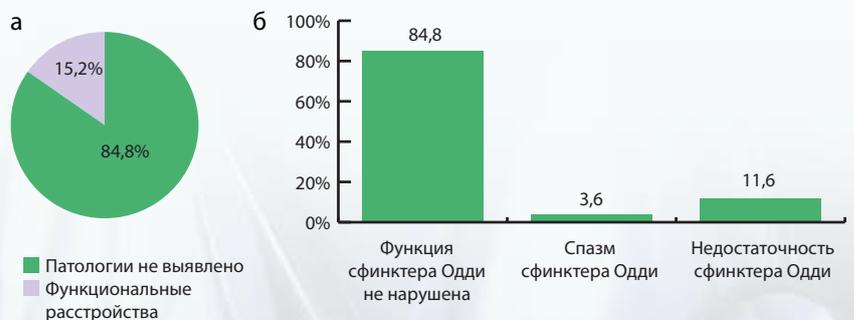


Рисунок 3. Результаты изучения функции СО по данным УЗИ (n=112)

тиграфия, МРТ, МР-ХПГ, МСКТ органов брюшной полости, позволяющие исключить органическую патологию.

УЗИ с определением максимального диаметра холедоха проводили натощак и после приема желчегонного завтрака (30 г сорбита в 100 мл теплой воды), стимулирующего выработку эндогенного холецистокинина и увеличивающего холерез. Диаметр холедоха измеряли до и после приема желчегонного завтрака через 15, 30, 45 мин.

Результаты исследования

По виду оперативного доступа больные распределялись следующим образом: лапароскопическая (ЛСК) холецистэктомия – 85,2% (n=560), открытый доступ – 12,8% (n=84), холецистэктомия из минидоступа – 2% (n=13), что свидетельствует о преимуществе малоинвазивных технологий в структуре операций, позволяющих сократить сроки послеоперационной реабилитации и адаптации [61, 62].

Лица трудоспособного возраста (от 30 до 70 лет) составили 82,8%

(рис. 1), что подтверждается литературными данными [7].

Анализ клинических проявлений показал наличие абдоминальной боли, признаков желудочной и кишечной диспепсии у 46,3% (n=304) больных после холецистэктомии. В 53,7% случаев (n=353) жалобы после удаления желчного пузыря отсутствовали (рис. 2 а, б).

Жалобы на абдоминальную боль предъявляли 48,3% (n=319) больных: в эпигастриальной области – 29,5% (n=194), в правом подреберье – 19,0% (n=125).

Признаки желудочной диспепсии установлены у 34,5% (n=226): тошнота – 6,8% (n=45), рвота – 4,7% (n=31), горечь во рту – 15,4% (n=101), отрыжка – 7,5% (n=45).

Симптомы кишечной диспепсии зарегистрированы в 35,9% (n=239) наблюдений: метеоризм – 24,9% (n=31), нарушение стула (склонность к запорам) – 5,2% (n=11), диарея – 4,3% (n=9), смена запоров диареей – 11% (n=75). Наши данные не противоре-

чат результатам исследований И.В. Козловой и соавт. [27, 35], согласно которым среди 290 (46,4%) больных после ХЭ диспепсические симптомы при целенаправленном анкетировании были выявлены у 10,4% (n=65) и отсутствовали у 36,5% (n=225).

УЗИ ОЖП с определением функции СО выполнено у 112 больных. По данным УЗИ органов гепатобилиарной зоны (ГБЗ), у большинства лиц – 86,6% (n=97) ширина общего желчного протока натощак варьировала в интервале от 6 до 10 мм, более 10 мм установлено у 11,6% (n=13), более 12 мм – у 1,8% (n=2).

Дисфункция СО выявлена у 15,2% (n=17) больных: гиподисфункция СО (или недостаточность) установлена у 11,6% (n=13) больных, спазм СО – 3,6% (n=4). У остальных больных функция СО была квалифицирована как нормальная – 84,8% (n=95) (рис. 3 а, б).

Признаки дуоденостаза: расширение просвета ДПК более 20 мм, сокращение ча-



Рисунок 4. Больная Д., 62 года. ЖКБ (холецистэктомия): ультразвуковые признаки дуоденостаза: расширение просвета ДПК до 25 мм, частота фазовых сокращений 1–2 в минуту (норма 10–12 в минуту)

стоты перистальтических волн менее 10 в минуту по данным УЗИ и/или рентгенологического исследований – выявлены у 51,8% (n=29) больных, что свидетельствует о гипертензии в ДПК (рис. 4) [13, 14, 42, 43, 48, 51].

Эзофагогастродуоденоскопия была проведена 657 больным. Анализ результатов эндоскопического исследования показал, что частота патологии органов гастродуоденальной зоны составила 64,1% (n=421). Из них удельный вес гастродуоденита, в т.ч. с



Рисунок 5. Результаты эзофагогастродуоденоскопии у больных после холецистэктомии (n=421)



Рисунок 6. Результаты дыхательного водородного теста с лактулозой у больных после холецистэктомии (n=112)

ДГР, составил 69,1% (n=291), ГЭРБ – 10,2% (n=43); язвенная болезнь желудка – 7,6% (n=32) и ДПК – 9,5% (n=40); папиллит – 3,6% (n=15) (рис. 5 а, б, в) [8–10].

Дуоденогастральный рефлюкс и папиллит могут затруднять отток желчи.

У 35,9% (n=236) больных, перенесших холецистэктомию, патологии органов эзофагогастродуоденальной зоны выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым [27] частота патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после ХЭ составляет 64,1%.

Дыхательный водородный тест (ВДТ) с лактулозой с целью диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) выполнен у 112 больных. Синдром избыточного микробного роста в тонкой кишке зарегистрирован у 30,4% (n=14) больных. Наши результаты (рис. 6 а, б, в) подтверждают мнение других авторов, установивших СИБР у 28–52% лиц после холецистэктомии [8, 33, 38, 39, 58].

МР-холангиопанкреатография была проведена у 42 больных в связи с расширением общего желчного протока более 10 мм (по данным УЗИ) для исключения органической патологии. Так, сужение терминального отдела общего желчного протока выявлено у 12 больных, избыточная культя пузырного протока – у 2, резидуальный холедохолитиаз – у 10 больных, у остальных патологии не выявлено (рис. 7). Полученные данные свидетельствуют о диагностической ценности МР-холангиографии у больных после холецистэктомии как

неинвазивного метода, проводимого в амбулаторных условиях. По данным исследований В.П. Башилова и соавт. [3], чувствительность и специфичность данного метода составляет 100 и 100%, соответственно; по данным А.С. Данилова, чувствительность составила 100%, специфичность – 95% [12, 54].

Динамическая гепатобилисцинтиграфия с Tc^{99m} бромезидом, проведенная трем больным, установила наличие дуоденостаза у одного из них (рис. 8).

Органическая патология, установленная после удаления желчного пузыря, представлена в таблице. В структуре органической патологии преобладает резидуальный холедохолитиаз – 2,9% (n=26), стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов – 1,03% (n=12), что не противоречит литературным данным [10, 21].

Обсуждение

Представленные данные и анализ 657 больных с произведенной холецистэктимией показал, что далеко не всегда боли в правом подреберье и симптомы желудочно-кишечной диспепсии связаны с холецистэктимией. В целом постхолецистэктомиический синдром, как дисфункция сфинктера Одди формируется у 15% оперированных. У значительной части больных (30–35%) они связаны с патологией, сформировавшейся и недиагностированной до операции, у 35–40% больных они являются проявлением патологии, сформировавшейся после операции, и также не связанной с дисфункцией сфинктера Одди. Представленные данные заставляют проводить тщательное дооперационное



Рисунок 7. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: больная М., 56 лет. Состояние после холецистэктомии. Расширение общего желчного протока более 10 мм (стрелка)

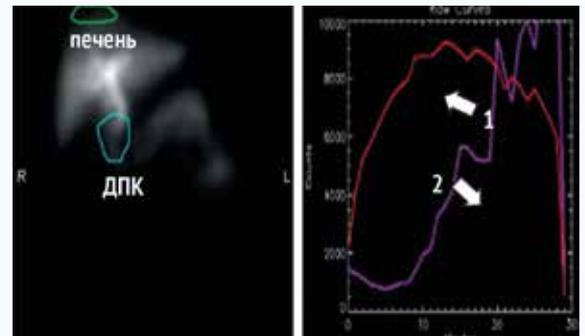


Рисунок 8. Больной Д., 51 год. ЖКБ. Состояние после холецистэктомии: динамическая гепатобилисцинтиграфия. По данным ГБС – секреторно-выделительная функция печени не нарушена (стрелка 1). Кривая в области 12-перстной кишки отражает задержку РФП, что свидетельствует о дуоденостазе (стрелка 2)

Таблица. **Диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе и/или тактические во время ХЭ**

Органическая патология, установленная после холецистэктомии	% (n)
Резидуальный холедохолитиаз	2,9% (n=26)
Стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов	1,03% (n=12)
Избыточная культя пузырного протока	0,3% (n=2)
Образование фатерова соска	0,2% (n=1)
Рак терминального отдела холедоха	0,9% (n=5)
Опухоль головки поджелудочной железы	0,2% (n=2)
Псевдокиста холедоха	0,2% (n=1)
Парафатеральный дивертикул ДПК	0,3% (n=2)
Всего	7,8% (n=51)

обследование больных, а динамическое послеоперационное наблюдение заставляет констатировать и лечить ту органическую патологию, которая развивается в послеоперационном периоде.

Выводы

1. После холецистэктомии 48% больных предъявляют жалобы

на боль и диспепсию. Удельный вес абдоминальной боли составил – 48,3%. Симптомы желудочной диспепсии установлены у 34,5%, кишечной диспепсии диагностированы в 35,9% наблюдений.

2. Признаки дисфункции сфинктера Одди (постхолецистэктомический синдром) установлен у 15,2% больных.

3. Удельный вес заболеваний пищевода и органов гастродуоденальной зоны составил 36,4%, гепатопанкреатобилиарной – 38,3%.

4. Диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе и/или тактические, во время холецистэктомии, составили 7,8%. ■

Список литературы

1. Агафонова Н.А. Билиарная боль: причины и механизмы развития, возможности медикаментозной коррекции. Consilium Medicum, 2010. – 12: 3–9. / Agafonova N.A. Biliary pain: reasons and mechanisms of development, possibilities of drug correction. Consilium Medicum, 2010. – 12: 3–9.
2. Ананикян П.П. К вопросу классификации постхолецистэктомического синдрома и сопутствующих ему заболеваний. – М., Рязань. – 1980. – С. 102–103. / Ananikyan P.P. On the issue of classification of postcholecystectomy syndrome and related diseases. – M., Ryazan. – 1980. – P. 102–103.
3. Башилов В.П., Василенко О.Ю., Харламов Б.В. Дифференцированный подход к выбору метода лечения острого калькулезного холецистита у пациентов старшей возрастной группы. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2011. – 4: 19–24. / Bashilov V.P., Vasilenko O.Yu., Kharlamov B.V. Differentiated approach to the choice of treatment of acute calculous cholecystitis in patients of older age group. Kremlevskaya Meditsina. Klinichesky Bulletin, 2011. – 4: 19–24.
4. Виноградов В.В., Нифантьев О.Е., Вишневикий В.А. Послеоперационные заболевания желчных путей. Красноярск: Изд-во Красноярского ун-та. – 1989. – 179 с. / Vinogradov V.V., Nifantev O.E., Vishnevskiy V.A. Post-operative diseases of biliary tracts. Krasnoyarsk: Publishing House of the Krasnoyarsk University. – 1989. – 179 p.
5. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е издание. Видар. – М., 2009. – 560 с. / Galperin E.I., Vetshev P.S. Manual of surgery of the biliary tract. 2nd edition. Vidar. – M., 2009. – 560 p.
6. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. – М., 1998. – 272 с. / Galperin E.I., Volkova N.V. Diseases of the biliary tract after cholecystectomy. – M., 1998. – 272 p.
7. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Качество жизни у больных желчнокаменной болезнью в отдаленный период после холецистэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010. – 9: 38–43. / Grigorieva I.N., Romanova T.I. Quality of life in patients with cholelithiasis in the remote period after cholecystectomy. Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia, 2010. – 9: 38–43.
8. Гусева Л.В., Мишушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Сравнительная характеристика причин постхолецистэктомического синдрома. Материалы XVIII Ежегодного конгресса «Гепатология сегодня». – 2013. – 1 (XXIII): 74. / Guseva L.V., Minushkin O.N., Burdina E.G. Comparative characteristic of the reasons of postcholecystectomy syndrome. Materials of the XVIII Annual Congress «Hepatology Today». – 2013. – 1 (XXIII): 74.
9. Гусева Л.В., Бурдина Е.Г. Постхолецистэктомический синдром в практике хирурга на этапе первичной медико-санитарной помощи. Научно-практическая конференция «Амбулаторная медицина XXI века». – 2013. – С. 16. / Guseva L.V., Burdina E.G. Postcholecystectomical syndrome in the practice of the surgeon in primary health care. Scientific-practical conference «Ambulatory Medicine of the XXI Century». – 2013. – P. 16.
10. Гусева Л.В., Мишушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Тактика ведения больных после холецистэктомии в амбулаторных условиях. Материалы Девятнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. – 2013. – С. 80. / Guseva L.V., Minushkin O.N., Burdina E.G. Tactics of treatment of patients after cholecystectomy as an outpatient procedure. Materials of the Nineteenth Russian Gastroenterological Week. – 2013. – P. 80.
11. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 178 с. / Davvani S.A., Vetshev P.S., A.M. Shulutko, Prudkov M.I. Cholelithiasis. GEOTAR-Media. – 2009. – 178 p.
12. Данилов А.С. Современный подход к диагностике и лечению холецистохоледохолитиаза. Автореферат, дисс ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. – 2012. – 27 с. / Danilov A.S. Modern approach to the diagnosis and treatment of cholecystolithiasis. Abstract from PhD Thesis in Medicine. Saint-Petersburg. – 2012. – 27 p.
13. Дибина Т.В. Эффективность ультразвукового метода исследования в оценке функциональной состоятельности двенадцатиперстной кишки до и после холецистэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. Томск. – 2007. – 196 с. / Dibina T.V. Effectiveness of ultrasound studies in the evaluation of functional capability of the duodenum before and after cholecystectomy. PhD Thesis in Medicine. Tomsk. – 2007. – 196 p.
14. Жерлов Г.К., Соколов С.А., Рудая Н.С., Дибина Т.В., Жерлова Т.Г. Способ оценки функциональной состоятельности двенадцатиперстной кишки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008; 4: 90. / Zherlov G.K., Sokolov S.A., Ruda N., Dibina T.V., Gorlova T.G. Method of estimation of a functional solvency of the duodenum. Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika. – 2008; 4: 90.
15. Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В. Оценка эффективности полифитохола для устранения болей и диспепсических расстройств у больных с дуоденогастральным рефлюксом. Современные проблемы гастроэнтерологии. Материалы

- межрегиональной научно-практической конференции. Под редакцией А.Н. Калягина. Иркутск. – 2008. – С. 94. / Zhigaev G.F., Krivulina E.V. assessment of the effectiveness of polyphytochol to eliminate the pain and dyspeptic disorders in patients with duodenogastric reflux. Current problems of gastroenterology. Materials of the interregional scientific-practical conference. Edited by A.N. Kalyagin. Irkutsk. – 2008. – P. 94.
16. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди. Ліки України. – 2011. – 2 (148): 100–106. / Zvyagintseva T.D., Shargorod I. Postcholecystectomy syndrome: sphincter of Oddi dysfunction. Liki Ukraini. – 2011. – 2 (148): 100–106.
 17. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди. Сучасна гастроентерологія. – 2012. – 6 (68): 81–91. / Zvyagintseva T.D., Chernobay A.I. Pathogenetic correction of biliary pain in postcholecystectomy syndrome is a dysfunction of the Oddi's sphincter. Suchasna Gastroenterologia. – 2012. – 6 (68): 81–91.
 18. Иванченкова Р.А. Правомочен ли термин «постхолецистэктомический синдром»? РЖГГК. – 1998. – 5 (прил. 5): 185–188. / Ivanchenkova R.A. Is the term «postcholecystectomy syndrome» viable? RZGGK. – 1998. – 5 (App. 5): 185–188.
 19. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы. Consilium medicum (Приложение. Гастроэнтерология). – 2006. – 2: 49–53. / Ilchenko A.A. Postcholecystectomy syndrome: clinical aspects of the problem. Consilium medicum (Appendix. Gastroenterologia). – 2006. – 2: 49–53.
 20. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. Гастроэнтерология. – 2009. – 2: 26–28. / Ilchenko A.A. Tactics of conducting the patient with postcholecystectomy syndrome. Gatsroenterologia. – 2009. – 2: 26–28.
 21. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. – М.: ООО «МИА». – 2011. – 152 с. / Ilchenko A.A. diseases of gall bladder and biliary tract. – М.: LLC «MIA». – 2011. – 152 p.
 22. Ильченко А.А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? Фарматека. – 2012. – 17: 23–29. / Ilchenko A.A. Why cholecystectomy doesn't always improve the quality of life? Farmateka. – 2012. – 17: 23–29.
 23. Ильченко А.А., Шибаева Л.О., Ходарев Н.Н. и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни. РЖГГК. – 2000. – 2: 13–20. / Ilchenko A.A., Shibaeva L.O., Khodarev N.N. Value of dynamic choleoscintigraphy in cholelithiasis. RZGGK. – 2000. – 2: 13–20.
 24. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение. Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2002. – 3: 25–34. / Kalinin A.V. the Functional disorders of the biliary tract and their treatment. Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii. – 2002. – 3: 25–34.
 25. Канищев П.А., Береза Н.М. О генезе постхолецистэктомического синдрома и его лечения. Врачебное дело. – 1986. – 10: 77–81. / Kanishev P.A., Bereza N.M. On the genesis of postcholecystectomy syndrome and its treatment. Vrachebnoye Delo. – 1986. – 10: 77–81.
 26. Ковалев А.И., Соколов А.А., Аккуратова А.Ю. Постхолецистэктомический синдром: причины и тактика хирургического лечения. Новости хирургии. – 2011. – 19 (1): 20–21. / Kovalev A.I., Sokolov A.A., Akkuratova A.Y. Postcholecystectomy syndrome: causes and surgical treatment. Novosti Khirurgii. – 2011. – 19 (1): 20–21.
 27. Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С.В. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии. Врач. – 2010. – 9: 72–76. / Kozlova I.V., Graushkina E.V., Volkov S.V. Clinical and functional and structural disturbances of gastroduodenal zone after cholecystectomy. Vrach. – 2010. – 9: 72–76.
 28. Костюченко М.В. Дисфункция сфинктерного аппарата желчных путей после холецистэктомии: современные аспекты лечения. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2013. – 3: 24–30. / Kostyuchenko M.V. Dysfunction of the sphincter apparatus of biliary tract after cholecystectomy: modern aspects of treatment. Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologia. – 2013. – 3: 24–30.
 29. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом. Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург». Гастро. – 2003. – 2–3: 93. / Lazebnik L.B., Kopaneva I.M., Ezhova T.B. Comparative study of quality of life in patients with cholelithiasis and postcholecystectomy syndrome. Materials of the 5th Slavic-Baltic Scientific Forum «Saint-Petersburg». Gastro. – 2003. – 2–3: 93.
 30. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (Обзор лит. и собств. наблюдения). Терапевтический архив. – 2004. – 2: 83–87. / Lazebnik L.B., Kopaneva I.M., Ezhova T.B. Need for medical care after surgery on the stomach and gall bladder (Review of references and own observations). Terapevtichesky Arkhiv. – 2004. – 2: 83–87.
 31. Лаптев В.В., Цкаев А.Ю., Гивировская Н.Е., Овчинников С.В., Мортазави М.К. Методы диагностики и лечение больных с постхолецистэктомическим синдромом. РМЖ. Гастроэнтерология. – 2009. – 5: 357. / Laptev V.V., Skaev A.Y., Navirovska N.E., Ovchinnikov S.V., Mortazavi M.K. Methods of diagnosis and treatment of patients with postcholecystectomy syndrome. RMZ. Gastroenterologia. – 2009. – 5: 357.
 32. Левин М.Д., Мендельсон Г., Коршун З. Сфинктер Одди и его роль в патогенезе заболеваний желчно-панкреатической зоны. Новости хирургии. – 2011. – 19 (6): 139–145. / Levin M.D., Mendelson G., Korshun Z. Oddi's sphincter and its role in the pathogenesis of diseases of the gall-pancreatic zone. Novosti Khirurgii. – 2011. – 19 (6): 139–145.
 33. Лялюкова Е.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. Лечащий врач. – 2013. – 1: 813. / Lyalyukova E.A. Dysfunction of Oddi's sphincter and bacterial overgrowth syndrome in the

