

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Школа гепатолога
«Мультидисциплинарный
подход – ключ
к успешному
лечению ГЦК»**

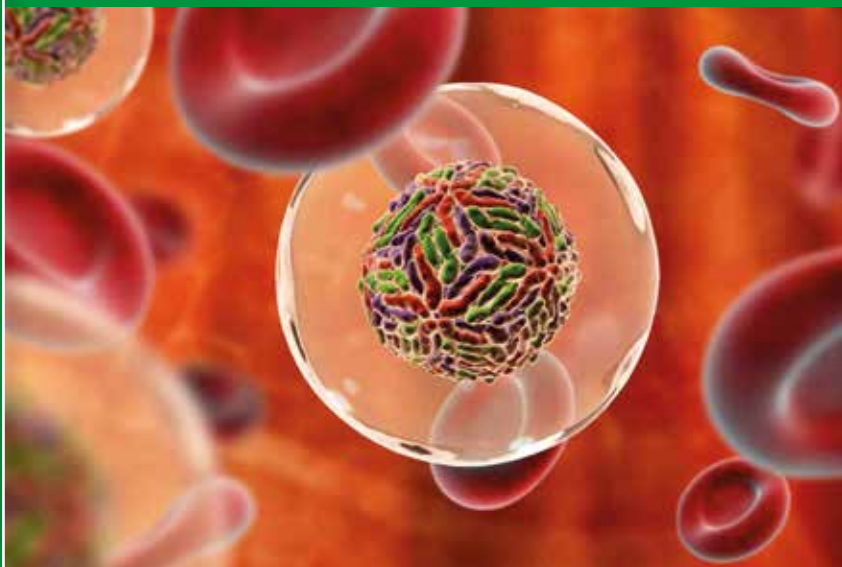
**Международный конгресс
«Центрально-Азиатская
гастроэнтерологическая
неделя – 2017»**

**В Алматы состоялся
X Международный
конгресс «Человек
и Лекарство – Казахстан»**

**Постхолецистэктомический
синдром. Современный
взгляд в свете**

VI Римского консенсуса

**Синдром раздраженного
кишечника: диагностика
и лечение**



№ 17 (95), 2017–2018

**Гастроэнтерология
Гепатология**



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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 17 (95), 2017–2018

Гастроэнтерология. Гепатология



Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как гастроэнтерология и гепатология. Здесь вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Выпуск традиционно открывает репортаж со Школы гепатолога на тему «Мультидисциплинарный подход – ключ к успешному лечению ГЦК». Модераторами и спикерами школы были д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эн-

доскопии НИИКиВБ А.В. Нерсесов; д.м.н., заведующая курсом онкологии и маммологии КРМУ С.Е. Есентаева и другие ученые.

В преддверии главного праздника страны – Дня Независимости Казахстана – на торжественном собрании министр здравоохранения Елжан Биртанов вручил медаль «Ерен еңбегі үшін» д.м.н., профессору, заведующему кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, руководителю отдела гастроэнтерологии и гепатологии, председателю Казахской Ассоциации по изучению печени, ведущему гепатологу Республики Казахстан Александру Витальевичу Нерсесову.

Думается, особый интерес вызовет материал о прошедшем Международном конгрессе «Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя – 2017» – основное регулярное научно-образовательное событие в области гастроэнтерологии и гепатологии, который прошел в Алматы 27–30 сентября при поддержке Министерства здравоохранения РК и с участием НИИ кардиологии и внутренних болезней Минздрава РК, Казахской ассоциации по изучению печени, Казахского научного общества по изучению болезней кишечника.

Также в октябре в рамках X Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» прошла секция, посвященная гастроэнтерологии и гепатологии, на которой практические врачи получили много полезной и нужной информации.

Для практикующих врачей мы подготовили статьи в рубриках «Клинический случай», «Практическому врачу», «Клуб гастроэнтеролога».

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за шесть лет существования стал популярным, о чем свидетельствуют отклики наших читателей. Мы всегда готовы учитывать ваши интересы, открывая новые рубрики.