- bowel. Lechaschiy Vrach. – 2013. – 1: 813.
34. Лимончиков С.В., Кононенко С.Н., Ерофеева Т.А., Мкртумян А.М. Оптимизация диагностического и лечебного алгоритма при механической желтухе. Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – 4: 10–14. / Limonchikov S.V., Kononenko S.N., Erofeev T.A., Mkrtyumyan A.M. Optimization of diagnostic and therapeutic algorithms in obstructive jaundice. Kremlevskaya Meditsina. Klinichesky Vestnik. – 2011. – 4: 10–14.
 35. Лопатина Е.Ю. Роль *Helicobacter pylori* инфекции в формировании диспепсических расстройств у больных желчнокаменной болезнью до и после лапароскопической холецистэктомии. Автореф. дисс ... канд. мед. Наук. – М., 2007. – 2–24. / Lopatina E.Y. Role of *Helicobacter pylori* infection in the formation of dyspeptic disorders in patients with cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy. PhD Thesis in Medicine. – M., 2007. – 2–24.
 36. Маев И.В., Самсонов А.А. и соавт. Консервативная терапия желчекаменной болезни. Фарматека. – 2010. – 12: 61. / Maev I.V., Samsonov A.A. et al. Conservative therapy of cholelithiasis. Farmateka. – 2010. – 12: 61.
 37. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта. Лечащий врач. – 2013. – 4: 19. / Mehtiyev S.N., Mehtiyeva O.A. Algorithm for the management of patients with functional disorders of the biliary tract. Lechaschiy Vrach. – 2013. – 4: 19.
 38. Мечетина Т.А., Ильченко А.А., Лычкова А.Э. Применение рифаксимины при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных, перенесших холецистэктомию. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – 3: 93–99. / Mechetina T.A., Ilchenko A.A., Lychkova A.E. effect of rifaximin Use in the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine in patients undergoing cholecystectomy. Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia. – 2011. – 3: 93–99.
 39. Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с. / Mechetina T.A. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine after the cholecystectomy. Abstract from PhD Thesis in Medicine. – M., 2011. – 22 p.
 40. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. Лечащий врач. – 2015. – 2: 40–47. / Minushkin O.N. Syndrome after cholecystectomy in the practice of the therapist and the gastroenterologist. Lechaschy Vrach. – 2015. – 2: 40–47.
 41. Минушкин О.Н. Современные представления о постхолецистэктомном синдроме в свете рекомендаций Римского консенсуса II–III. Медицинский Совет. – 2015. – (13): 70–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-70-75. / Minushkin O.N. Modern ideas about postcholecystectomy syndrome in light of the recommendations of the Rome consensus II–III. Medical Advice. – 2015. – (13): 70–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-70-75.
 42. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 2-х томах. – М.: Видар. – 1996. – 1: 33. / Mitkov V.V. Clinical manual ultrasonic diagnosis in 2 volumes. – M.: Vidar. – 1996. – 1: 33.
 43. Лемешко З.А., Пиманов С.И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Митькова В.В. Ультразвуковое исследование двенадцатиперстной кишки. IV том. II часть. – М.: Видар. – 1997. – 40–48. / Lemeshko Z.A., Pimanov S.I. Clinical manual of ultrasound diagnostics. Mitkova under the editorship of Mitkov V.V. Ultrasound examination of the duodenum. Volume IV. Part II. – M.: Vidar. – 1997. – 40–48.
 44. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Цкаев А.Ю. и соавт. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных микрохоледохолитиазом. Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – 12 (2): 62–68. / Nesterenko Y.A., Laptev V.V., Ckaev A.Y. et al. Topical issues of diagnosis and treatment of patients with microgametocytes. Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii. – 2007. – 12 (2): 62–68.
 45. Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром. Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – 11 (1): 28–33. / Nechay A.I. Postcholecystectomy syndrome. Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii. – 2006. – 11 (1): 28–33.
 46. Орлов С.В. Сравнительный анализ качества жизни у больных калькулезным холециститом, оперированных традиционным и лапароскопическим методами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов. – 2008. – С. 12. / Orlov S.V. Comparative analysis of quality of life in patients with calculous cholecystitis, operated traditional and laparoscopic methods. Abstract from the PhD Thesis in Medicine. – Saratov. – 2008. – P. 12.
 47. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Паньков А.Г., Бабкова И.В., Орлов С.Ю., Зубова Н.В. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии. РЖГГК. – 2011. – 21 (3): 28–34. / Pancyrev Y.M., Sharovalyants S.G., Chernjakevich S.A., Pankov A.G., Babkova I.V., Orlov S.Y., Zubova N.V. / In. Functional disorders of the Oddi's sphincter after cholecystectomy. RZGGK. – 2011. – 21 (3): 28–34.
 48. Пиманов С.И., Шиленок А.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Метод. рекомендации. Мн., 1996. – 29 с. / Pimanov S.I., Shilenok V.A. Ultrasonic diagnostics of diseases of stomach and duodenum: Method. recommendations. Mn., 1996. – 29 p.
 49. Суздальцев И.В., Золотухин Т.Ф., Архипов О.И. и др. Постхолецистэктомический синдром: причины, факторы риска, современные методы диагностики и лечения. – М.: АНМИ. – 2003. – 118 с. / Suzdaltsev I.V., Zolotukhin T.F., Arkhipov O.I. et al. Postcholecystectomical syndrome: causes, risk factors, modern diagnostics and treatment methods. – M.: ANMI. – 2003. – 118 p.
 50. Суздальцев И.В., Коротко П.Ф., Пылева Е.Г. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса и ее энзимокоррекция при желчнокаменной болезни и после холецистэктомии. РЖГГК. – 2003. – XIII (6): 38–43. / Suzdaltsev I.V., Korot'ko G.F., Pyleva E.G. Evacuation activity of the gastroduodenal complex and its enzyme correction in cholelithiasis and after cholecystectomy. RZGGK. – 2003. – XIII (6): 38–43.
 51. Ткач С.В. Моторно-эвакуационная функция желудка у больных с язвенным пилородуоденальным стенозом.

- Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXIII междунар. науч.-практ. конф. – №9 (23). Новосибирск: СибАК. – 2013. / Tkach S.V. Motor-evacuation function of the stomach in patients with ulcer pyloroduodenal stenosis. Modern medicine: current issues: collection of articles in mater. XXIII of International Scientific and Research Conference. – No.9 (23). Novosibirsk: SibAC. – 2013.
52. Токин А.Н. Минимальноинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни и ее осложнений. Дис. д-ра мед. наук. – Москва. – 2008. – 284 с. / Tokin A.N. Minimally invasive technologies in treatment of cholelithiasis and their complications. Doctor of Medicine Thesis. – Moscow. – 2008. – 284 p.
53. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. – Пермь. – 2002. – 96 с. / Tsimmerman Y.S. Chronic cholecystitis and chronic pancreatitis. – Perm. – 2002. – 96 p.
54. Шейко С.Б., Басос С.Ф., Ратников В.А., Азимов Ф.Х., Скульский Ф.К., Зорин Я.П. Значение и эффективность МРТ в диагностике острого холецистита и его осложнений. XVI Съезд Российского общества эндоскопических хирургов (РОЭХ). 25–28 февраля 2013 г. / Sheiko S.B., Basos S.F., Ratnikov V.A., Asimov F.H., Lazarev F.K., Zorin Y.P. Value and effectiveness of MRI in the diagnosis of acute cholecystitis and its complications. XVI Congress of the Russian society of endoscopic surgeons (ROACH). February 25–28, 2013.
55. Шептулин А.А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы. РЖГГК. – 2005. – 4: 70–74. / Sheptulin A.A. Roman criteria of functional disorders of the gall-bladder and Oddi's sphincter: controversial and unresolved issues. RZGGK. – 2005. – 4: 70–74.
56. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. РМЖ. – 2009. – 11 (2): 48–53. / Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A. et al. Abdominal pains: mechanisms of formation, rational approach to the selection of therapy. RMZ. – 2009. – 11 (2): 48–53.
57. Birke E.R. Article on the problems of biliary tract diseases and their therapy. Summary report. Therapiewoche. – 1974. – 16: 1803–1806.
58. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World. J. Gastroenterol. – 2010. – 16: 2978–2990.
59. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology. – 2006. – 130 (5): 1377–1390.
60. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M. 1 st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – 29 (suppl. 1): 1–49.
61. Kellett M.J., Wickham J.E.A., Russel R.C.G. Percutaneous cholecystolithotomy. Br. Med. J. – 1988. – 296: 453–455.
62. Werner K.F.J., Gooszen H.G. Randomized clinical trial on small-incision and laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic cholecystolithiasis: primary and clinical outcome. J. Med. Sci. – 2005. – 21: 378–382.
63. Parodi A., Capurso G., Perri F. et al. H2-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – 29 (suppl. 1): 18–22.
64. Rambaud J.C., Buts J.P., Corthier G., Flourie B. Gut microflora: Digestive physiology and pathology. Paris. John Libbey. Eurotext. – 2006: 19–32.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №14, 2016 г., стр. 122–128.

Иммуннопатология: метаболические компоненты комплексной терапии



В лекции «Иммуннопатология: метаболические компоненты комплексной терапии» аллерголог–иммунолог, доктор медицинских наук, профессор Военно–Медицинской Академии (г. Санкт–Петербург, Россия) Дмитрий Вологжанин привлёк внимание слушателей к мультидисциплинарной проблеме.

Нагрузка на иммунитет возрастает

«Всё чаще пациенты обращаются к врачам с просьбой «поднять иммунитет», – констатирует профессор Вологжанин. Несмотря на формулировку вопроса, он отражает суть серьёзной проблемы – состояние иммунной системы в популяции оставляет желать лучшего. Нагрузка на иммунитет с каждым годом возрастает. Причин для этого более чем достаточно: возрастающая антропогенная нагрузка (ухудшение экологии, создание новых материалов и лекарственных средств), появление новых агрессивных штаммов микроорганизмов и многое другое. В связи с этим закономерно увеличивается и вероятность срыва в работе иммунной системы, приводящего к формированию иммуннопатологии.

По данным экспертов ВОЗ, самая распространённая причина иммунной недостаточности – это недостаточность питания, которое как в России, так и в Казахстане отличается рядом серьёзных нарушений, характеризующихся недостаточным поступлением полноценных белков, большинства витаминов и целого ряда макро- и микроэлементов, дефицитом полиненасыщенных жирных кислот на фоне избыточного поступления животных жиров.

Проблема недостаточного или неадекватного питания становится

особенно актуальной в ситуациях, связанных с увеличением потребности в энергии и нутриентах. Например, при критических состояниях или травмах. Классическим примером метаболической дисфункции такого рода является травматическая болезнь, протекающая со значительным повышением интенсивности основного обмена, усилением протеолиза и образования жирных кислот и нейтральных триглицеридов.

Поиск новых подходов к восстановлению и поддержанию иммунной системы

Необходимость поиска новых подходов к восстановлению и поддержанию функциональной состоятельности иммунной системы очевидна. Один из них основан на использовании способности ряда нутриентов оказывать влияние на состояние иммунной системы. Основоположником учения о влиянии состояния питания на иммунитет считается Nevin Scrimshaw. В 50-е годы XX столетия он доказал, что частота инфекционных заболеваний у населения Панамы коррелирует с выраженностью малнутриции. Но, справедливости ради, следует отметить, что ещё в 40-е годы прошлого века Владимир Ильич Иоффе предложил термин общей иммунологической реактивности, под которой понимал потенциальную способ-

ность организма отвечать иммунной реакцией на всякое адекватное антигенное раздражение, и обнаружил, что у лиц с алиментарной дистрофией она значительно снижена.

Принципиальное изменение во взглядах на проблему произошло в 1992 году после опубликования Daly J.M. с соавторами результатов использования у хирургических больных специальных диет, обогащённых аргинином, РНК и омега-3 ПНЖК. Применение такого питания сопровождалось снижением частоты инфекционных осложнений и продолжительности стационарного лечения пациентов, что свидетельствовало о позитивном влиянии на состояние иммунной системы. Питательные вещества, обладающие наиболее выраженной способностью стимулировать иммунные реакции, получили название «иммунонутриентов».

Важное значение нутриционного статуса пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой для дальнейшего течения травматической болезни можно проиллюстрировать результатами исследований, проведенных в Военно-Медицинской академии. В частности, было показано, что прогноз развития в посттравматическом периоде системного воспалительного ответа и сепсиса в известной степени зависит от исходного состояния пула свободных аминокислот в плазме. Основные отличия в относительном содер-

жании глутамина наблюдались уже в течение первых суток посттравматического периода. Если при неосложнённом течении его уровень в этот период оставался нормальным, то в случае развития осложнений наблюдалось выраженное снижение. Осложнённое течение травматической болезни также характеризовалось более низким относительным содержанием таурина и фенилаланина в начальном периоде.

Наиболее физиологичным способом коррекции состояния иммунной системы является метаболический. Иммунная система, как одна из наиболее сложных интегративных систем организма, нуждается в постоянной метаболической поддержке. Вместе с тем потребности иммунной системы специфичны: особенно она нуждается в ряде питательных веществ, получивших название иммунонутриенты: аргинине, глутамине, таурине, цистеине, ПНЖК, витаминах С, А и Е, цинке, селене, железе, а также пробиотиках.

Теория «метаболической иммунодепрессии»

В 1970-е годы выдающийся советский учёный Владимир Михайлович Дильман предложил теорию «метаболической иммунодепрессии». Он обратил внимание на то, что комплекс нарушений, ассоциированных с избыточной массой тела, нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией составляют основу формирования ряда форм патологии, включая и злокачественные новообразования. Было отмечено, что на фоне гиперлипидемии наблюдается угнетение иммунитета, а при нормализации липидного обмена происходит его восстановление.

Вместе с тем, влияние липидов на иммунный статус носит неоднозначный характер. Исследования показали, что применение полного парентерального питания, основанного на липидах, приводит к росту общего числа циркулирующих Т-лимфоцитов (CD4+ клеток), росту продукции ИЛ-2 и антител-

зависимой клеточной цитотоксичности. Гиперхолестеринемия легкой и умеренной степеней ассоциируется с повышением активности иммунной системы, выражающимся в увеличении числа Т-лимфоцитов. А гиперхолестеринемия легкой и умеренной степеней ассоциируется с повышением активности иммунной системы, выражающимся в увеличении числа Т-лимфоцитов.

Было обнаружено, что у лиц, которые не болели ОРВИ, уровень холестерина и ЛПНП достоверно выше, чем у людей, подверженных простудам. Оказалось, что «холестериновый оптимум» для иммунной системы составляет 5,5–6,5 ммоль/л, то есть расположен у верхней границы нормальных значений показателя.

Эффективность эссенциальных фосфолипидов

Фосфолипиды – сложные липиды, в которых содержатся жирные кислоты, фосфорная кислота и дополнительная группа атомов, во многих случаях содержащая азот. Основным фосфолипидом в человеческом организме является фосфатидилхолин. Более известное его название «лецитин».

Свойства фосфолипидов определяются не только входящим в их состав многоатомным спиртом, но и от жирной кислоты, которая в них присутствует. Жирные кислоты подразделяются на насыщенные и ненасыщенные. Насыщенные содержат только одинарные связи между атомами углерода. Мононенасыщенные содержат двойную, реже, тройную связь. Полиненасыщенные жирные кислоты имеют две и более двойные или тройные связи. Фосфолипиды не играют роли в обеспечении организма энергией. Их функция – структурная.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты относятся к семейству ненасыщенных, имеющих двойную углерод-углеродную связь в омега-3-позиции, то есть после третьего атома углерода, считая от метилового конца цепи жирной кислоты.

Наиболее важными омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами являются альфа-линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота.

Омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты относятся к семейству ненасыщенных жирных кислот, имеющих двойную углерод-углеродную связь в омега-6 позиции, то есть между шестым и седьмым атомами углерода, считая от метилового конца цепи жирной кислоты. Некоторые медицинские исследования подтверждают, что избыточное потребление Омега-6 жирных кислот по отношению к Омега-3 кислотам может увеличить риск ряда заболеваний.

Современная диета включает большое количество Омега-6 и недостаточное Омега-3, это делает проблему актуальной во многих странах, включая и Россию. Наилучшее соотношение – 4:1, а современный человек получает из своей диеты примерно 20:1, то есть в пять раз меньше Омега-3 жирных кислот, что вызывает дисбаланс в обменных процессах, и может привести к заболеваниям. Основное решение этой проблемы – увеличение в рационе доли Омега-3 по отношению к Омега-6 путём приёма специальных добавок Омега-3.

При употреблении человеком с пищей достаточного количества полиненасыщенных жирных кислот, особенно омега-3, они преобладают в составе фосфолипидов. Если же организм испытывает дефицит в полиненасыщенных жирах, то в составе фосфолипидов будут представлены преимущественно насыщенные жирные кислоты или мононенасыщенные. Показано, что холестерин и насыщенные жирные кислоты делают мембраны клеток более «твёрдыми» и ригидными. Фосфолипиды с ненасыщенными жирными кислотами, наоборот, повышают текучесть и функциональную состоятельность мембран.

В частности, с возрастом соотношение холестерин/фосфолипиды также, как правило, увеличивается в пользу холестерина. Это рас-

смазывают как один из факторов старения организма, поскольку мембраны становятся жесткими и хуже начинают реагировать на гормональные и другие сигналы. Поступление дополнительных количеств фосфолипидов в организм способно «омолаживать» клеточные мембраны.

В растительных источниках омега-3 жирных кислот крайне мало. В соевом масле – от 5 до 15% всех жирных кислот, больше всего их содержится в масле льняного семени.

Основной источник омега-3 ЖК для человека – морепродукты. Однако, к сожалению, это – наименее потребляемая группа продуктов питания в Республике Казахстан. По данным сайта КазахЗерно, среднестатистическое потребление рыбы и морепродуктов в Астане в 2015 году составляло всего 7,5 кг/год. При этом наименее разница в употреблении рыбы между наиболее и наименее обеспеченными слоями населения составляла почти в 3 раза.

По утверждению директора фонда психического здоровья Великобритании Andru McCulloch, аналогичная ситуация наблюдается и в Англии, где «сегодня житель ... съедает на 35% меньше овощей и на 66% меньше рыбы – основного источника жирных кислот омега-3». Предполагается, что такие перемены в питании являются одним из факторов, способствующих распространению в мире депрессии, шизофрении, синдрома дефицита внимания и болезни Альцгеймера. В 2001 году Джозеф Хиббелл опубликовал работу, в которой показал прямую связь между потреблением рыбы и количеством совершаемых убийств.

Эссливер Н

Очевидно, что изменением пищевого менталитета проблему не решить. Нужны дотации в виде жирных кислот и фосфолипидов, что в свое время привело к созданию субстанций эссенциальных фосфолипидов, одной из которых является Эссливер Н. Ведущим, активно действующим началом является полиненасыщенный фосфатидил-

холин, содержание которого путем специальной технологической обработки увеличено по сравнению с природным лецитином в 4–5 раз и достигает 76%.

Почему, рассматривая вопросы иммунокоррекции, мы обращаем внимание на препарат с гепатопротекторными свойствами?

Печень – один из основных органов иммунной системы, мощный орган лимфопоэза в эмбриональном периоде и, возможно, у взрослых. Купферовские клетки – макрофаги печени – составляют около 15% от общего числа клеток печени и 80% всех макрофагов тела. Лимфоток в печени составляет 15–20% всего лимфотока организма. Печень синтезирует белки острой фазы (С-реактивный белок и связывающий маннозу лектин), белки системы комплемента и др.

Показано, что толерантность к вводимым перорально антигенам можно индуцировать только при нормальном физиологическом кровоснабжении печени и не удаётся сформировать после операции по созданию portoкавальных анастомозов.

Не так давно было установлено, что роль печени в иммунной системе человека недооценивалась. Оказалось, что здоровые клетки печени могут уничтожать аутореактивные CD8+ клетки и таким образом срывать выполнение приказов иммунной системы. Это открытие объясняет, почему при пересадке аллогенные трансплантаты печени не отторгаются или почти не отторгаются.

Вариантом терапии, направленной на коррекцию поступления в организм фосфолипидов, является назначение препарата Эссливер Н. Препарат принимается по 2 капсулы 3 раза в день не менее трех месяцев. Нужно понимать, что метаболическая терапия не даёт быстрого эффекта. Оптимальный курс препарата – 6 месяцев.

Фосфолипиды встраиваются в дефекты мембраны гепатоцита и восстанавливают структуру мембраны клетки. Нормализуется транспорт веществ через мембрану

клетки. Восстанавливается функция гепатоцита.

Доказательная база эффективности эссенциальных фосфолипидов обширна: 121 исследование на различных типах экспериментальных моделей (30 типов моделей, 7 различных видов животных), 217 клинических исследований с использованием клинических, биохимических, гистологических методов и электронной микроскопии с участием 13 435 пациентов с хроническим гепатитом, жировой инфильтрацией печени, фиброзом, циррозом печени, а также перенесших печеночную кому в том числе, 18 двойных слепых исследований, 132 – проведенные с целью оценки 3 групп критериев (субъективные, клинические и биохимические), 42 – дополнительно оценивавших гистологические признаки, в 4-х были использованы дополнительно электронно-микроскопические признаки.

Про- и пребиотики – компоненты функционального питания

Наряду с антигенами пищи важнейшим условием созревания слизистой ЖКТ и формирования иммунной системы является воздействие бактериальных компонентов. Баланс между симбиотической и патогенной микрофлорой определяет активность иммунной системы и является источником её развития.

Однако, возникает вопрос: в какой степени мы владеем инструментами, позволяющими оценить состояние микрофлоры кишечника? Наиболее полное исследование микрофлоры кишечника – исследование кала на дисбиоз, включает в себя 39 показателей. И этого явно недостаточно.

Проект «Микробиом человека»

Один из наиболее интересных исследовательских проектов в этом направлении – проект Национальных институтов здоровья (NIH) США Микробиом человека (Human Microbiome Project). Чтобы полу-

чить представление о нормальном человеческом микробиоме, были собраны образцы тканей из 15 мест на теле 129 мужчин и из 18 мест у 113 женщин. Все добровольцы, предоставившие свой биологический материал, предварительно обследованы и признаны здоровыми, это взрослые люди от 18 до 40 лет. У каждого из них исследователи, в числе прочих образцов, брали по три образца слизистой с внутренней стороны щеки, носа, кожи за ухом и с локтевого сгиба, а также фекальные образцы. По результатам генетического анализа собранного материала установлено, что в организме человека обитает более 10 тысяч видов различных микробов. Если в геноме человека 22 тысячи генов, кодирующих белки для обслуживания нашего метаболизма, микробиом привносит около 8 миллионов уникальных кодирующих генов. Таким образом, бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем его собственных.

С позиции новых знаний человека следует рассматривать как «сверхорганизм», чей обмен веществ обеспечивается совместной слаженной работой ферментов, закодированных не только в геноме *Homo sapiens*, но и в геномах сотен видов симбиотических микробов.

В настоящее время имеются принципиально два пути коррекции микробиоты человеческого организма: пробиотики = живые микроорганизмы, которые при естественном введении способны оказывать благоприятное влияние на организм человека через оптимизацию его кишечной микрофлоры и пребиотики = неперевариваемые в кишечнике ингредиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника.

Иными словами, можно просто и быстро провести заместительную терапию, а можно создать условия для полноценной жизнедеятельности собственной микрофлоры.

Бактистатин®

Удачным примером препарата, объединяющего различные подходы в коррекции микробиоты, является препарат Бактистатин, в состав которого входят три взаимосоусиливающих друг друга компонента: стерилизованная культуральная жидкость *Bacillus Subtilis*, сорбент цеолит и гидролизат соевой муки.

Bacillus Subtilis – вид грамположительных спорообразующих аэробных почвенных бактерий, получивший название «сенная палочка» из-за того, что изначально культуру выделяли из прелого сена. Традиционно относится к почвенным микроорганизмам. Из почвы она попадает на листья растений, фрукты и овощи. Является частью нормальной микрофлоры кишечника животных и человека.

Активные метаболиты *B. Subtilis* = уникальный набор естественных биологически активных компонентов: лизоцим, бактериоцины, каталазы, ферменты, аминокислоты, полипептиды и др.

Благодаря продуцируемым антибиотикам и способности закислять среду обитания, *B. subtilis* является антагонистом патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (сальмонелла, протей, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибки); ферменты удаляют продукты гнилостного распада тканей.

Таким образом, совокупность биологически активных компонентов обеспечивает коррекцию дисбиотических изменений микрофлоры ЖКТ за счет подавления условно-патогенных микроорганизмов и стимуляции функциональной активности нормальной микрофлоры кишечника.

Соевый олигосахарид является источником питания и высокоэффективным стимулятором роста бифидобактерий, способствует снижению активности микробных ферментов, принимающих участие в образовании продуктов с потенциальным токсическим эффектом на организм человека, не деградирует и не утилизируется в желудке

и тонкой кишке, но подвергается ферментации и ассимиляции микроорганизмами толстой кишки и является частью защитной среды метаболитов, во многом отвечающей за прочность их сорбции на поверхности цеолита.

Цеолит или «кипящий камень» (греч. *zéo* – киплю и *líthos* – камень) обладает характерной структурой, изобилующей полостями, занятыми большими катионами и молекулами воды. Каркасная структура цеолита построена из соединенных вершинами тетраэдров. Угловые положения в них занимают атомы кислорода, а центры заполнены малыми атомами (Si). Роль больших ионов в полостях выполняют одно- или двухзарядные катионы Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Ba^{2+} .

В Бактистатине цеолит выполняет 2 основные функции. Первая – селективная сорбция, то есть сорбционные свойства по отношению к соединениям с низкой молекулярной массой, выраженная способность связывать соли тяжелых металлов, радионуклиды, токсины, альдегиды, газы. При этом он не вступает в прямое взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками, оставляя их в ЖКТ, и участвует в селективном ионообмене, являясь источником микроэлементов. Вторая – носитель, то есть активные компоненты препарата, сорбированные на цеолите, высвобождаются постепенно за счёт чего возможна доставка компонентов препарата на всем протяжении кишечника и длительное поддержание высокого уровня активности препарата.

Эффективность Бактистатина подтверждена рядом наград.

Закончил свою лекцию профессор Вологжанин словами главного гастроэнтеролога Санкт-Петербурга профессора Евгения Ивановича Ткаченко: «Учитывая антибактериальные, противовирусные, регуляторные, метаболические эффекты, можно говорить о бурно развивающемся направлении в медицине: пробиотической терапии». ■

Хронический панкреатит. Новые данные



Л.В. Масловский – д.м.н.

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

В настоящей статье рассматриваются современные данные, посвященные этиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению хронического панкреатита и представляющие интерес для терапевтов и гастроэнтерологов. Обзор приведенных данных свидетельствует о прогрессе в понимании этиологии ХП, появлении новых информативных диагностических методик, определенной переоценке клинических данных и лечебных подходов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, этиология, диагностика, лечение.

L.V. Maslovsky – MD

Central State Medical Academy of RF President Affairs Management, Moscow

Chronic pancreatitis. New findings

This article presents modern data devoted to etiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy of chronic pancreatitis that are of interest to therapists and gastroenterologists. The review of the provided data testifies about the progress in understanding of the CP etiology, appearance of new informative diagnostics methods, certain reevaluation of clinical data and therapeutic approaches.

Keywords: chronic pancreatitis, etiology, diagnostics, therapy.

За последние несколько лет в области панкреатологии было выполнено большое количество работ, посвященных этиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП). В настоящей статье рассматриваются данные, представляющие интерес для терапевтов и гастроэнтерологов.

Роль генетических мутаций в генезе ХП изучается продолжительный отрезок времени. Наследственный панкреатит впервые был описан более 60 лет назад. Причиной его развития являются мутации генов, вовлеченных в регуляцию протеазно/антипротеазной системы (PRSS1, SPINK1, CTSC, CPA1). Наличие данных мутаций увеличивает вероятность разви-

тия не только наследственного, но и других вариантов панкреатита (идиопатического или алкогольного), особенно при дополнительном воздействии неблагоприятных внешних факторов, таких как алкоголь, курение и т.д.

У 40% больных идиопатическим рецидивирующим острым или хроническим панкреатитом выявляются мутации гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR) [2, 3]. Они способствуют сгущению секрета поджелудочной железы и predisposing к развитию эпизодов острого панкреатита и формированию ХП под влиянием различных факторов внешней среды (прием алкоголя или лекарств, употребление жирной пищи и т.д.).

Недавно была показана принципиально иная возможность развития ХП, которая обусловлена мутацией гена, кодирующего липазу [carboxyl-ester lipase gene (CEL)]. Наличие гибридной аллели [CEL-НУВ] гена было выявлено в 14,1% (10/71) случаев семейного панкреатита по сравнению с 1,0% (5/478) в контроле; в 3,7% (42/1,122) случаев неалкогольного панкреатита по сравнению с 0,7% (30/4,152) в контроле (OR=5,2; 95% CI=3,2–8,5). Таким образом, риск развития ХП у носителей данного гена в 5 раз выше, чем в популяции. Экспрессия CEL-НУВ в клеточных моделях вызывала снижение липолитической активности и секреции, внутриклеточную аккумуляцию липазы и индуцировала аутофагию.

Представленные данные показывают возможность развития ХП, связанную с дефектами протеазно-антипротеазной системы или нарушением протоковой проходимости [1].

Известно, что приблизительно у 4–5% больных ХП в течение 20 лет развивается рак поджелудочной железы, особенно высока вероятность развития у пациентов с наследственным и тропическим панкреатитом [4, 5]. У части больных рак поджелудочной железы, приводя к обструкции панкреатических протоков, определенный отрезок времени может протекать под маской ХП. В исследовании Munigala S. и соавт. (2014) проводилось изучение частоты недиагностированного рака поджелудочной железы у пациентов с недавно (до 3 лет) установленным диагнозом ХП. Ретроспективный анализ данных 471 992 пациентов за 10-летний период показал, что у 917 больных (0,19%) был выявлен рак поджелудочной железы, у 2175 пациентов (0,46%) диагноз ХП был установлен впервые. Рак поджелудочной железы, выявленный в течение 2 лет после постановки диагноза ХП, был обнаружен у 44 пациентов, что составило 4,8% от количества больных раком поджелудочной железы. Время, прошедшее от момента постановки диагноза ХП и до установления наличия рака поджелудочной железы, составило ≤ 60 дней у 14 пациентов, 3–12 месяцев – у 25 и 13–24 месяца – у 5 больных. Таким образом, у 5% больных раком поджелудочной железы первоначально ошибочно был поставлен диагноз ХП. О возможности рака поджелудочной железы необходимо помнить у пациентов в возрасте старше 40 лет, особенно при отсутствии в анамнезе злоупотребления никотином и алкоголем [6].

В последние годы наблюдается заметный рост публикаций, посвященных аутоиммунному панкреатиту (АИП) [7–13]. Выделяют 2 типа АИП: I тип АИП – лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит рассматривается как панкреатическое проявление си-

стемного аутоиммунного расстройства – IgG4-ассоциированного заболевания; II тип АИП, идиопатический протоково-центрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями, видимо, является самостоятельным заболеванием ПЖ [8, 11, 12].

I тип АИП характеризуется преимущественным возникновением у мужчин старше 50 лет, отсутствием болей или слабой их интенсивностью, быстрым прогрессированием экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности вследствие выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов; развитием механической желтухи вследствие сочетанного с АИП IgG4-склерозирующего холангита; повышением уровня IgG4 в сыворотке крови; присутствием в сыворотке крови различных аутоантител, гипергаммаглобулинемии; диффузным или очаговым уплотнением поджелудочной железы по данным УЗИ, КТ, МРТ, часто принимаемым за карциному ПЖ (частота ошибочно выполненной панкреатэктомии примерно 30%). У больных АИП I типа часто наблюдаются внепанкреатические проявления заболевания: склерозирующий холангит – 49,9–73,9%, сиалоаденит 5,7–20,3%, дакриоаденит 1,0–5,1%, ретроперитонеальный фиброз – 2,0–9%, интерстициальный нефрит – 1,9–8,5%, лимфоаденопатия – 9,2–32,9%, тиреоидит – 7%, интерстициальная пневмония – 7%, орбитальные псевдоопухли – 2%. При патогистологическом исследовании выявляется инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами и IgG4-позитивными плазмозитными муароформным фиброзом, облитерирующий флебит [9, 10, 13].

Частота II типа АИП в Восточной Азии составляет 1–6%, в то время как в Европе и Северной Америке от 15 до 38% от общего числа больных АИП. Болеют молодые пациенты, гендерные различия не существенны, уровень IgG и IgG4 не изменен, аутоантитела не выявляются. Клинические про-

явления включают абдоминальные боли и эпизоды острого панкреатита, в 16% случаев фиксируется неспецифический язвенный колит, возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото. Гистологические признаки: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами, очаговая деструкция эпителия протоков. Позитивный ответ на кортикостероидную терапию характерен как для I, так и для II типа АИП [14–16].

Диагностика АИП I типа основана на комбинации пяти основных критериев:

1. Данные методов визуализации [паренхимы ПЖ (при КТ/МРТ), главного панкреатического протока – (ЭРХПГ, МРХПГ)].
2. Серологические данные (содержание IgG4 в сыворотке крови).
3. Вовлечение других органов.
4. Гистологическое исследование ткани ПЖ.
5. Ответ на терапию КС [7, 8].

Течение ХП, развитие экзокринной недостаточности во многом определяется степенью выраженности фиброза. Получение биоптатов поджелудочной железы с последующей гистологической оценкой представляет известные сложности. Это послужило причиной для разработки неинвазивных методов оценки фиброза. Проводилось изучение корреляционной связи между данными МРТ с контрастным усилением/секретин стимулированной МРХПГ и результатами гистологического исследования поджелудочной железы у 57 больных некальцифицирующим панкреатитом, подвергшихся панкреатэктомии. Показано наличие сильной корреляционной связи между количеством признаков ХП по данным МРТ/сМРХПГ и гистопатологией у больных некальцифицирующим ХП ($r=0,6$, $p<0,0001$). Наличие 2 и более признаков по данным МРТ/сМРХПГ позволяет надежно дифференцировать неизмененную ткань от фиброза поджелудочной железы ($FS \geq 2$). Чувствительность

данных МРТ/сМРХПГ в оценке фиброза составляла 65%, специфичность – 89%. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,88 (95% CI 0,76–0,99), $p < 0,001$. Так как значение AUC лежит в интервале от 0,8 до 0,9, качество модели можно оценить как «очень хорошее» по экспертной шкале для оценки значений AUC [17].

В другом исследовании проводилась количественная оценка выраженности фиброза поджелудочной железы. 120 больных с нормальной ПЖ составили контрольную группу (КГ) и 35 пациентов с опухолями ПЖ и последующей панкреатэктомией – основную группу (ОГ). Все пациенты подверглись проведению трансабдоминальной эластометрии поджелудочной железы. У больных КГ средние показатели эластометрии составили $3,73 \pm 1,84$ кПа (без достоверных отличий показателей в головке, теле и хвосте ПЖ). У больных ОГ средние показатели эластометрии составили $7,18 \pm 5,50$ кПа. Сопоставление показателей эластометрии и послеоперационного гистологического исследования показало, что степень выраженности фиброза достоверно коррелировала с показателями эластометрии ($r = 0,724$, $p < 0,001$) [18].

Еще одним способом количественной оценки фиброза поджелудочной железы является эндосонографическая эластография [20]. Проведение эндосонографической эластографии у 58 больных до выполнения панкреатэктомии с последующим сопоставлением данных с гистологической оценкой степени выраженности фиброза (выделяли 4 степени фиброза: нормальная структура, слабый, умеренный и тяжелый фиброз) показало, что показатели эластографии достоверно коррелировали со степенью фиброза. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,9, сделано заключение о высокой информативности эндосонографической эластометрии в диагностике панкреатического фиброза [24]. По данным Dominguez-Munoz J.E. и соавт. [15], эндосонографическая эластография позволяет не только количественно оценивать

выраженность фиброза поджелудочной железы при ХП, но и оценивать наличие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ). При обследовании 115 больных ХП различной этиологии у 35 пациентов (30,4%) по данным (13) С-триглицеридного дыхательного теста была выявлена ВСНПЖ. Коэффициент деформации (strain ratio – SR) – показатель отражающий выраженность фиброза – был достоверно выше у больных с ВСНПЖ ($4,89$; 95% CI, $4,36–5,41$) по сравнению с пациентами с нормальными показателями дыхательного теста ($2,99$; 95% CI, $2,82–3,16$), где SR был меньше 2,5 ($p < 0,001$). Вероятность наличия ВСНПЖ у больных с коэффициентом деформации (SR), превышающим 5,5 составила 92,8%. Авторы сделали вывод о том, что степень фиброза поджелудочной железы, определенная посредством эндосонографической эластографии позволяет определить вероятность наличия ВСНПЖ и необходимость проведения ферментозаместительной терапии у больных хроническим панкреатитом [19]. Возможность неинвазивного мониторинга фиброза поджелудочной железы представляется важной еще и потому, что идет активное изучение механизмов действия препаратов, способных уменьшать выраженность и тормозить развитие панкреатического фиброза (аллопуринол, камостат мезилат, витамин E, триглитазон и др.).

В последние годы произошла смена концепции ВСНПЖ. В прошлом ВСНПЖ рассматривалась как (изолированный) органический дефект, лечебные подходы (диета, фармакотерапия) были направлены в основном на уменьшение интенсивности симптомов (потеря веса, метеоризм, стеаторея и т.д.). В настоящее время ВСНПЖ рассматривается как состояние, которое приводит к развитию мальнутриции, и лечение должно быть направлено не только на контроль симптомов, но и на диагностику и коррекцию мальнутриции.

Мальнутриция (МН) определяется как дисбаланс между по-

требностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей, нарушении утилизации в организме, избыточной потере или расходе, а также при комбинации указанных выше причин. К развитию мальнутриции при ХП приводит уменьшение объема принимаемой пищи; несбалансированное питание; мальдигестия из-за панкреатической недостаточности или резекции ПЖ; нарушение перистальтики; повышенные расходы энергии; применение медикаментов, снижающих внешнюю секрецию; сахарный диабет. Существуют манифестная (клиническая) и субклиническая формы (без очевидных симптомов, в т.ч. и при отсутствии снижения веса, но с лабораторными признаками МН, к которым относится снижение уровней альбумина, преальбумина, трансферрина, ретинол-связывающего белка, жирорастворимых витаминов, Fe, Ca, Mg, Zn, Se, холестерина, лимфоцитов) [21–23]. В условиях МН развивается низкая толерантность макроорганизма к повреждению и стрессу, возникает высокий риск развития инфекции, СИБР, переломов, гипопротеинемии, дефицита витаминов и микроэлементов, возрастает смертность. В исследованиях многих авторов приведены данные о наличии дефицита всех жирорастворимых витаминов, витаминов группы B, фолиевой кислоты, кальция, магния, цинка, селена, меди у больных ХП [24]. Положения о том, что больные ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и витамина B₁₂, Ca с развитием остеопороза и необходимо устранение этого дефицита, приняты в рекомендациях по ведению ХП во многих странах [26–29]. Следует отметить, что алгоритм ведения больных ХП с МН на сегодняшний день не разработан. Вопросы о том, какие показатели, у каких групп пациентов, в какие сроки надлежит определять и как корректировать тот или иной дефицит, подлежат дальнейшему изучению. Вопросы

оценки и коррекции нутритивного статуса представляются важными в связи с тем, что МН, безусловно, оказывает влияние (наряду с другими факторами) на повышенную смертность больных ХП, которая в 60–75% случаев обусловлена внепанкреатическими причинами. В исследовании по изучению частоты и причин смертности при ХП, проведенном во Франции, проводилось сравнение выживаемости 240 больных ХП, сопоставимых по возрасту и полу. Результаты исследования показали увеличение смертности больных ХП за 20-летний период на 35,8% [30].

Еще одним немаловажным аспектом оценки МН являются данные о том, что сывороточные маркеры нутритивного статуса могут выступать в качестве показателей оценки функции поджелудочной железы, определяющих показания к заместительной ферментной терапии. Возможность диагностики ВСНПЖ, основанной на изучении маркеров нутритивного статуса, была продемонстрирована при исследовании 114 больных ХП, у 38 из них была констатирована экзокринная недостаточность. Сниженные значения гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего протеина, уровень магния ниже 2,05 мг/дл и повышение HbA1c были достоверно ассоциированы с наличием ВСНПЖ. Ни у одного пациента с наличием экзокринной недостаточности не было нормальных значений всех изучаемых показателей. На основании полученных данных сделано заключение о том, что сывороточные маркеры нутритивного статуса могут быть использова-

ны для определения вероятности экзокринной недостаточности, а неизменные сывороточные маркеры нутритивного статуса исключают наличие ВСНПЖ с высокой негативной предсказательной ценностью [31]. Вероятность ВСНПЖ возрастает при увеличении количества измененных трофологических показателей. В одной из недавних работ этих же авторов к предлагаемой панели сывороточных маркеров добавлен циркулирующий витамин Е [32].

Целесообразность применения антиоксидантов для уменьшения панкреатической боли активно обсуждается. За последние годы было выполнено 3 мета-анализа, в целом (слабо) положительно оценивающих эффективность антиоксидантов в купировании боли у больных ХП [33–35]. По данным одного из них, эффективной является многокомпонентная антиоксидантная терапия, содержащая селен, β-каротин, витамин С, витамин Е и метионин, в то время как использование одного антиоксиданта не оказывает влияния на боль [33].

Исследования, оценивающие влияние ферментной терапии на боль у больных ХП, характеризуются противоречивыми результатами. Основная роль в анальгетическом эффекте приписывается протеазам экзогенных ферментов, разрушающим холецистокинин (ХЦК) – рилизинг-пептид и снижающим выработку ХЦК, что приводит к торможению выработки ферментов и уменьшению болей [37]. По мнению J.M. Braganza, разработавшей одну из теорий патогенеза ХП – теорию оксидативного стресса, ферментные препараты

обладают антиоксидантным действием благодаря высокому содержанию в них селена, цинка и меди. Долговременное применение панкреатических экстрактов у больных болевой формой ХП следует рассматривать в контексте антиоксидантной терапии независимо от того, оказывают ли содержащиеся в них протеазы какое-либо дополнительную пользу [36].

Согласно современным рекомендациям, диагноз определенного панкреатита может быть поставлен при умеренной или выраженной степени морфологических изменений по данным инструментальных исследований. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что при такой степени изменений практически облигатно присутствует ВСНПЖ и имеются показания для проведения ферментозаместительной терапии, независимо от наличия или отсутствия болей. Рекомендуемые в настоящее время дозы ферментных препаратов 100 000–150 000 ЕД липазной активности в сутки позволяют эффективно воздействовать на мальдигестию и проводить профилактику МН, предпочтение отдается микронизированным формам (микротаблеткам, микропеллетам, мини-микросферам).

Обзор приведенных данных свидетельствует о прогрессе в понимании этиологии ХП, появлении новых информативных диагностических методик, определенной переоценке клинических данных и лечебных подходов. Некоторые достижения в области панкреатологии будут доступны для практической медицины в будущем, некоторые можно и нужно использовать уже сейчас. ■

Список литературы

1. Fjeld K., Weiss F.U., Lasher D. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet*, 2015 May. – 47 (5): 518–22.
2. Cohn J.A., Friedman K.J., Noone P.G. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*, 1998. – 339: 653–658.
3. Bishop M.D., Freedman S.D., Zielenski J. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet*, 2005. – 118: 372–381.
4. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, 1993 May 20. – 328 (20): 1433–7.
5. Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010 Jun. – 24 (3): 349–58.

6. Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New Diagnosis of Chronic Pancreatitis: Risk of Missing an Underlying Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol*, 2014. – 109 (11): 1824–1830.
7. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. – М.: Форте Принт, 2014. – 128 с.
8. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*, 2011. – 40 (3): 352–358.
9. The Japan Pancreas Society, the Ministry of Health and Welfare Investigation Research Team for Intractable Pancreatic Disease. Clinical Diagnostic for Autoimmune Pancreatitis 2011 (Proposal). *J. Jpn. Pancreas (Suizo)*, 2012. – 27: 17–25.
10. Chari S.T., Kloepfel G., Zhang L. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010. – 39: 549–554.
11. Hart P.A., Zen Y., Chari S.T. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2015 Jul. – 149 (1): 39–51.
12. Beyer G., Ellenrieder V., Neesse A. Autoimmune Pancreatitis: Avoiding Unnecessary Procedures by Following International Consensus Guidelines. *Digestion*, 2015. – 92: 171–172.
13. Meng Q., Xin L., Liu W. et al. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Pancreatitis in China: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2015. – 10 (6): e0130466.
14. Song T.J., Kim J.H., Kim M.H. et al. Comparison of clinical findings between histologically confirmed type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. – 27: 700–708.
15. Chari S.T., Kloepfel G., Zhang L. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010. – 39: 549–554.
16. Kamisawa T., Chari S.T., Giday S.A. et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*, 2011. – 40: 809–814.
17. Trikudanathan G. et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calific Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol*, 2015 Nov. – 110 (11): 1598–606.
18. UEG Week 2015 Oral Presentations. *United European Gastroenterology Journal*, 2015 October. – 3 (5 suppl): 1–145.
19. Dominguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Castiñeira Alvarino M., Luaces Regueira M., Lariño-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2015. – 81 (1): 136–142.
20. Iglesias-García J., Domínguez-Muñoz J.E., Castiñeira-Alvarino M., Luaces-Regueira M., Lariño-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*, 2013. – 45 (10): 781–788.
21. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. *Медицинский совет*, 2012. – 2: 100–12.
22. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксп. клин. гастроэнтерол.*, 2012. – 7: 10.
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2008. – 4: 3–11.
24. Itoh Y., Itoh A., Kawashima H., Ohno E., et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol*, 2014. – 49: 1183–1192.
25. Кучерявый Ю.А. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом. *Фарматека*, 2015. – 2: 6–14.
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шифрин О.С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) РЖГТК, 2013. – 1: 66–87.
27. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.*, 2010. – 42 (suppl. 6): 381–406.
28. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S. Afr. Med. J.*, 2010. – 100, 12 (Pt. 2): 845–860.
29. Mayerle J., Hoffmeister A., Witt H. et al. Chronic Pancreatitis-Definition, Etiology, Investigation and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. – 110 (22): 387–93.
30. Levy P., Milan C., Pignon J.P. et al. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology*, 1989 Apr. – 96 (4): 1165–72.
31. Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E., Luaces-Regueira M. et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2012. – 12 (4): 305–310.
32. Lindkvist B., Phillips M.E., Domínguez-Muñoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*, 2015 Nov-Dec. – 15 (6): 589–97.
33. Cai G.H., Huang J., Chen J., Wu H.H., Dong Y.L., Smith H.S. et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2013. – 16: 521–32.
34. Zhou D., Wang W., Cheng X., Wei J., Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 2015. – 34 (4): 627–34.
35. Ahmed Ali U., Jens S., Busch O.R.C., Keus F., van Goor H., Gooszen H.G. et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2014. – 8.
36. Braganza J.M. Pancreatic Extracts for Painful Chronic Pancreatitis: Micronutrient Antioxidant Therapy by Proxy JOP. *J Pancreas (Online)*, 2014 Nov 28. – 15 (6): 541–543.
37. Warshaw A.L., Banks P.A., Fernández-del Castillo. AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis *Gastroenterology*. – 115 (3): 765–776.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №14, 2016 г., стр. 32–35.

Что такое метабиотики, и какое влияние они оказывают на наше здоровье?

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играет микрофлора кишечника (микробиота). Нет ни одной функции организма, на которую не влияла бы тем или иным способом микрофлора человека: пищеварение, обмен веществ, детоксикация, иммунитет, психоэмоциональная функция и интеллект.

Микробиота кишечника не уступает любому жизненно важному органу, поэтому нарушения ее состава могут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья человека.

Микробиота – индивидуальна. Что определяет специфику кишечной микробиоты индивидуума? 60% – характер питания, 12% – генетика человека, остальное (~30%) – условия среды обитания, экология, поведение человека.

Под действием самых разных факторов (прием антибиотиков, нарушение режима питания, инфекции, некоторые другие заболевания желудочно-кишечного тракта) полезные бактерии гибнут, а вредные микроорганизмы начинают размножаться и проявлять свой скверный нрав. Так, увеличение объема патогенной микрофлоры ведет к различным кишечным расстройствам – диарея (понос), метеоризм. Такое состояние часто называют дисбактериозом.

Для восстановления кишечной микрофлоры традиционно используются несколько групп препаратов: пребиотики, пробиотики, синбиотики и метабиотики. Большое количество представителей всех этих групп нашло свое место на полках аптек. Как же в них разобраться и понять разницу, и главное, что подходит в каждом конкретном случае?

Начнем с пробиотиков. Пробиотики – это живые культуры, аналогичные естественной микрофлоре [1]. Казалось бы, что может быть лучше для восстановления баланса микрофлоры?

Однако, не все так просто! Дело в том, что при прохождении через пищеварительный тракт человека большая часть микроорганизмов, входящих в состав пробиотика, гибнет под влиянием кислоты желудочного сока, желчи и пищеварительных ферментов [2]. Но даже та незначительная часть, которая доходит до места назначения, действует не сразу [3]. Чаще всего в пробиотик входят высушенные (т.н. лиофилизированные) бактерии. Такие бактерии могут долго храниться на полке склада

или аптеки, но по данным литературы после проглатывания им требуется 8–10 часов для активации и выработки активных метаболитов [4]. В то же время при диарее время нахождения пищи в кишечнике существенно сокращается за счет ускоренной перистальтики (у детей до 5 часов). И получается, что пробиотики могут вывестись из организма раньше, чем начнут действовать. Кроме того, из-за чувствительности к большинству антибиотиков, совместный прием живых пробиотических бактерий с антибиотиками может привести к гибели пробиотика или к невозможности полезных бактерий размножиться после попадания в кишечник.

Пребиотики – это пищевые волокна, в основном углеводы, которые не перевариваются человеком, но служат питательной средой для микрофлоры, стимулируя её рост и жизнедеятельность [1]. Их потребление рекомендовано всем здоровым людям. Но эффективны ли пребиотики при диарее, связанной с приемом антибиотиков? На этот вопрос нет однозначного ответа.

В связи со всем вышесказанным при диарее и дисбактериозе, вызванном приемом антибиотиков, наиболее рациональным представляется применение так называемых метабиотиков.

Метабиотики содержат уже готовые активные метаболиты известных представителей естественной микрофлоры [5]. При попадании в кишечник они начинают действовать немедленно, не требуя времени для активации. Метабиотики, являясь продуктами метаболизма, а не живыми микроорганизма-

ми, не разрушаются под воздействием желудочного сока, пищеварительных ферментов и не повреждаются в случае приема антибиотиков [3].

«Известно, что важную роль в положительном действии пробиотических микроорганизмов выполняют не сами бактериальные клетки, а их метаболиты. В этом отношении метабиотики могут быть более предпочтительны, чем лиофилизированные формы различных пробиотических препаратов, которым требуется 8–10 часов для активации и начала выработки продуктов метаболизма. Этот вопрос приобретает особую важность в случае диареи, которая часто сопровождается нарушениями микрофлоры. Дело в том, что время нормального транзита содержимого по кишечнику как у взрослых, так и у детей позволяет лиофилизированным пробиотикам пройти активацию. Однако общекишечный транзит при диарее может быть значительно ускорен. Так, по результатам исследования у детей 3–18 месяцев с диареей время общекишечного транзита (Total gut transit time) составляло всего лишь 5 часов. Важным вопросом является коррекция нарушений микрофлоры при приеме антибактериальной терапии. Препараты на основе метаболитов полезных бактерий, таких как **Хилак форте**, не содержат живых микроорганизмов, и антибиотики никоим образом напрямую не уменьшают их эффективность» (Щербаков П.Л. «Нарушения микробиоценоза кишечника у детей и его коррекция». Лечащий врач, 2015, №9). ■

Список литературы

1. Пробиотики и пребиотики: Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. – World Gastroenterology Organisation, 2008. – 24 с.
2. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011; (9): 96–101.
3. Урсова Н.И. Актуальные проблемы и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. Лечащий врач. – 2013; (8): 60–5.
4. Аджигайтканова С.К. Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника. Приложение. РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2007; (2): 73–6.
5. Инструкция по применению.

Хилак® Форте – капли

Хилак® форте-тамшылары – ішек микрофлорасының тепе-теңдігін реттейді

Хилак® форте-капли – регулятор равновесия кишечной микрофлоры

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА НУСҚАУЛЫҚТЫ МҮҚИЯТ ОҚЫП ШЫҒЫҢЫЗ / ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

Қолданылуы

Диспепсия және ішек дисфункциясы:

- Жүрек айну
- Метеоризм
- Диарея
- Іш қату
- Саяхатшылар диареясы
- Антибиотиктерді қабылдау салдарынан болатын диарея

Показания к применению

Диспепсия и кишечная дисфункция:

- Тошнота
- Метеоризм
- Диарея
- Запоры
- Диарея путешественников
- Диарея вследствие приема антибиотиков



Қолдану тәсілі және дозалары:

Хилак® форте сұйықтықтың (сүттен басқасының, судың, шайдың, шырынның, компоттың) аздаған мөлшерімен араластырып, тамақтану кезінде немесе оған дейін ішке қабылдайды.

Ересектер мен 12 жастан асқан балаларға - тәулігіне 3 рет 40-60 тамшылардан, 2-ден 12 жасқа дейінгі балаларға - тәулігіне 3 рет 20-40 тамшылардан, жаңа туған кезеңінен 2 жасқа дейінгі балаларға дене салмағының әр 1 кг-на 5-10 тамшылардан.

Жағымсыз әсерлері:

Хилак® форте-тамшыларын кез келген жастағы науқастар жақсы көтере алады.

Сирек - терінің және шырышты қабықтардың аса жоғары сезімталдық реакциялары.

Жекелеген жағдайларда - аз айқындылықтағы асқазан-ішек бұзылыстары.

Қолдануға болмайтын жағдайлар:

- препаратты жеке көтере алмаушылық
- лактозаны көтере алмаушылық, Лапп лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы

Дәріханалардан босатылу шарттары:

Рецептісіз. ҚР-ДЗ-5N009498 28.10.2015 28.10.2020 дейін.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы «ратиофарм Қазақстан» ЖШС, Алматы қ., Әл-Фараби д-лы 19, «Нұрлы-Тау» БО, 1Б, 603 кеңсе, тел. (727)3110915, факс: (727)3110734, e-mail: teva@teva.kz. 31.01.2017 ж. №1041 ҚОРЫТЫНДЫ.

Способ применения и дозы:

Хилак® форте разбавляют в небольшом количестве жидкости (вода, чай, сок, компот, кроме молока) и принимают внутрь до или во время приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет - по 40-60 капель 3 раза в сутки, детям с 2 лет до 12 лет - по 20-40 капель 3 раза в сутки, детям с периода новорожденности до 2 лет - по 5-10 капель на 1 кг массы тела.

Побочные действия:

Хилак® форте - капли хорошо переносятся больными любого возраста.

Редко - реакции гиперчувствительности кожи и слизистых оболочек.

В единичных случаях - слабовыраженные желудочно-кишечные расстройства.

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость препарата
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы Лаппа, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Условия отпуска из аптек:

Без рецепта. РК-ЛС-5N009498 от 28.10.2015 до 28.10.2020.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): ТОО «ратиофарм Казахстан», г. Алматы, пр. Аль-Фараби 19, БЦ «Нурлы-Тау», 1Б, оф. 603, тел. (727)3110915, факс: (727)3110734, e-mail: teva@teva.kz. ЗАКЛЮЧЕНИЕ №1041 от 31.01.2017 г.

Использование инъекционных форм эзомепразола при тяжелых формах язвенной болезни и желудочно-кишечном кровотечении



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, И.М. Пащенко, А.В. Скворцова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья освещает основные вопросы этиопатогенеза, клинического течения и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рассматривается клиника и основные подходы в лечении желудочно-кишечного кровотечения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, факторы защиты, ИПП, факторы агрессии, желудок, 12-перстная кишка, болевой синдром, ЖКК, эзомепразол.

V.V. Skvortsov, I.M. Paschenko, A.V. Skvortsova

Using of ezomeprazole in peptic ulcer

This article covers the main issues of etiology, pathogenesis, peculiarities of clinical course of ulcer disease of stomach and duodenum, as well as the clinic and the main approaches in the treatment of such terrible complications as gastrointestinal bleeding.

Keywords: peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori*, factors of protection, pariet, IPP, factors of aggression, stomach and 12-perstny gut, pain, esomeprazole.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего – в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) – в подслизистый слой. Также она может быть более глубокой и затрагивать расположенные снаружки оболочки желудка – мышечную и серозную. Размер язв может составлять от нескольких миллиметров (небольшие язвы) до нескольких сантиметров (гигантские язвы), однако обычно их размер не превышает 1 см в диаметре [2].

В основе патологии лежит воспалительная реакция с формированием локального повреждения

слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как ответа на нарушение эндогенного баланса местных «защитных» и «агрессивных» факторов [19].

Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения составляет в разных странах от 5 до 15% (в среднем 7–10%). По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации в 2001 г. составила 157,6 на 100 000 населения. В России около 1,5–5% взрослого населения страдают язвенной болезнью, в странах Западной Европы дуоденальная язва ежегодно регистрируется у 0,1–0,3% лиц старше 15 лет [20].

Язвы двенадцатиперстной кишки встречаются в 4 раза чаще, чем язвы желудка. Среди больных с дуоденальными язвами мужчины

значительно преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым. В последние годы отмечена тенденция к снижению числа госпитализированных больных с неосложненным течением язвенной болезни, но к увеличению частоты язвенных кровотечений, обусловленному растущим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [22].

У 5–10% больных с дуоденальными язвами и у 15–20% пациентов с язвами желудка развитие заболевания может происходить без участия *HP*. В первую очередь, это относится к симптоматическим гастродуоденальным язвам [2].

К основным факторам риска ЯБ относятся:

- 1) нарушения гуморальных и нейрогормональных меха-

низмов, регулирующих пищеварение и воспроизведение тканей;

- 2) расстройства местных механизмов пищеварения;
- 3) изменения структуры СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

К предрасполагающим факторам ЯБ относятся:

- 1) наследственно-конституциональный фактор;
- 2) условия внешней среды, прежде всего нервно-психический фактор, питание, вредные привычки;
- 3) лекарственные воздействия;
- 4) инвазия *Helicobacter pylori* [22].

Нарушение ритма питания, преобладание в пищевом рационе легкоусвояемых углеводов, избыточное потребление трудно и долго перевариваемой пищи вызывают гиперсекрецию и со временем, при наличии основных факторов, язвообразование. Отрицательно влияют на слизистую оболочку желудка также алкоголь, никотин, крепкий кофе и чай [15].

Патогенез

В основе патогенеза ЯБ лежит дисбаланс между факторами агрессии (кислотно-пептический фактор и *Helicobacter pylori* (HP) и защиты (слизь желудка и ДПК со всеми входящими в нее компонентами (гликопротеиды, бикарбонаты, иммуноглобулины и др.), высокая репаративная активность слизистой оболочки и адекватное ее кровоснабжение). Этот баланс получил в литературе название «веса Шея» (Shay, 1983) [17].

Патогенетические механизмы образования язвы могут быть представлены следующим образом:

1. Резидуально-органический фон и/или психотравмирующие ситуации и/или депрессия, повышенный тонус парасимпатической нервной системы, желудочная гиперсекреция, формирование язвенного дефекта. Длительное течение ЯБ само по себе запускает депрессию.

Таблица 1. **Веса Шея**

Факторы агрессии	Факторы защиты
Гиперпродукция HCl -ваготония -повышенная возбудимость обкладочных клеток	Слизистый барьер -муцин, сиаловые кислоты -бикарбонаты -обратная диффузия ионов H ⁺
	Регенерация
Нарушение кровоснабжения слизистой оболочки	Достаточное кровоснабжение
Нарушение антродуоденального кислотного тормоза	Антродуоденальный кислотный тормоз
Желчная кислота и лизолецитин	

2. G-клеточная гиперплазия как врожденная особенность пациента, желудочная гиперсекреция, формирование язвенного дефекта в ДПК.

3. Колонизация HP в антральном отделе желудка у чувствительного к нему пациента, развитие G-клеточной гиперплазии, желудочная гиперсекреция, желудочная метаплазия в ДПК, колонизация HP в ДПК, формирование язвенного дефекта в ДПК.

4. Показана также возможность язвообразования при нормальной желудочной кислотности. Механизм изучен недостаточно и, видимо, связан со снижением защитных механизмов, например, нарушением микроциркуляции кишечной стенки у пациентов с симпатикотонией [17, 22].

Долговременные наблюдения показывают, что язвенная болезнь не обостряется, пока поддерживается состояние эрадикации *H. pylori*. Результатом эрадикации бактерии является исчезновение воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, то есть регрессия гастродуоденита.

В качестве защитных факторов выступают: выработка слизи, простагландинов, обновление эпителия, адекватное кровоснабжение и иннервация [2].

Клиника

Ведущими признаками заболевания являются болевой и диспептический (изжога, отрыжка кислотом, тошнота, рвота) синдромы.

Боль возникает в верхней половине живота, околопупочной области. Характер болей: приступообразный, распирающий, пекущий, они возникают натощак (голодные боли), через 2–3 часа после приема пищи (у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки), уменьшаются после еды. У больных с язвой желудка боль возникает спустя полчаса – час после еды. Часто боли беспокоят ночью.

Изжога – возникает вследствие заброса содержимого желудка в пищевод. Для нее характерно чувство жжения за грудиной. Может возникать после приема пищи.

Тошнота и рвота связаны с повышением тонуса блуждающего нерва, усилением моторики желудка и гиперсекреции соляной кислоты. Рвота возникает на высоте боли, когда она максимально выражена. После рвоты наступает облегчение, боли исчезают или заметно ослабевают [18].

У многих пациентов наблюдаются запоры. При длительном течении заболевания развиваются астения (слабость, недомогание, бессонница), эмоциональная лабильность. Снижение массы тела связано с ограничением в приеме пищи из-за страха возникновения болей.

Язвенная болезнь обычно протекает с чередованием обострений и ремиссий. Обострения нередко носят сезонный характер, возникая преимущественно весной и осенью; продолжительность их от 3–4 до 6–8 нед. и более. Ремиссии могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет [1].

Диагностика

Ведущую роль играет фиброгастроскопия – для картины обострения язвенного процесса характерны язвенный дефект и воспаление слизистой оболочки. В фазе обострения язва чаще округлая, реже полигональная [7].

Язва в фазе заживления характеризуется уменьшением периаульцерозного воспалительного вала, отмечается конвергенция складок. Язва нередко принимает щелевидную или овальную форму, уменьшается ее глубина.

Относительными противопоказаниями к эндоскопии считают нарушение сердечного ритма, недавно перенесенный инфаркт миокарда, рецидивирующие приступы сердечной и бронхиальной астмы, хроническую застойную недостаточность кровообращения (II, III стадии), острые и хронические инфекционные болезни.

При локализации язвы в желудке обязательна контрольная эндоскопия, при ее незаживлении – повторная биопсия для исключения малигнизации. Биопсию рекомендуется проводить из всех подозрительных участков слизистой оболочки желудка, учитывая возможный мультицентрический рост рака (до 10% наблюдений) [14].

Диагностика хеликобактерной инфекции обычно производится путём выполнения тестов, подтверждающих или опровергающих наличие инфекции.

Неинвазивные (не требующие эндоскопии) тесты на наличие хеликобактерной инфекции включают определение титра антител в крови к антигенам *H. pylori*, определение наличия антигенов *H. pylori* в кале, а также уреазный дыхательный тест, состоящий в том, что пациент выпивает раствор меченной углеродом ¹⁴C- или ¹³C-мочевины, которую бактерия расщепляет с образованием, соответственно, ¹⁴C- или ¹³C-двуокиси углерода, которую затем обнаруживают в выдыхаемом воздухе при помощи масс-спектрометрии или диодной лазерной спектроскопии.

Существуют также уреазные дыхательные тесты, основанные на определении концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе. Данные методы предполагают приём пациентом мочевины нормального изотопного состава и последующее измерение концентрации аммиака с помощью газоанализатора.

К достоинствам метода можно отнести невысокую стоимость обследования, скорость получения результатов, высокую чувствительность (96%), значительно меньшую стоимость оборудования по сравнению с масс-спектрографами. Однако этот метод диагностики не прошёл достаточные клинические испытания, обладает высоким процентом ложноположительных результатов и не применяется за пределами постсоветского пространства.

Самым надёжным методом диагностики хеликобактериоза остаётся биопсия, производимая во время ФГДС. Взятую при биопсии ткань слизистой подвергают быстрому тестированию на наличие уреазы и антигенов *H. pylori*, гистологическому исследованию, а также культуральному исследованию с выделением возбудителя на искусственных питательных средах [22].

Лечение

При остро возникшей язве или при обострении язвенной болезни необходимо назначение диеты. В первую неделю питание больного проводится в соответствии с лечебным столом №1А по Певзнеру. Это гомогенная пища, приготовленная на пару, частыми небольшими порциями. Цель диеты – предохранить пораженную слизистую оболочку от повреждения химическими, механическими или термическими агентами [5].

Согласно международному консенсусу Маастрихт V (2016), несколько изменены подходы к антихеликобактерной терапии [27].

В частности, в регионах с высокой (>15%) резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадритерапия с препара-

ми висмута или без них (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, нитроимизадол). Продолжительность квадритерапии с препаратом висмута должна составлять 14 сут., если не доказана локальная эффективность 10 сут. В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину тройная терапия рекомендуется в качестве первоочередной. Висмут-содержащая квадритерапия является альтернативной. При этом использование ИПП в высокой дозе дважды в день повышает эффективность тройной терапии. Эзомепразол и рабепразол предпочтительнее в Европе и Северной Америке, где высока распространенность активных метаболитов [6].

Второй основной группой препаратов, кроме антибиотиков, применяемых для лечения язвенной болезни, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). При тяжелых формах ЯБ с постоянной тошнотой, рвотой, выраженным болевым синдромом предпочтительным является внутривенное или внутримышечное введение новых мощных ИПП, в частности, эзомепразола (Сомпраза)*.

Синтез эзомепразола (S-изомера омепразола) явился одним из наиболее важных открытий последних лет в гастроэнтерологической фармакологии, который стал доступен для широкого использования в клинической практике в начале третьего тысячелетия.

Известно, что омепразол представлен молекулами двух оптических изомеров – R-омепразола и S-омепразола, причем в человеческом организме S-изомер является более стабильной субстанцией. Доказано, что молекулы омепразола метаболизируются в печени цитохромом P450, при этом метаболизм S-изомера происходит на 30% медленнее, чем метаболизм R-изомера. Эзомепразол (Сомпраз) является слабым основанием и активизируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где тормозит

*Сомпраз – препарат компании Sun Pharma (Индия)

активность H^+ - K^+ -АТФ-азы и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты [12].

Все ИПП, за исключением эзомепразола, являются рацематами, то есть смесью R- и S-изомеров. Эзомепразол – S-изомер омепразола. Механизм действия эзомепразола – ингибирование протонной помпы и, как следствие, снижение секреции обкладочными клетками соляной кислоты, не отличается от других ИПП. Но есть главное отличие – при дальнейшем попадании ИПП с кровотоком в печень, различные изомеры метаболизируются по-разному. Если при первом прохождении печени выводится 98% R-изомера, то для S-изомера (эзомепразола) эта цифра существенно меньше – 73%. Поэтому в организме остается большая часть препарата, и обеспечивается более эффективное кислотоподавляющее действие.

Эзомепразол – слабая щелочь, которая переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где ингибирует протонный насос – фермент H^+ - K^+ -АТФ-азу. При этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Таким образом, эзомепразол (Сомпраз) – современный ингибитор протонной помпы, обладающий оптимальным соотношением цена-качество, высокоэффективное противоязвенное средство.

Важно, что пациентам с почечной недостаточностью и для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности суточная доза эзомепразола не должна превышать 20 мг.

Фармакокинетика эзомепразола менее подвержена индивидуальным колебаниям по сравнению с фармакокинетикой омепразола. Это свидетельствует о снижении вариабельности в контроле кислотообразования и, следовательно, о повышении клинической предсказуемости и надежности терапии

с использованием эзомепразола. Благодаря улучшенной фармакокинетике, антисекреторный эффект эзомепразола более выражен, быстрее проявляется и более стабилен по сравнению с таковым омепразола.

Клинические испытания эзомепразола показали более высокую его эффективность по сравнению с омепразолом при лечении кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эзомепразол хорошо переносится и имеет оптимальный профиль безопасности. Побочные эффекты при его применении развиваются редко, слабо выражены, не зависят от дозы.

При ежедневном приеме 1 раз/сут. эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между приемами. Тенденции к кумуляции не отмечено.

В качестве альтернативы пероральной терапии при тяжелых формах ЯБ, сопровождающихся тошнотой, рвотой, нарушением моторики, антиперистальтикой настоятельно рекомендуется в/в введение эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут.

Для заживления пептических язв, связанных с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется в/в введение эзомепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут.

Как правило, период парентерального применения препарата эзомепразол (Сомпраз) непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

С целью профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин. с последующей продленной в/в инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч. в течение 3 сут. (72 ч.).

Данные о применении эзомепразола при беременности ограничены. В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено какого-либо прямого или

косвенного отрицательного воздействия препарата на развитие эмбриона или плода. Назначать препарат при беременности следует только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Нет данных о применении препарата у женщин в период лактации. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Сомпраз в период грудного вскармливания. В случае необходимости терапии препаратом Сомпраз в период лактации следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) на фоне ЯБ

Наиболее частым и грозным осложнением язвенной болезни является желудочно-кишечное кровотечение. По статистике, количество экстренных госпитализаций, причиной которых являются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, постоянно увеличивается [3]. Так, в развитых странах Европы в конце XX века распространенность кровотечений из верхних отделов ЖКТ составляла 170 случаев на 100 тысяч взрослого населения в год [3], а в США ЖКК становятся причиной госпитализации более 300 тыс. пациентов ежегодно [4].

Наблюдения многих авторов свидетельствует о том, что в 50–70% случаев причиной ЖКК служат язвы желудка или двенадцатиперстной кишки [4].

Наиболее часто ЖКК встречается у мужчин в возрасте 45–60 лет [8].

Источники кровотечений: желудок более 50%, 12-перстная кишка до 30%, ободочная и прямая кишка 10%, пищевод 5%, тонкий кишечник 1% [5].

Виды ЖКК:

- По времени развития
 - Острые – могут быть профузными (объемными) и малыми. Острые профузные быстро проявляются характерной картиной сим-

птомов и в течение нескольких часов или десятков минут вызывают тяжелое состояние. Малые кровотечения постепенно проявляются симптомами и нарастающей железодефицитной анемией.

2) Хронические кровотечения чаще проявляются симптомами анемии, которая имеет повторяющийся характер и продлевается на значительное время.

2. По локализации

1) кровотечения из верхнего отдела (пищевод, желудок, 12-перстная кишка);

2) кровотечения из нижнего отдела (тонкая, толстая, прямая кишка).

Разграничительным ориентиром между верхним и нижним отделом является связка Трейца (связка, которая поддерживает двенадцатиперстную кишку) [6].

Причины кровотечений:

I. Заболевания пищеварительного тракта

1. Язвенные поражения пищеварительного тракта (55–87%)

1) болезни пищевода (хронический эзофагит, ГЭРБ);

2) язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки;

3) острые язвы пищеварительного тракта (медикаментозные, стрессовые, эндокринные, на фоне заболеваний внутренних органов);

4) язвы желудочно-кишечных соединений после ранее проведенных операций;

5) эрозивный геморрагический гастрит;

6) поражения толстой кишки (НЯК, болезнь Крона).

2. Неязвенные поражения ЖКТ (15–44%)

1) варикозное расширение вен пищевода и желудка (на фоне цирроза печени, повышения давления в портальной системе);

2) опухоли ЖКТ (доброкачественные – липомы, полипы, лейомиомы, невриномы; злокачественные – карциноид, саркома);

3) синдром Мэллори-Вейса;

4) дивертикулы ЖКТ;

5) трещины прямой кишки;

6) геморрой.

II. Заболевания различных органов и систем

1. Заболевания крови (гемофилия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).

2. Сосудистые заболевания (болезнь Рондю-Ослера, болезнь Шенлейн-Геноха, узелковый периартериит).

3. Сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь).

4. Желчекаменная болезнь, травмы, опухоли печени, желчного пузыря [22].

Симптомы и диагностика кровотечений

Общие симптомы:

- беспричинная слабость, недомогание,
- головокружение,
- обмороки,
- изменения сознания (спутанность, заторможенность, возбужденность),
- холодный пот,
- беспричинная жажда,
- бледность кожи и слизистых,
- учащенный, слабый пульс,
- посинение губ, кончиков пальцев,
- снижение артериального давления,
- рвотные массы по типу «кофейной гущи»,
- изменение окраски кала – от коричневого плотной консистенции до черного, дегтеобразного жидкообразного – мелена [12].

Ортостатическая гипотония (при переходе из положения лежа в положение стоя систолическое АД снижается более чем на 10 мм рт. ст.) говорит о потере 10–20% ОЦК. Артериальная гипотония в положении лежа – признак кровопотери свыше 20% ОЦК. Дальнейшая кровопотеря ведет к шоку. Признаки продолжающегося кровотечения (рвота кровью или кофейной гущей, мелена или алая кровь в кале, быстрое снижение АД) – показание к срочному восполнению ОЦК.

Для оценки степени тяжести кровопотери можно рассчитать шоковый индекс по методу Альго-

вера-Бурри – отношение частоты пульса в 1 мин. к величине систолического артериального давления (САД). В норме он равен 0,5. При показателе 1,0 существует дефицит объема циркулирующей крови 20–30%, 1,5–50%, а при 2,0–70%. В последующем тяжесть кровотечения более целесообразно оценивать, учитывая одновременно величину артериального давления, частоту пульса, содержание гемоглобина и эритроцитов в периферической крови.

Лабораторная диагностика: проводят общий и биохимический анализ крови, определяют ПВ, АЧТВ, группу крови и Rh-фактор; эр-массу, приготовленную для переливания, проверяют на индивидуальную совместимость.

Лечение гастроуденальных кровотечений может быть консервативным и оперативным [13].

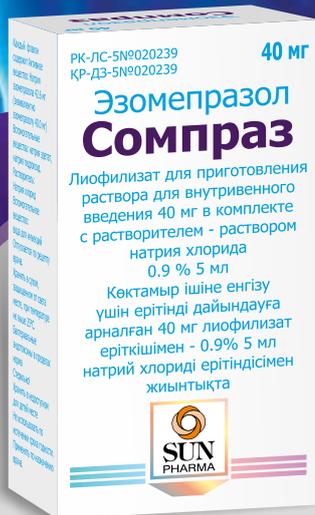
Всем больным, поступающим в стационар, выполняется фиброгастроуденоскопия, которая помогает не только выявить источник кровотечения, но и в большинстве случаев остановить кровопотерю. Это не исключает, а лишь дополняет применение кислотосупрессивных препаратов, желателен новых и мощных, аналогов эзомепразола, вводимых парентерально (внутривенно). После сугубо эндоскопической остановки кровотечений из язв желудка и двенадцатиперстной кишки рецидивы кровотечений отмечаются в 15–20% случаев.

Применение антисекреторных препаратов, в первую очередь эзомепразола внутривенно, способствует заживлению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к уменьшению возникновения рецидива кровотечения (менее 15%). Считается, что эзомепразол препятствует лизированию тромба. Среди лекарственных средств оптимальные условия для прекращения процессов деструкции в язвенном кратере создают именно и только ингибиторы протонной помпы (ИПП). Преимущество ИПП перед антисекретор-

Сомпраз

ЭЗОМЕПРАЗОЛ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА



УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№1036 от 10.12.2013 г.

Торговое название
Сомпраз

Международное непатентованное название
Эзомепразол

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг в комплекте с растворителем - раствором натрия хлорида 0.9% 5 мл

Состав

Один флакон препарата содержит
активное вещество - натрия эзомепразола 42.6 мг
(эквивалентно эзомепразолу 40 мг),
вспомогательные вещества: динатрия эдетат, натрия гидроксид.
Растворитель: натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание

Лиофилизат белого или почти белого цвета в виде спрессованной массы.

Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса (GORD). Ингибиторы протонного насоса. Эзомепразол.
Код АТХ А02BC05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Распределение
Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97%.
Метаболизм и выведение
Эзомепразол подвергается полному метаболизму с участием системы цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизируется при участии специфической полиморфной изоформы CYP2C19, при этом образуются гидроксид- и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется другой специфической изоформой CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола - основной метаболит, определяемый в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с активным ферментом CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом).
Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч - при повторных приемах. Период полувыведения составляет 1,3 часа при повторных приемах препарата один раз в сутки. Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) увеличивается при повторном введении. Это увеличение является дозо- и время- зависимым, что является следствием снижения метаболизма при первом прохождении через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванных тем, что эзомепразол и/или его сульфосодержащий метаболит ингибируют фермент CYP2C19.

При ежедневном введении препарата один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между введениями, тенденции к кумуляции препарата не отмечается. При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя пиковая концентрация в плазме составляет приблизительно 13,6 мкмоль/л. При приеме внутрь аналогичных доз средняя плазменная пиковая концентрация составляет 4,6 мкмоль/л. Несколько меньше увеличивается общая экспозиция (приблизительно на 30%) при внутривенном введении эзомепразола по сравнению с пероральным приемом.

Нелинейное увеличение AUC наблюдается после внутривенного введения эзомепразола в виде 30-минутной инфузии (40 мг, 80 мг и 120 мг) с последующей продолжительной инфузией (4 мг/ч или 8 мг/ч) в течение 23,5 ч.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию кислоты в желудке. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов

Приблизительно у 1-2% населения снижена активность фермента CYP2C19 (пациенты с медленным метаболизмом). У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью CYP3A4, и при повторном приеме 40 мг эзомепразола однократно в сутки средняя площадь под кривой «концентрация - время» на 100% выше, чем у пациентов с активным ферментом CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом). Средние значения пиковых концентраций в плазме у пациентов с медленным метаболизмом повышены приблизительно на 60%. Отмеченные особенности не влияют на дозировку и способ применения эзомепразола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола существенно не изменяется.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению площади под кривой «концентрация - время» для эзомепразола. Поэтому максимальная доза эзомепразола для пациентов с тяжелым нарушением функции печени составляет 20 мг/сутки и ее не следует превышать. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов при введении препарата один раз в сутки не отмечается.

Изучение фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции почек не изменяется.

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования кислотного насоса в париетальных клетках. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, концентрируется и переходит в активную форму в сильнокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует кислотный насос - фермент H⁺, K⁺-ATФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции кислоты.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

После приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с наличием симптомов значение желудочного pH было выше 4 в течение в среднем 13 и 17 часов из 24 часов.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции кислоты и концентрацией препарата в плазме после приема внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC - площадь под кривой «концентрация-время»).

При внутривенном введении 80 мг эзомепразола в виде болюсной инфузии в течение 30 минут, предшествующей длительной внутривенной инфузии 8 мг/ч в течение 23,5 часов, значение внутрижелудочного pH выше 4 и выше 6 у здоровых добровольцев поддерживалось в течение, в среднем, 21 часа и 11-13 часов из 24 часов, соответственно.

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции кислоты

Заживление рефлюкс-эзофагита при лечении эзомепразолом в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель терапии.

Показания к применению

Сомпраз для внутривенного введения показан в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности её проведения:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни
- лечение и профилактика пептических язв, связанных с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
- профилактика развития повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки

Способ применения и дозы

Взрослые

При невозможности проведения пероральной терапии пациентам может быть рекомендован Сомпраз парентерально в дозе 20 - 40 мг 1 раз в сутки.

Пациентам с рефлюкс-эзофагитом рекомендуется эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для лечения симптомов ГЭРБ Сомпраз применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Для лечения и профилактики пептических язв, связанных с приёмом НПВП, рекомендуется Сомпраз в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Как правило, период лечения внутривенной формой непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на пероральный приём препарата.

Инъекции

Доза 40 мг

Приготовленный раствор Сомпразы вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг

1/2 приготовленного раствора эзомепразола вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.

Инфузии

Доза 40 мг

Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10 - 30 минут.

Доза 20 мг

1/2 приготовленного раствора эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение

ние 10 – 30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.

Профилактика развития повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки

После эндоскопического лечения острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки доза препарата составляет 80 мг, которую вводят в виде болюсной инфузии в течение 30 минут, после чего проводят длительную внутривенную инфузию в дозе 8 мг/ч в течение 3 дней (72 часа).

Болюсная дозировка, равная 80 мг.

Приготовленный раствор эзомеразола вводится в виде длительной внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Дозировка 8 мг/ч

Приготовленный раствор эзомеразола вводится в виде длительной внутривенной инфузии в течение 71,5 ч (расчетная скорость инфузии – 8 мг/ч).

Нарушение функции почек

Коррекция дозы Сомпраза у пациентов с нарушением функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом применения эзомеразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы Сомпраза у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальной суточная доза составляет 20 мг.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы Сомпраза у пациентов пожилого возраста не требуется.

Приготовление раствора

Иньекции

Раствор для инъекций готовится путем добавления 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для внутривенного введения во флакон с Сомпразом. Приготовленный раствор должен быть прозрачным, цветовая гамма варьируется от бесцветного до бледно-желтого.

При назначении 20 мг эзомеразола вводится половина приготовленного раствора. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.

Инфузии

Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с Сомпразом в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

При назначении 20 мг эзомеразола, вводится половина приготовленного раствора.

Инфузии 80 мг. Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого двух флаконов с Сомпразом 40 мг в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия для внутривенного введения. Неиспользованные остатки раствора должны быть уничтожены.

Разведенный раствор эзомеразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Приготовленный раствор (для инъекций и для инфузий) не должен смешиваться или вводиться совместно с другими лекарственными средствами. Перед применением раствор следует оценить визуально на предмет отсутствия видимых механических примесей и изменения цвета. Только прозрачный раствор может быть использован. Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения).

Побочные действия

Часто (>1/100, <1/10)

- головная боль
- тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм, рвота, запор
- реакции в месте инъекции, включая тромбоз флебит

Менее часто (>1/1000, <1/100)

- дерматит, зуд, крапивница, сыпь
- головокружение
- сухость во рту
- бессонница, парестезия, сонливость
- повышение активности “печеночных” ферментов
- периферические отеки
- нечеткость зрения

Редко (>1/10000, <1/1000)

- лейкопения, тромбоцитопения
- аллергические реакции: лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок
- возбуждение, депрессия, недомогание, замешательство
- нарушение вкуса
- гипонатриемия
- бронхоспазм
- стоматит и желудочно-кишечный кандидоз
- гепатит с (или без) желтухой
- фотосенсибилизация, алопеция
- артралгии, миалгии
- потливость

Очень редко (<1/10000)

- агранулоцитоз, панцитопения
- галлюцинации (преимущественно у пациентов), агрессивное поведение
- печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени
- мультиформная экссудативная эритема
- синдром Стивенса-Джонсона
- токсический эпидермальный некролиз
- мышечная слабость
- интерстициальный нефрит
- гинекомастия
- гипомагниемия
- микроскопический колит

Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении эзомеразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинной связи с приёмом препарата не установлено.

Противопоказания

- известная повышенная чувствительность к эзомеразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности)
- совместное применение с нелфинавиром
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Влияние эзомеразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Подавление кислотности желудочного сока на фоне лечения эзомеразолом и другими ИПП может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Эзомеразол, как и другие препараты, снижающие секрецию кислоты в желудке, может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба. В тоже время при совместном приеме эзомеразола с дигоксином, концентрация последнего может увеличиваться. При совместном приеме ИПП и метотрексата, отмечается увеличение концентрации метотрексата у некоторых пациентов. При применении метотрексата в высоких дозах необходимо приостановить прием эзомеразола.

В случаях, когда атазанавир и нелфинавир принимались одновременно с омепразолом, было отмечено понижение уровня этих препаратов в сыворотке, поэтому их сочетанное применение следует избегать. Совместное назначение омепразола в дозе 40 мг в один раз сутки и атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг приводило к существенному снижению значений AUC, а также максимальной и минимальной концентраций атазанавира. Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на концентрацию атазанавира. Поэтому не следует назначать эзомеразол совместно с атазанавиром, а одновременное назначение эзомеразола и нелфинавира исключается.

Эзомеразол ингибирует CYP2C19 – основной фермент, участвующий в его метаболизме. Совместное применение эзомеразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме 30 мг Сомпраза и диазепамы на 45% снижается клиренс диазепамы, который является субстратом CYP2C19.

При совместном приеме Сомпраза перорально в дозе 40 мг и фенитоина у больных эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомеразолом и при его отмене.

При назначении Сомпраза перорально в дозе 40 мг пациентам, получающим варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомеразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг в начале и по окончании совместного применения этих препаратов. Совместный пероральный прием эзомеразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину площади под кривой “концентрация – время” (AUC) и на 31% увеличивал период полувыведения (t_{1/2}) для цизаприда; пиковые концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомеразола не увеличивалось.

Доказано, что эзомеразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксциллина и хинидина.

Исследования in vivo лекарственных взаимодействий эзомеразола при введении внутривенно больших дозировок (80 мг + 8 мг/ч) не проводились. Эффект, оказываемый эзомеразолом на препараты, в метаболизме которых принимает участие CYP2C19, может быть более выраженным при внутривенном введении препарата, поэтому следует тщательно наблюдать пациентов в течение 3 дней с момента внутривенного введения с целью своевременного обнаружения побочных эффектов.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомеразола.

В метаболизме эзомеразола участвуют CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение Сомпраза и ингибитора CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомеразола. Совместное применение эзомеразола и комбинированного ингибитора CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить более чем к 2-х кратному увеличению значения AUC для Сомпраза. В таких случаях не требуется коррекции дозы Сомпраза. Однако, коррекция дозировки может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени при назначении длительной терапии.

Особые указания

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка), следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение Сомпразом может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

С осторожностью: пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Лечение ингибиторами протонной помпы может привести к незначительному увеличению риска возникновения желудочно-кишечных инфекций, вызываемых *Salmonella* и *Campylobacter*. У пациентов, принимающих антисекреторные препараты в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции кислоты. Кисты доброкачественные и носят обратимый характер.

Беременность

В настоящее время данные о применении эзомеразола в период беременности ограничены. Назначать препарат в период беременности следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

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

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое. Специфические антитоды неизвестны. Эзомеразол связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 40 мг препарата в 5 мл флакон из бесцветного стекла, укуренныйной серой резиновой пробкой, закатанный алюминиевой крышечкой серого цвета типа «flip-off».

По 5 мл растворителя в полиэтиленовую ампулу высокой плотности. По 1 флакону и 1 ампуле помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Юридический адрес:

Acme Plaza, Andheri – Kurla Road,

Andheri (E), Mumbai 400 059, Индия

Адрес местонахождения производства:

Halol-Baroda Highway, Halol-389 350,

Gujarat, Индия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Наименование и страна организации упаковщика

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

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

050004, г. Алматы, ул. Тулебаева, 38, 5 этаж

Тел. (727) 250-92-35, факс (727) 250-33-64

sunreports@intelsoft.kz, sunalmaty@intelsoft.kz

ными препаратами других групп обусловлены их фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами и подтверждены результатами многих клинических исследований и мета-анализов [11].

Применение ИПП, особенно эзомепразола, при ЖКК приводит к значительному снижению частоты повторных кровотечений, особенно если в процессе лечения была достигнута эрадикация инфекции *H. pylori*.

В отличие от блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, ИПП более эффективно и на более продолжительный период (от 20 до 24 часов) ингибируют кислотообразование в желудке [10].

ИПП на фоне ЖКК следует назначать в следующих ситуациях:

- для остановки продолжающегося кровотечения из язвы,
- при проведении предоперационной подготовки у больных с угрозой рецидива кровотечения,
- для профилактики развития повторного кровотечения из язвы у больных с угрозой рецидива геморагии и высокой степенью операционного риска [7].

Патогенетической основой для применения эзомепразола у больных ЖКК является нарушение тромбообразования в условиях повышенной кислотности. Соляная кислота нарушает формирование тромбов путем ингибирования агрегации тромбоцитов и усиления их дезагрегации, а также ускоряет тромболизис за счет кислотостимулированного пепсинового механизма. Ингибирование секреции кислоты облегчает образование тромбов и угнетает фибринолиз. Таким образом, быстрое и сильное угнетение продукции соляной кислоты и пепсина является необходимым условием для остановки кровотечения.

Более того, для профилактики раннего рецидива очень важно длительное поддержание внутрижелудочного pH на уровне не ниже 6,0. Единственным практически возможным способом достижения этого является постоянная внутри-

венная инфузия ИПП, в первую очередь эзомепразола (Сомпраза) [9].

Антисекреторные препараты из группы H_2 -гистаминоблокаторов не позволяют достичь этой цели. H_2 -блокаторы уступают ИПП и по ряду других характеристик. К их недостаткам относят короткий период полужизни, обуславливающий малую продолжительность эффекта (3–4 часа), быстрое развитие тахифилаксии, слабое действие на стимулированную секрецию, более высокая частота побочных эффектов, необходимость коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью.

Так, в сравнительном исследовании омепразола и ранитидина было показано, что для поддержания pH свыше 4,0 на фоне ЖКК требуется повышение дозы ранитидина, в то время как доза ИПП может быть, напротив, снижена. Через 72 часа постоянной инфузии наблюдалось полное развитие толерантности (даже при применении дозы более 500 мг/сут.) к ранитидину с потерей контроля над pH.

Недостаточная эффективность антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов при острых ЖКК была продемонстрирована в ряде клинических исследований. Напротив, эффективность ИПП при язвенных кровотечениях продемонстрирована в достаточных по объему рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и нескольких мета-анализах [25].

Парентеральные ИПП, в первую очередь эзомепразол, намного эффективнее в плане угнетения кислотности, блокируют и стимулированную, и базальную секрецию, а также оказывают гораздо более продолжительный эффект при ЖКК [16].

Следует отметить, что фармакоэкономическая эффективность внутривенных ИПП (эзомепразола, Сомпраза) обусловлена не только их высокой эффективностью, но и отличным профилем переносимости, подтвержденным в многочисленных исследованиях. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать ИПП

для внутривенного введения, особенно эзомепразол, препаратами первого ряда для лечения ЖКК [24].

Эзомепразол – единственный ИПП, превзошедший омепразол и другие бензимидазолы по эффективности терапии ЯБ и ЖКК. В двух мультицентровых, двойных слепых исследованиях сравнивали эффективность эзомепразола (в стандартной дозе 40 мг) и омепразола (в стандартной дозе 20 мг) с точки зрения купирования симптомов и заживления дефекта. Исследования проводились по сходным протоколам, в одно из них было включено 2425 пациентов [18], в другое – 1304 [13]. Эзомепразол оказался эффективнее омепразола и по купированию симптомов, и по заживлению. Через 4 недели лечения, по данным Richter и соавт. [18], в группе эзомепразола больных с заживлением было на 13% больше, чем в группе омепразола, а в исследовании Kahrilas и соавт. [13] – на 11%. Через 8 недель терапии таких больных в группах эзомепразола было больше на 10% и 7% соответственно [23].

В проведенных на добровольцах исследованиях было показано, что внутривенная форма препарата по эффективности подавления секреции соляной кислоты не уступает его пероральной форме. Кроме того, Сомпраз при ЖКК эффективен как в виде инъекции, так и в инфузионной форме.

Особо необходимо отметить, что при внутривенном введении 40 мг Сомпраза обеспечивается более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем при внутривенном введении 40 мг омепразола [24].

Также первоочередные задачи при ЖКК – стабилизация состояния, борьба с гиповолемией. Оценка гемодинамики проводится медленно.

Восполнение ОЦК начинают немедленно. В две периферические вены устанавливают катетеры. Катетеризация центральной вены не дает преимуществ, но может задержать начало инфузионной терапии.

Вводят физиологический раствор, раствор Рингера с лактатом, при шоке по возможности переливают эр-массу. Сосудосуживающие средства в большинстве случаев бесполезны. Скорость введения жидкости определяется состоянием больного, объемом и интенсивностью кровотечения. Службу переливания крови извещают о необходимости в препаратах крови. Наготове должно быть 5–6 доз эр-массы. В исключительных случаях переливают Rh-отрицательную кровь 0 (I) группы, проводят одновременную инфузию в несколько вен, вводят сосудосуживающие средства, такие как допамин.

Как правило, при выявлении кровотечения в обязательном порядке проводятся общие гемостатические мероприятия: назначение октреотида, этамзилата 12,5% раствора 4–6 мл; внутривенно капельно – тромбина, фибриногена 1–2 г в 250–500 мл изотонического раствора натрия хлорида, аминокapro-

новой кислоты, викасола. Следует помнить, что аминокaproновая кислота и викасол начинают действовать только через определенный промежуток времени.

В лечении эрозивно-язвенных кровотечений хороший эффект дает применение секретина или соматостатина. Секретин вводится внутривенно капельно в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% растворе фруктозы в дозе 800 ЕД (или 12 ЕД на 1 кг массы тела) в сутки и способствует остановке кровотечения в 80–95% случаев. Соматостатин вводится с помощью непрерывной инфузии в дозе 250 мкг/ч. Продолжительность применения секретина и соматостатина должна составлять не менее 48 ч.

Переливание препаратов крови начинают сразу же, как только станет ясно, что кровотечение интенсивное и введение обычных растворов не может обеспечить достаточную оксигенацию тканей. Эритроцитарную массу перелива-

ют до стабилизации гемодинамики и повышения гематокрита до 25% (при сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях – до 30%). При коагулопатиях переливают свежезамороженную плазму; начинают с 4 доз, в дальнейшем ориентируются по клинической картине. При тромбоцитопении (<50 000 мкл-1) переливают тромбоцитарную массу.

Интубация трахеи для предупреждения аспирации показана при нарушениях сознания, обильной рвоте кровью.

Консультация хирурга и реаниматолога показана при сильном кровотечении и отсутствии улучшения состояния.

Хирургическое лечение применяют при упорном и рецидивирующем кровотечении. Показания: 1) тяжелое кровотечение, требующее постоянных переливаний крови (>5 доз в сутки), 2) возобновление кровотечения после консервативного лечения, 3) нехватка препаратов крови для переливаний. ■

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Шипилова О.С. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // *Consilium medicum*. – 2003. – Том 5. – №8.
2. Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В. Острые желудочно-кишечные кровотечения из хронических гастродуоденальных язв // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2000. – №2.
3. Калмыкова Е.А., Лучинкин И.Г. и др. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений // *РМЖ*. – 2007. – Т. 15. – №29. – С. 2211–2215.
4. Брискин Б.С. Возможности использования ингибитора протонной помпы омепразола (Лосек) для лечения кровоточащих дуоденальных язв / Б.С. Брискин, Х.С. Гарсия // *Фарматека*. – 2005. – №4. – С. 56–62.
5. Гостищев В.К. Значение антисекреторной терапии в лечении острых гастродуоденальных язвенных кровотечений / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев // *РМЖ*. – 2004. – Т. 12. – №24.
6. Пасечников В.Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2004. – №3. – С. 32–40.
7. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *H. pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – №1. – С. 12–18.
8. Лапина Т.П. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2001. – №1. – С. 21–26.
9. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии / В.А. Исаков. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. – 304 с.
10. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? / Д.С. Бордин // *Мед. альманах*. – 2010. – Т. 10. – №1. – С. 127–130.
11. Аль-Сабунчи О.А. Антихеликобактерное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений: дисс. ... к.м.н. – М., 1998. – С. 121.
12. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. – Москва, Принтэкспресс, 1996. – С. 149.
13. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Новые технологии в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. Издательство «Курс-В», 2001. – 168 с.
14. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – Т. 3. – №1.

15. Лапина Т.Л. Гиперацидные состояния: принципы лечения. // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 3. – №6. – С. 251–55.
16. Старостин Б.Д. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии. // *Русский Медицинский Журнал*. – 1998. – Т. 6. – №19.
17. Старостин Б.Д. Критерии выбора антихеликобактерного режима при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. // *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. – 1997. – 7, 54.
18. Артюхова С.И., Гаврилова Ю.А. Использование пробиотиков и пребиотиков в биотехнологии производства биопродуктов. – М., 2010. – 112 с.
19. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. – М., Медицина. – 1987.
20. Охлобыстин А.В. Фармакоэкономические аспекты лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *РМЖ*. – №2. – 2001. – С. 51–54.
21. Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Современные принципы терапии язвенной болезни // *РМЖ*. – №3. – 2005. – С. 153–157.
22. Фадеев П.А. Язвенная болезнь. – Москва, 2009. – 128 стр.
23. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // В кн. «Болезни пищевода» под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. – Москва, Триада-Х. – 2000. – С. 56–68.
24. Andersson T. Single-isomer drugs: true therapeutic advances. *Clin. Pharmacokinet*, 2004; 43: 279–285.
25. Deltenre M.A.L. Economics of *Helicobacter pylori* eradication therapy. // *Eur. J. Gastroenterol., Hepatol.*, 1997. – N9. – Suppl. 1. – P. 23–26. Материалы сайта <http://helinorm.ru/about/pylopass>
26. Лапина Т.Л. Эзомепразол – первый блокатор протонный помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2002. – Том 11. – №2.
27. Ивашкин В.Т., Немытин Ю.В., Макаров Ю.С. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью. ЦВКГ им. А.А. Вишневского, ММА им. И.М. Сеченова.
28. Абдулхаков Р.А. Оценка антисекреторного эффекта эзомепразола у больных язвенной болезнью по результатам суточной рН-метрии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2003. – №1.
29. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике // *Фарматека*. – 2002. – №9. – С. 3–8.
30. Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А. и др. Сравнительная эффективность антисекреторного действия рабепразола и эзомепразола у лиц, быстро метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2003. – № 6.
31. Ястребкова Л.А. Сравнительная клиническая эффективность и безопасность рабепразола (париета) и эзомепразола (нексиума) – лечение кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // *MEDGAZETA*. 08.07.2009.
32. Блахов Н.Ю., Пацай Д.И. Эффективность омепразола и эзомепразола в профилактике стресс-повреждений ЖКТ у больных острым панкреатитом // *Белорусско-польские дни хирургии: сб. мат. VI Междунар. науч.-практ. симпозиума*. – 2013. – С. 157–159.
33. Бордин Д.С., Березина О.И., Янова О.Б., Ким В.А. Эффективность эзомепразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Гастроэнтерология*. – 2015. – №2. – С. 20–25.
34. Курилович С.А., Чекалина Е.А., Белковец А.В., Щербакова Л.В. Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторинга внутрижелудочного рН // *РЖГГК*. – 2016. – №3. – С. 33–40.
35. Юрнев Г.Л., Парцваниа-Виноградова Е.В. Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Consilium medicum*. – 2016. – №8. – Том 18. – С. 27–31.
36. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с.
37. Материалы сайта <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/maastricht5.pdf>

Новые Римские критерии функциональной диспепсии (IV пересмотр, 2016 год)



И.В. Маев – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой,
 Д.Н. Андреев – к.м.н., ассистент, Д.Т. Дичева – к.м.н., доцент,
 А.В. Заборовский – к.м.н., доцент, М.П. Щегланова – ординатор кафедры
 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
 имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

В обзорной статье отражены современные представления о функциональной диспепсии, основанные на положениях Римского консенсуса IV пересмотра (2016 г.). Рассмотрены вопросы дефиниции, классификации, этиологии и патогенеза, особенностей клинической картины и критериев диагностики ФД. Представлены актуальные данные о фармакотерапии ФД с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, римские критерии IV, диагностика, лечение, итоприд.

Введение

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно часто встречаются в практике любого врача-интерниста. Адекватная диагностика и терапевтическое ведение данной патологии порой требуют преодоления целого ряда различных трудностей. Римские критерии IV пересмотра, опубликованные в мае 2016 года, обобщили мировой опыт лечения пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. Публикация новых рекомендаций была ожидаема и вызвала неподдельный интерес практикующих врачей [1, 2].

Римские критерии IV пересмотра – это согласительный консенсус, созданный в ходе работы международной группы экспертов, объединившей как исследователей, так и практикующих специалистов в области гастроэнтерологии. В основу данного документа положены результаты последних фундаментальных исследований, посвященных изучению механизмов формирования патологических симптомов, в том числе и на животных моделях, а также данные

многочисленных клинических исследований, изучавших факторы риска, клинические проявления и эффективность различных терапевтических подходов при функциональных заболеваниях ЖКТ [1].

Активное участие психофизиологов и клинических психотерапевтов в изучении функциональной патологии позволило обобщить уже имевшиеся клинические данные и сформулировать биопсихосоциальную модель формирования этой группы патологий (рис. 1) [1, 3, 4]. В новых Римских критериях большое внимание было уделено нейрогастроэнтерологии как научному направлению, изучающему, во-первых, условия синтеза и эффекты местных гормонов на всем протяжении ЖКТ, а во-вторых механизмы регуляции звеньев центральной и периферической нервной системы и связанную с нарушением этой регуляции патологию [5]. В соответствии с новой дефиницией функциональные заболевания ЖКТ в настоящее время рассматриваются как патологические состояния, в основе которых лежит дисрегуляция оси «головной мозг–ЖКТ» [3].

Ось «головной мозг–ЖКТ» представляет собой нейроанатомический субстрат обеспечивающий передачу информации от эмоционально-когнитивных центров ЦНС посредством нейротрансмиттеров в структуры периферической нервной системы, обеспечивающие функционирование ЖКТ [3, 6]. К настоящему моменту изучены прямые связи между ЦНС и структурами энтеральной нервной системы (к которым относятся межмышечное нервное сплетение Ауэрбаха и подслизистое – Мейсснера), оказывающие влияние на сенсорную, моторную, эндокринную, автономную и иммунную функции ЖКТ [7]. В силу этого такие эмоции как страх, ненависть, тревога, могут оказывать влияние на эвакуаторную функцию желудка, перистальтическую активность кишечника, что может индуцировать клиническую симптоматику [8, 9].

Клинические критерии и диагностика ФД

Новыми Римскими критериями предлагается выделять легкую, умеренную и тяжелую степени выра-



женности функциональных заболеваний. Согласно статистическим данным слабовыраженные симптомы встречаются у 40% пациентов, которые как правило наблюдаются у врачей общей практики. В силу того, что проявления симптомов не столь значительны, они могут не оказывать влияния на психоэмоциональное состояние пациента. Умеренная симптоматика выявляется примерно у 30–35% пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ, как правило, именно у этих лиц симптомы приводят к снижению социальной активности и качества жизни. Тяжелая степень выраженности симптомов выявляется у 20–25% больных с ФЗ ЖКТ и в этих случаях пациенты отмечают значительное снижение качества жизни, социальной активности, ограничение профессиональной реализации, внутрисемейные конфликты. Подобные случаи характеризуются рефрактерностью к терапии и требуют активного участия тандема специалистов гастроэнтеролога и психотерапевта и/или психиатра [1].

Отдельный раздел Римских критериев IV пересмотра посвящен функциональной диспепсии (ФД). Клинически по-прежнему выделяется два варианта ФД: постпрандальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастральной боли (СЭБ). К симптомам, характерным для ФД, относят: ощущение переполнения и раннего насыщения (ПДС), боль и жжение в эпигастрии

(СЭБ) (табл. 1). Данные клинические признаки должны проявляться с достаточной интенсивностью, чтобы повлиять на повседневную деятельность пациента, другими словами определяться как «беспокоящие», «причиняющий беспокойство» (от англ. **bothersome**) [2]. Минимальные установленные пороги частоты возникновения симптомов для ПДС составили по меньшей мере 3 дня в неделю, а для СЭБ – не менее 1 дня в неделю. Рассматриваемые симптомы должны присутствовать в течение последних 3 месяцев, при общей продолжительности заболевания по крайней мере 6 месяцев [2].

Отдельное внимание экспертов было уделено описанию смыслового значения используемых терминов. Так, характерный для ПДС симптом «раннего насыщения» подразумевается в том случае, если пациент прерывает прием порции привычного размера за счет появляющегося гнетущего ощущения. Симптом тяжести после еды является беспокоящим, когда наличие жалобы сказывается на выполнении повседневной деятельности. Аналогично боль и жжение в эпигастральной области считаются симптомами СЭБ при достаточной для нарушения повседневной деятельности интенсивности. Помимо этого, в новой редакции Римских критериев IV пересмотра сделано уточнение о том, что симптомы, характерные для ПДС, всегда возникают после приема пищи, тогда как при СЭБ

болевого абдоминальный синдром и чувство жжения в эпигастрии могут появляться как после еды, так и исчезать после приема пищи, а также возникать натощак [1, 2].

Симптом «изжоги», как и в Римских критериях III пересмотра, не включен в определение ФД. Данный симптом подразумевает чувство ретростернального жжения, распространяющегося вверх от мечевидного отростка. Функциональная изжога вынесена в качестве самостоятельного нарушения ЖКТ, которое, как и синдром раздраженного кишечника (СРК), нередко сочетается с ФД. В Римских критериях IV пересмотра достаточное внимание уделено именно сочетанию функциональных заболеваний различных отделов ЖКТ, что получило название «перекреста» функциональной патологии [1].

Рвота не относится к типичным симптомам функциональных расстройств и должна вызвать у интерниста определенную настороженность, требующую более детального обследования с целью поиска иных причин возникновения этого симптома [10]. Нередко пациенты отмечают облегчение состояния после дефекации или отхождения кишечных газов, тем не менее данные особенности не должны восприниматься как проявления функциональной патологии верхних отделов ЖКТ и требуют в первую очередь исключения органической и функциональной патологии кишечника [1].



Рисунок 1. Биопсихосоциальная модель генеза ФЗ ЖКТ

Таким образом, ФД определяется как состояние, существенно влияющее на обычные виды деятельности пациента и характеризующееся одним или несколькими из перечисленных симптомов: постпрандиальное ощущение переполнения, раннее насыщение, боль и жжение в эпигастриальной области, которые не находят объяснения после рутинных клинических исследований [2].

При консультации пациента, предъявляющего вышеуказанные жалобы, необходимо провести опрос для конкретизации жалоб, тщательно собрать анамнез, внимательно осмотреть пациента с целью выявления симптомов «тревоги». Всё вышеперечисленное позволит отчертить круг лабораторно-инструментальных исследований с целью исключения причины «вто-

ричной диспепсии» и подтвердить тем самым диагноз собственно «функциональной диспепсии».

Патофизиология ФД

Патофизиология функциональной диспепсии на данный момент не в полной мере ясна в силу своей многофакторности и сложности. На данном этапе накопления научных знаний считается, что в

Таблица 1. Диагностические критерии ФД и ее форм, предложенные Римским консенсусом IV пересмотра

Функциональная диспепсия: диагностические критерии	
1.	Один и более из:
a.	Беспокоящее постпрандиальное ощущение переполнения
b.	Беспокоящее раннее насыщение
c.	Беспокоящая боль в эпигастрии
d.	Беспокоящее жжение
А ТАКЖЕ	
2.	Отсутствие признаков органических заболеваний или других факторов (прием лекарственных средств), способных объяснить данные симптомы.
* Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 месяцев с момента их появления, по крайней мере за 6 месяцев до установления диагноза.	
Постпрандиальный дистресс-синдром: диагностические критерии	
Должен включать в себя один или оба из следующих симптомов (по меньшей мере 3 дня в неделю):	
1.	Беспокоящее ощущение переполнения после еды (достаточное, чтобы повлиять на обычную деятельность).
2.	Беспокоящее раннее насыщение (способное прервать прием пищи, привычного размера порции).
При отсутствии признаков органического, системного, или метаболического заболеваний (выявляющихся при рутинных исследованиях, в том числе эндоскопии), способных объяснить симптомы	
* Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов в течение 3 месяцев с момента их появления, по крайней мере, за 6 месяцев до установления диагноза.	
Примечания	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Постпрандиальная эпигастральная боль или жжение, эпигастральное вздутие живота, чрезмерная отрыжка и тошнота также могут присутствовать. ■ Рвота требует исключения другого расстройства. ■ Изжога не является диспепсическим симптомом, но может сопутствовать диспепсии. ■ Симптомы, способствующие эвакуации кала или газа, не следует рассматривать как проявления диспепсии. ■ Другие симптомы заболеваний органов ЖКТ могут сочетаться с ПДС. 	
Синдром эпигастральной боли: диагностические критерии	
Должен включать в себя минимум 1 из следующих симптомов, по крайней мере 1 день в неделю:	
1.	Беспокоящая боль в эпигастрии (достаточная, чтобы повлиять на обычную деятельность).
И/ИЛИ	
2.	Беспокоящее ощущение жжения в эпигастрии (достаточное, чтобы повлиять на обычную деятельность).
При отсутствии признаков органического, системного, или метаболического заболеваний (выявляющихся при рутинных исследованиях, в том числе эндоскопии), способных объяснить симптомы	
* Соответствие критериям должно иметь место при наличии симптомов последние 3 месяца с появлением их, по крайней мере, за 6 месяцев до установления диагноза.	
Примечания	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Боль может быть вызвана приемом пищи, может уменьшаться после еды или возникать натощак. ■ Постпрандиальное вздутие в области эпигастрия, отрыжка и тошнота также могут присутствовать. ■ Упорная рвота требует исключения другой патологии. ■ Изжога не является симптомом диспепсии, однако может сочетаться с ней. ■ Характер боли не отвечает критериям желчной боли. ■ Симптомы, способствующие эвакуации кала или газа, не следует рассматривать как проявления диспепсии ■ Другие симптомы заболеваний органов ЖКТ могут сочетаться с ПДС. 	



появлении симптомов участвуют гастродуоденальная моторная и сенсорная дисфункции, снижение активности иммунной системы, а также нарушение регуляции в системе оси «головной мозг–ЖКТ» [3, 11, 12].

В качестве одного из ведущих патофизиологических механизмов ФД исследователи рассматривают замедление эвакуаторной функции желудка. Повторяющиеся тонические сокращения проксимального отдела желудка способствуют дистальному продвижению его содержимого, а далее за счет перистальтической активности тела органа химус перемещается в направлении антрального отдела [12]. Наряду с сокращениями проксимальных и дистальных отделов желудка возникает открытие и закрытие привратника желудка. Так осуществляется контролируемая желудочная эвакуация. Дисрегуляция рассматриваемого механизма ассоциирована с замедлением эвакуационной функции желудка, обуславливая длительную задержку химуса и индуцируя появление симптомов ФД [10]. Согласно ряду исследований, данный механизм выявляется у 20–50% пациентов с ФД [13–15]. В одном из крупнейших мета-анализов, включившем 868 пациентов с симптомами диспепсии, существенное замедление функции опорожнения желудка выявлялось у 40% обследованных [15].

Вторым по порядку, но не по значимости, патогенетическим механизмом ФД является нарушение релаксационной аккомодации желудка. Во многом работами отечественных физиологов было продемонстрировано, что именно проксимальный отдел желудка выполняет роль основного резервуара для принятия пищевого комка, в то время как в дистальном отделе происходит его смешивание и «дробление» на более мелкие части для дальнейшего продвижения через пилорический канал [16]. Гармонично скоординированная работа между дном, телом и антральным отделом желудка крайне важна для адекватной желудочной

аккомодации и своевременной эвакуации содержимого в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Процесс желудочной аккомодации состоит из расслабления проксимального отдела, что позволяет обеспечить резервуар для проглоченной пищи без увеличения внутрипросветного давления [12]. При этом, процесс релаксации мышечных волокон дна желудка управляется блуждающим нервом, т.е. требует участия ацетилхолина [17]. При нарушении релаксационной аккомодации желудка не происходит адекватного расслабления проксимального отдела органа, что приводит к быстрому поступлению пищи в антральный отдел желудка, растяжение которого и приводит к появлению симптомов ФД заболевания [18]. В целом нарушение релаксационной аккомодации желудка выявляется примерно у 40% пациентов с ФД, однако значение этого механизма в индукции симптоматики заболевания продолжает изучаться [11, 12].

Наряду с нарушением моторной функции желудка выраженное влияние на формирование симптомов ФД, по всей видимости, оказывает так называемая висцеральная гиперчувствительность (ВГ). Под этим термином понимают состояние нервно-мышечного аппарата желудка, связанное с нарушением сенсорных и афферентных связей между центральной нервной системой и ЖКТ [6, 11]. Вероятно, в основе ВГ лежат нарушения механизмов передачи болевых импульсов от желудка в центральную нервную систему, такие как увеличение частоты передаваемых сигналов от желудка, амплификация нормального сигнала при прохождении через спинной мозг или амплификация сигнала в головном мозге [12]. Помимо этого, определенную роль в развитии ВГ у пациентов с ФД могут играть генетические факторы (полиморфизмы гена *GNB3* и гена *TRPV1*), а также гормональные, связанные с высвобождением кортикотропин-рилизинг-гормона [10, 12, 19]. В ходе ряда исследований установлено значительное сниже-

ние порога болевой чувствительности в эпигастрии у пациентов с ВГ при гораздо меньшем повышении внутрижелудочного давления в сравнении со здоровыми испытуемыми [20]. Среди пациентов, страдающих ФД распространенность ВГ к растяжению желудка достигает 34–66% [20, 21]. Учитывая, что симптомы диспепсии зачастую развиваются или усиливаются после приема пищи, ВГ в постпрандиальный период может иметь прямую связь с симптоматикой заболевания, в большей степени у пациентов с ПДС.

В новых Римских критериях инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается в качестве одной из возможных причин возникновения ФД [2]. Явным доказательным базисом роли инфекции *H. pylori* в генезе явлений диспепсии у ряда пациентов являются данные клинических исследований, демонстрирующих небольшой, но статистически значимый положительный эффект в купировании симптоматики после эрадикации микроорганизма с показателем NNT равным 14 и 8 [22–24]. В силу этого экспертная группа нового Римского консенсуса считает целесообразным сделать выбор в пользу проведения эрадикационной терапии для инфицированных *H. pylori* пациентов с диспепсией особенно в тех случаях, когда речь идет о СЭБ [2].

Лечение

Согласно Римским критериям IV пересмотра терапевтическая тактика не претерпела существенных изменений в сравнении с более ранней редакцией рекомендаций. Помимо медикаментозной терапии важная роль отводится модификации образа жизни, диетическим рекомендациям, а в случае необходимости коррекции психоэмоционального статуса. Всем пациентам с ФД рекомендуется отказ от курения, употребления алкоголя, желателен отказ от приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Согласно принципам доказательной медицины, выделяют три

фармакотерапевтических направлений лечения ФД: антисекреторная терапия, прокинотическая терапия, эрадикация инфекции *H. pylori* [25–27].

Рекомендации, предложенные Римскими критериями IV пересмотра, подразумевают назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) при СЭБ, а препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ (прокинетики) – при ПДС. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации прокинетики и ИПП [2].

Мета-анализ, включивший 3725 пациентов, страдающих ФД, показал более высокую эффективность использования ИПП в сравнении с плацебо (40,3% против 32,7% соответственно) [13]. Высокой эффективностью характеризуется применение ИПП при СЭБ и в сочетании ФД с ГЭРБ, значительно хуже результаты монотерапии ИПП при ПДС [26, 29]. Отметим, что среди ИПП зарегистрированное показание «лечение симптомов неязвенной диспепсии» имеет только омепразол и лансопризол [10, 30]. Эрадикационная терапия может проводиться на фоне любых ИПП, однако предпочтительнее использование ИПП последнего поколения – рабепразола и эзомепразола, эффективность которых для эрадикации *Helicobacter pylori* достоверно выше [31].

Изучение кислотообразующей функции с помощью суточной рН-метрии позволило нам сделать вывод о том, что у большинства пациентов с СЭБ отмечается умеренная гиперацидность, в то время как у пациентов с ПДС чаще выявляется нормацидность. Знание патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования ФД, позволяет более глубоко проанализировать симптомы конкретного пациента с целью построения индивидуальной терапевтической модели. Как известно, рН желудочного сока влияет на эвакуаторную активность органа, замедляя моторику и усиливая спазм пилорического сфинктера. Таким образом,

при СЭБ важно выявлять наличие постпрандиального вздутия в области эпигастрия, отрыжки и/или тошноты, как критериев необходимости дополнительного включения в терапию прокинетики, что позволяет добиться более быстрого и выраженного терапевтического эффекта.

Среди препаратов с прокинотическим действием широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (метоклопрамид, домперидон), а в настоящее время и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприда гидрохлорид). Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена целым рядом исследований. В частности, в мета-анализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетики в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо [32].

Систематизация данных клинических исследований демонстрирует, что при наличии признаков ПДС прокинетики являются препаратами выбора [2]. Однако необходимо отметить, что данные результаты получены в ходе исследований цизаприда (с 2000 г. запрещен в РФ) и домперидона [33]. Однако, в настоящее время применение антагонистов D_2 -рецепторов значительно ограничено в силу того, что домперидон имеет электрофизиологические свойства, аналогичные III классу антиаритмических средств, а, следовательно, может продлевать интервал QT и тем самым предрасполагать к желудочковой аритмии. В наиболее крупном популяционном исследовании дизайна случай-контроль С. van Noord и соавт. (2010 г.) был продемонстрирован высокий риск внезапной сердечно-сосудистой смерти у лиц, принимающих домперидон (ОШ = 3,72; 95% ДИ 1,72, 8,08) [34]. Вследствие этого назначение домперидона пациентам, страдающим ФД, не рекомендовано.

В качестве основного средства

из группы прокинетики в арсенале врача для борьбы с ФД Римскими критериями IV пересмотра предложен итоприда гидрохлорид (Итомед[®], PRO.MED.CS Praha a.s.). Препарат является антагонистом дофаминовых D_2 -рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы. За счет этого итоприда гидрохлорид оказывает двойное действие: активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации, что обуславливает его высокую активность в усилении пропульсивной моторики желудка и ускорении его опорожнения, а также оказывает выраженное противорвотное действие.

Рассмотренные выше особенности итоприда гидрохлоридов позволяют назвать препаратом выбора для лечения ФД, что подтверждено многочисленными мультицентровыми исследованиями, посвященными оценке эффективности данного препарата [35, 36]. Недавний мета-анализ, включивший в себя 9 контролируемых исследований (2620 пациентов с ФД), подтвердил эффективность итоприда у пациентов с преобладанием ПДС, с низким риском развития побочных явлений [37]. Эффективность применения итоприда при терапии ФД была показана и в России. Исследователи обнаружили полное исчезновение жалоб у 46,6% больных ФД и значительное уменьшение их выраженности у 47,3% пациентов. При этом итоприд, оказывал хороший эффект и в отношении других функциональных гастроэнтерологических жалоб (тошноты, метеоризма, изжоги и пр.) [38].

Согласно нашему опыту достаточно часто встречается перекрест ПДС с функциональным метеоризмом. В случае крайне выраженного вздутия живота прокинетики лучше сочетать с пеногасителями (симетикон). Как известно избыточное газообразование и повышенное давление в нижележащих отделах ЖКТ приводят к повышению внутрипросветного давления в тонкой кишке и как следствие к нарушению эвакуации из верхних отделов ЖКТ. Усиление терапии



ПДС пеногасителями приводит к более быстрому эффекту нормализации моторной активности ЖКТ.

Длительность назначения прокинетиков в рутинной клинической практике колеблется от 4 до 8 недель, что делает крайне актуальным вопрос о профиле безопасности при длительном применении. Итоприда гидрохлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает влияния на продолжительность интервала QT. Современные схемы лечения ФД часто предполагают комбинированную терапию прокинетиками и ИПП. Итоприда гидрохлорид метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с

лекарственными средствами, в частности ИПП, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450. Это также чрезвычайно важно у пациентов, получающих терапию по поводу сопутствующих заболеваний [10]. Собственный опыт работы с препаратом Итомед позволяет сделать вывод о его высокой терапевтической активности и хорошей безопасности даже при длительном применении.

Заключение

Таким образом, ФД является часто встречающимся заболеванием, требующим адекватной медикаментозной терапии в силу значительного снижения качества

жизни пациентов. Терапевтические подходы в лечении СЭБ и ПДС отличаются. В случае наличия ПДС предпочтение отдается монотерапии итопридом гидрохлорида, а в случае СЭБ чаще приходится прибегать к комплексной терапии ИПП и прокинетиками, в силу моторных нарушений, обусловленных гиперацидностью. Высокая терапевтическая эффективность итоприда гидрохлорида подтверждена обширной доказательной базой. Необходимость применения прокинетиков в течении 4–8 недель в лечении ФД заставляет считать итоприда гидрохлорид препаратом выбора в силу высокого профиля безопасности. ■

Список литературы

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. – 2017; 27 (1): 4–11.
2. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. – 2016; 150 (6): 1380–92.
3. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2016; 2: 5–10.
4. Levy R.L., Olden K.W., Naliboff B.D., Bradley L.A., Francisconi C., Drossman D.A., Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. – 2006; 130: 1447–58.
5. Pasricha P.J. Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. *Gastroenterology*. – 2011; 140: 1126–1128.
6. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. – 2015.
7. Jones M.P., Dilley J.B., Drossman D., et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil*. – 2006; 18: 91–103.
8. Gaman A., Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation*. – 2008; 11: 249–259.
9. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S., Liu X.Z. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol*. 2016 Aug 11. doi: 10.1002/jcp.25518. [Epub ahead of print].
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение. – М., 2015.
11. Vanheel H., Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013; 10: 142–149.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015; 4: 15–22.
13. Rahim M.K., Durr-e-Sabih, Mateen A., Najam-Uddin, Yousaf M. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. *Nucl Med Commun*. – 2007; 28: 852–858.
14. Maes B.D., Ghooys Y.F., Hiele M.I., Rutgeerts P.J. Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci*. – 1997; 42 (6): 1158–62.
15. Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C., Numans M.E., Smout A.J., Hoes A.W. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. – 1998; 43 (9): 2028–33.
16. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Болезни желудка*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
17. Kindt S., Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut*. – 2006; 55 (12): 1685–91.
18. Piessevaux H., Tack J., Walrand S., et al. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterol Motil*. – 2003; 15: 447–455.
19. Vandenberghe J., Vos R., Persoons P., et al. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut*. – 2005; 54: 914–919.
20. Tack J., Caenepel P., Fischler B., Piessevaux H., Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. – 2001; 121 (3): 526–35.

21. Mertz H., Fullerton S., Naliboff B., Mayer E.A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia Gut. – 1998; 42 (6): 814–22.
22. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
23. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Is. 2:CD002096.
24. Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. J. Clin. Gastroenterol. – 2014; 48: 241–247.
25. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. Мед вест МВД. – 2013; 4: 38–45.
26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. Медицинский совет. – 2012; 9: 13–20.
27. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. – М., 2015.
28. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F., et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007; 5 (2): 178–185.
29. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013; 5: 17–22.
30. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2014; 1: 27–32.
31. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2012; 36: 414–425.
32. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst. Rev. – 2006; (4): CD001960.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Медицинский совет. – 2012; 2: 56–60.
34. van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G., Verhamme K., Sturkenboom M.C. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. Drug Saf. – 2010; 33 (11): 1003–14.
35. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. NEJM. – 2006; 23 (354): 832–40.
36. Sun J., Yuan Y.Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. Clin Drug Investig. – 2011; 31 (12): 865–75.
37. Huang X., Lv B., Zhang S., et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. World J Gastroenterol. – 2012; 18 (48): 7371–7.
38. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. Фарматека. – 2009; 13: 50–54.

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

X Международный конгресс – 2017 **ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН**



25-26 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

27 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарлова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, эндокринология,
педиатрия, гинекология, отоларингология

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

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Изменение рациона питания может предотвратить развитие возрастной макулярной дегенерации

В ходе проведения эксперимента на лабораторных животных ученые из Исследовательского центра изучения питания при Министерстве сельского хозяйства США имени Джина Мэйера Университета Тафтса (Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University), Медфорд, Массачусетс, США, выявили, что развитие возрастной макулярной дегенерации (ВМД) может быть приостановлено при переходе с рациона питания с высоким гликемическим индексом (преобладает белый хлеб) на диету с низким гликемическим индексом с большим содержанием цельнозерновых продуктов. Исследователи отметили, что при одинаковом количестве углеводов при соблюдении диеты с высоким гликемическим индексом наблюдается более быстрое повышение уровня глюкозы в плазме крови, чем при рационе, состоящем из продуктов с низким гликемическим индексом. Ученые подчеркнули, что результаты работы, опубликованные в журнале «PNAS», являются свидетельством наличия потенциальных биомаркеров ВМД.

ВМД проявляется ухудшением зрения, которое на ранних стадиях характеризуется пациентами как незначительная размытость изображений, а на поздних существенно снижает качество их жизни. Специалисты из Национального института глаза (National Eye Institute), США, предполагают, что к 2050 г. количество пациентов с ВМД удвоится и достигнет 5,44 млн. Патология обычно диагностируется только при потере зрения, и, к сожалению, никакого лечения в настоящее время не разработано.

В ходе данного эксперимента ученые оценивали состояние 59 пожилых лабораторных мышей, 19 из которых предлагали корм с низким гликемическим индексом, а оставшимся 40 – с высоким. Диеты отличались только источником углеводов, составляющих в обоих случаях 45% рациона. В корме с высоким гликемическим индексом источником углеводов являлся амилопектин, а с низким – 70% амилозы и 30% амилопектина. Через 6 мес группу мышей, получавших корм с высоким гликемическим индексом, перевели на рацион с низким гликемическим индексом.

Проанализировав состояние глаз лабораторных животных, ученые пришли к выводу, что употребление продуктов с высоким гликемическим индексом приводит к развитию ВМД, включая возникновение пигментной эпителиальной атрофии сетчатки и гибель фоторецепторов. Соблюдение диеты с низким гликемическим индексом не обуславливало возникновения изучаемой патологии, более того, изменение привычного рациона и включение в него большого количества продуктов с низким гликемическим индексом приостанавливали процессы, повреждающие сетчатку глаза.

Автор работы доктор Шелдон Рован (Sheldon Rowan) отметил удивление специалистов тем, что состояние сетчатки глаза мышей, которых перевели с диеты с высоким гликемическим индексом на рацион с низким гликемическим индексом, в середине исследования особо не отличалось от характеристик сетчатки животных, получавших корм с низким гликемическим индексом в течение всего эксперимента. Оказалось, что диетические изменения могут способствовать столь быстрому восстановлению зрения.

Кроме формулирования вышеприведенного вывода, ученым в ходе данного исследования удалось определить потенциальные биомаркеры ВМД, по которым можно оценивать риск развития патологии. К таким маркерам исследователи отнесли конечные продукты усиленного гликозилирования (ПУГ), образующиеся при взаимодействии метаболитов глюкозы с протеинами. Также к клинически важным биомаркерам, по мнению ученых, принадлежит уровень окисленных жиров, СЗ-карнитина и серотонина. Известно, что ПУГ могут быть маркером возрастных и дегенеративных изменений, а окисление жиров способно приводить к повреждению клеток.

Диета с низким гликемическим индексом не обуславливает накопление ПУГ и окисленных длинноцепочечных полиненасыщенных жиров. Соблюдение такого рациона ассоциировано также с высоким уровнем СЗ-карнитина, играющего важную роль в метаболизме жирных кислот, и серотонина, вырабатываемого в кишечнике, в ответ на сигнальные молекулы, продуцируемые кишечной микрофлорой. Ученые отметили, что количественный и качественный состав кишечной микрофлоры способен значительно изменяться в ответ на смену рациона питания. Высокий уровень серотонина, по наблюдению авторов данной работы, ассоциирован с лучшим состоянием сетчатки глаза и низким риском развития ВМД. Исследователи определили еще несколько метаболитов, связанных с жизнедеятельностью микробиома кишечника, которые имели протективное влияние на зрение, что позволило предположить наличие оси «кишечник – сетчатка», обуславливающей воздействие продуктов питания на состояние глаз.

В целом, полученные результаты можно рассматривать как свидетельство того, что изменения в метаболизме, связанные с употреблением различных видов углеводов, ассоциированы с развитием признаков ВМД. Ученые надеются, что сделанные выводы поспособствуют разработке новых подходов к ранней диагностике и лечению данной патологии.

Rowan S., Jiang S., Korem T. et al. (2017) Involvement of a gut–retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, April 20 [Epub. ahead of print].

Tufts University, Health Sciences Campus (2017) Switching to a low-glycemic diet may stop age-related eye disease, study suggests. *ScienceDaily*. May 16 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170516121653.htm>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua



ЭЗИКЛЕН®

Набор для подготовки кишечника

PK-10-5Nov2027, с 19.02.2016 до 19.02.2027



Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Эзиклен

Торговое название: Эзиклен

Состав: один флакон содержит

активные вещества: натрия сульфат безводный – 17,510 г, магния сульфат гептагидрат – 3,276 г, калия сульфат – 3,130 г

вспомогательные вещества: натрия бензоат (E211), кислота димонная безводная, кислота яблочная, сахароза, ароматизатор фруктовый коктейль.*

Показания к применению: очищение кишечника у взрослых пациентов перед проведением любой медицинской процедуры, требующей отсутствия содержимого в кишечнике (например, визуализация кишечника при эндоскопическом и радиологическом исследовании или перед хирургическими вмешательствами).

Способ применения и дозы: *взрослым.* Для надлежащего очищения кишечника требуется прием двух флаконов препарата Эзиклен. Перед приемом содержимое каждого флакона разводят водой при помощи прилагаемой чашки до общего объема чашки около 0,5 л. После вскрытия флакона и/или разведения водой препарат должен быть использован немедленно.

В течение последующих двух часов пациент должен выпить полученный разведенный раствор и дополнительно выпить приблизительно 1 л (2 наполненные до метки чашки) воды или прозрачной жидкости.

Разрешенными прозрачными жидкостями являются: вода, чай или кофе (без молока, сливок или немолочных заменителей сливок), газированные или негазированные безалкогольные напитки, фильтрованные фруктовые соки без мякоти (кроме соков красного или фиолетового цвета), прозрачные бульоны или процеженные от твердых ингредиентов супы.

В общей сложности, объем принимаемой внутрь жидкости, необходимый для очистки кишечника перед проведением процедуры, составляет приблизительно 3 литра.

Препарат можно принимать либо в режиме дробного применения (прием в два дня: первый флакон принимается накануне процедуры вечером, а второй – на следующее утро), либо в режиме одновременного применения

(прием за один день). Подходящий режим дозирования препарата Эзиклен может быть определен врачом.

Если позволяет время назначенной процедуры, то режим дробного применения предпочтительнее, чем режим одновременного приема за один день. Режим одновременного приема за один день является потенциально возможным альтернативным режимом применения препарата.

Прием полного объема разведенного раствора препарата Эзиклен и дополнительного количества воды или прозрачной жидкости должен быть завершен как минимум за 1 час до процедуры.

После процедуры: для восстановления потери жидкости при подготовке к процедуре, пациенту должна выпить достаточное количество жидкости, чтобы поддержать соответствующий уровень гидратации.

Диетические ограничения: за день до проведения процедуры может быть употреблен легкий завтрак. Затем на обед, ужин и во время других приемов пищи вплоть до момента проведения процедуры следует употреблять только прозрачные жидкости. Следует избегать приема жидкостей красного и фиолетового цвета, молока и алкогольных напитков.

Побочные действия: диарея является ожидаемым результатом подготовки кишечника при помощи очистки, поэтому данный эффект имеет место после приема препарата Эзиклен.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность (включая крапивницу, зуд, сыпь, эритему, дерматоз, чувство «кома» в горле) – частота неизвестна, зарегистрированные данные.

Со стороны нервной системы: головная боль (иногда).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: вздутие живота, абдоминальная боль, тошнота, рвота (очень часто), дискомфорт в аноректальной области, сухость во рту (иногда).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: дисурия (иногда).

Расстройства общего характера и реакции в месте введения: дискомфорт (очень часто), отек (иногда).

Лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня АЛТ, АСТ; повышение уровня КФК в крови; повышение уровня ЛДГ в крови; повышение уровня «Р» в крови; гипербилрубинемия, отклонения в результатах биохимического анализа крови, включая гипонатриемия, гипокальциемия, гипокальциемия и гиперурикемия (иногда).

Противопоказания: гиперчувствительность к активным веществам или любым компонентам препарата; желудочно-кишечная обструкция или подозрение на желудочно-кишечную обструкцию; перфорация кишечника; нарушения опорожнения желудка; непроходимость кишечника; токсический колит или токсический мегаколон; профузия рвота; дегидратация тяжелой степени; застойная сердечная недостаточность; асцит; тяжелая почечная недостаточность; воспалительные заболевания кишечника в активной фазе; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: с осторожностью применять у пациентов, получающих терапию препаратами, влияющими на уровень электролитов; блокаторы кальциевых каналов, диуретики, препараты лития или другие препараты подобного действия. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме препаратов, которые, как известно, удлиняют интервал QT. Ожидаемым результатом применения Эзиклена является диарея, что может оказывать влияние на терапевтическое действие регулярно принимаемых пероральных препаратов с узким терапевтическим индексом или коротким периодом полувыведения (например, пероральных контрацептивов, противозастойных препаратов, противодиабетических препаратов, антибиотиков, дезотирексина, дигоксина и т.п.).

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Производитель: Бофур Инсен Индустри, Франция

Материал для специалистов

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)

по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное

наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Представительство АО IPSEN PHARMA (ИПСЕН ФАРМА) в РК

050040 г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 45, оф. 2

Тел./факс: 8 (727) 2646448, 2646620, 2646715

Адрес электронной почты: pharmacovigilance.kazakhstan@ipsen.com

KAZ.EZI.011116-4

Цирроз печени повышает риск развития инсульта

Цирроз печени имеет установленную тесную взаимосвязь с внепеченочными геморрагическими и тромбоцитарными процессами, такими как желудочно-кишечное кровотечение, венозная тромбоэмболия и другие. При этом цереброваскулярные осложнения цирроза печени являются сравнительно менее понятными и изученными.

В связи с сохраняющейся неопределенностью американские ученые провели масштабное ретроспективное когортное исследование, в котором попытались оценить взаимосвязь между циррозом печени и различными типами инсульта в большой, представленной на национальном уровне выборке, состоящей из бенефициаров программы Medicare (одна из федеральных программ медицинского страхования для населения старшего возраста (старше 65 лет), учрежденная в 1965 г. в США). Результаты данной работы опубликованы 5 июня 2017 г. в «JAMA Neurology» («Журнал неврологии Американской медицинской ассоциации»).

Данное исследование охватывает 1 618 059 человек за период наблюдения с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2014 г. со сроком непрерывного медицинского страхования не менее 1 года. При этом рассматриваются различные варианты цирроза печени: алкогольный, метаболический, инфекционный, а также отдельно изучались пациенты с декомпенсированным типом этого заболевания. Основным первичным результатом считалась госпитализация по поводу любого типа инсульта, вторичным – установленный отдельно ишемический инсульт, внутримозговое, а также субарахноидальное кровоизлияние. Стоит уточнить, что пациенты с травматическим генезом инсульта были исключены из исследования.

Также специалисты изучали такие факторы риска и дополнительные ковариаты, как: демографические, сопутствующие заболевания, возраст, пол, этническая принадлежность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, патология клапанного аппарата сердца, заболевания периферических сосудов, хронические заболевания почек, хроническое обструктивное заболевание легких, злоупотребление алкоголем и табакокурение.

В результате среди 1 618 059 бенефициаров в данном исследовании выявлены 15 586 (1,0%) пациентов с циррозом печени (средний возраст 74,1 года, из которых 7263 (46,6%) – женщины). Согласно предоставленным данным мужская когорта исследуемых имела более высокие показатели распространенности цирроза печени и риска развития инсульта. Во время среднего периода наблюдения в течение 4,3 года 77 268 пациентов были госпитализированы с инсультом, причем отмечают его прямо пропорциональную взаимосвязь с возрастом и более высокую распространенность у женской когорты.

Общая частота инсульта составила 2,17% в год среди пациентов с циррозом печени и 1,11% в год – среди пациентов без него. Ежегодный показатель заболеваемости ишемическим инсультом составил 1,80% у пациентов с циррозом печени, внутримозговым кровоизлиянием – 0,31%, субарахноидальным кровоизлиянием – 0,13%. Аналогичные показатели у когорты пациентов без установленного цирроза печени составили 0,96; 0,14 и 0,04% соответственно.

При первичном анализе после коррекции демографических характеристик, факторов риска развития инсульта и соответствующих сопутствующих заболеваний у пациентов с циррозом печени отмечен более высокий риск развития любого типа инсульта в среднем в 1,4 раза. Однако степень ассоциации оказалась выше для внутримозгового (в 1,9 раза) и субарахноидального кровоизлияния (в 2,4 раза), чем для ишемического инсульта (в 1,3 раза). Что касается подтипов ишемического инсульта, то цирроз печени имеет слабовыраженную взаимосвязь с неэмболическим инсультом и не связан с его эмболическим подтипом.

Во вторичных анализах, в которых рассматривался цирроз печени, связанный и не связанный с алкоголем, идентифицированы 3255 пациентов с алкоголем и 11 164 пациента с неалкогольной этиологией заболевания. В этом анализе результаты в основном согласуются с первичным анализом за исключением риска развития субарахноидального кровоизлияния у пациентов с алкоголь-ассоциированным циррозом печени, для которого риск развития не был статистически значимым.

Кроме того, выявлено 6043 пациента с декомпенсированным циррозом печени, у которых общий риск развития инсульта и всех индивидуальных его типов оказался несколько выше. Напротив, умеренно выраженное заболевание печени не ассоциировалось ни с одним типом или же подтипом инсульта.

Обнаруженные ассоциации между риском развития инсульта у пациентов с циррозом печени, по мнению авторов, имеют несколько возможных объяснений. Появляется все больше доказательств того, что цирроз печени сопровождается смешанной коагулопатией с потенциальными последствиями как для геморрагических, так и тромботических процессов. Повышенный риск развития ишемического и геморрагического инсульта, наблюдаемый в данном исследовании, может отражать эти сложные aberrации коагуляционной системы, особенно у пациентов с более выраженным декомпенсированным циррозом печени, так как у этих людей был наиболее повышен риск развития всех типов инсульта.

В результате авторы сделали выводы, что пациенты с циррозом печени сталкиваются с повышенным риском развития инсульта после коррекции демографических характеристик, традиционных факторов риска развития инсульта и соответствующих сопутствующих заболеваний.

Parikh N.S., Navi B.B., Schneider Y. et al. (2017) Association Between Cirrhosis and Stroke in a Nationally Representative Cohort. JAMA Neurol., Jun 5. [Epub. ahead of print].
Олег Мартышин; www.umj.com.ua

БАКТИСТАТИН®

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ДИАРЕЕ!

ВЫВОДИТ ИЗ
ОРГАНИЗМА
ТОКСИНЫ

УСТРАНЯЕТ
ДИАРЕЮ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ
РОСТ НОРМАЛЬНОЙ
МИКРОФЛОРЫ



СОСТАВ:
биологически активные метаболиты бесклеточной культуральной жидкости бактерий *B.subtilis* штамм 3 (содержащей в том числе витамин E*), носитель цеолит, ферментированный гидролизат соевой муки.

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)
- Аллергические и дерматологические заболевания;
- Кишечные инфекции

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:

взрослым по 1-2 капсулы 2-3 раза в день во время еды; детям с 6 лет по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. Продолжительность приема: 2-3 недели.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.

Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

Свидетельство о государственной регистрации: RU.77.99.88.003.E.010166.11.14

Является БАД.
Не является лекарственным средством.

bactistatin.com

НАМ ПО ПУТИ!

Современная жизнь — словно гонка, в которой наш организм работает на повышенных оборотах, а значит, быстрее изнашивается. Чтобы смело входить в любые жизненные повороты, не боясь вдруг заглохнуть или вылететь с дороги, нужно быть уверенным в том, что находится под капотом.

Эссенциале®
форте Н

2

капсулы
во время еды



3
раза
в день



Активное вещество

- эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов, 300.0 мг.

Показания к применению

- стеатоз печени (жировая дистрофия печени)
- токсические повреждения печени
- острые гепатиты
- хронические гепатиты
- алкогольная болезнь печени
- лекарственные поражения печени
- несбалансированное питание, сопровождающиеся отсутствием аппетита и ощущением тяжести в правом подреберье

Способ применения и дозы

Эссенциале® форте Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг).

Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов).

Суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов).

Эссенциале® форте Н нужно принимать, не разжевывая, вместе с пищей, запивая достаточным количеством воды (например, стаканом воды).

Продолжительность приема препарата не менее 3 месяцев. При необходимости срок лечения продлевается.

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.

Нельзя применять у детей младше 12 лет. Не рекомендуется принимать во время беременности и кормления грудью.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Перед применением внимательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению и проконсультируйтесь с врачом.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050013, г.Алматы, ул.Фурманова, 187 «Б»
Тел.: +7 (727) 244 50 96, 244-50-97
Факс: +7 (727) 258 25 96
www.sanofi.kz – www.sanofi.com

PK-ЛС-5-№016211 от 27.03.2015 г.
до 27.03.2020 г.

SANOFI