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

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

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

Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

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

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редационный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусупов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузак 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 Нұртолқын

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:

050016 Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б

БЦ «Сэт», офис 31А

Тел: +7 (727) 327-72-45

E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии

«Print House Gerona»

г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Школа гепатолога «Мультидисциплинарный подход – ключ к успешному лечению ГЦК». <i>А.В. Нерсесов, С.Е. Есентаева, М.О. Кузикеев, А.Е. Джумабаева</i>	6
В Алматы обсудили элиминацию вирусных гепатитов и применение новых методов диагностики и режимов терапии при ВЗК.....	11
В Алматы состоялся X Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»	18
Роль фармакокинетики ингибиторов протонной помпы при лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта	28

ОБЗОРЫ

Постхолецистэктомический синдром. Современный взгляд в свете VI Римского консенсуса. <i>Ю.О. Шульпекова, В.И. Леценко, С.С. Кардашева</i>	32
--	----

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Анализ эффективности скрининга для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлиническом звене. <i>М.В. Лисина, Л.А. Личман, И.Н. Гребенкина, О.Е. Лисин, С.Е. Каторкин, И.В. Киселева</i>	38
Химико-фармакологическое исследование препаратов на основе висмута трикалия дицитрата. <i>А.В. Москалев, В.С. Гладких, А.Г. Огиенко, Т.П. Адамова, О.Л. Гладких</i>	43

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ДИАБЕТИЧЕСКИЙ ГАСТРОПАРЕЗ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Диабетический гастропарез. <i>В.М. Махов, Г.А. Мельниченко, И.Ю. Буденная, В.Т. Володина, И.В. Глинкина, А.В. Зилов</i>	58
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай болезни Крона: сложный путь к диагнозу. <i>М.И. Скалинская, М.Ф. Осипенко, А.П. Надеев, Ю.А. Кулыгина, И.С. Беккер</i>	65
Комплексный подход к диагностике и лечению симптоматической гастродуоденальной язвы: случай из практики. <i>Т.В. Власова, В.В. Шкарин, Е.А. Кизова, Т.Ю. Макарова, Е.Г. Кравец</i>	72

КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Опыт применения. <i>В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панферов, Т.В. Турко</i>	76
--	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Диффдиагноз СРК, или еще раз к вопросу о «мусорной корзине». <i>И.В. Егоров, М.А. Попова</i>	84
Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. <i>О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин</i>	89
Синдром раздраженного кишечника. Современные подходы к диагностике и лечению. <i>Н.В. Харченко, И.А. Корюля, В.В. Харченко, И.Н. Червак</i>	96

НОВОСТИ	101
----------------------	-----



Школа гепатолога «Мультидисциплинарный подход – ключ к успешному лечению ГЦК»

А.В. Нерсесов – д.м.н., профессор, С.Е. Есентаева – д.м.н., М.А. Кузикеев – д.м.н.,
А.Е. Джумабаева – магистр медицины, г. Алматы

28 июня 2017 года в Научно-Исследовательском Институте Кардиологии и Внутренних Болезней (НИИКиВБ) г. Алматы прошла Школа гепатолога на тему «Мультидисциплинарный подход – ключ к успешному лечению ГЦК». Организаторами школы были НИИКиВБ, Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии (КазНИИОиР), Казахская Ассоциация по изучению печени (КАИП) и Управление здравоохранением г. Алматы. Модераторами и спикерами школы выступали: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИКиВБ Нерсесов А.В.; д.м.н., заведующая курсом онкологии и маммологии КРМУ Есентаева С.Е.; д.м.н., руководитель центра абдоминальной онкологии КазНИИОР Кузикеев М.А.; магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИКиВБ Джумабаева А.Е. Участниками школы стали врачи-гастроэнтерологи, инфекционисты, хирурги и онкологи.



Проведение школы было обусловлено актуальностью проблемы гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), необходимостью совершенствования знаний в диагностике и лечении ГЦК. Гепатоцеллюлярная карцинома у взрослых мужчин является пятым, а у взрослых женщин – девятым наиболее часто диагностируемым раком во всем мире [1, 2]. К тому же, рак печени – вторая ведущая причина смерти от злокачественных новообразований в мире [1]. В Казахстане по данным на 2015 г., число пациентов, состоящих на

учете со злокачественными новообразованиями печени, составило 4,5 на 100 тысяч населения [3]. Пятилетняя выживаемость у этих пациентов 28,8%. В 2015 году число умерших от злокачественных новообразований печени достигло 3,8 на 100 тысяч населения [3]. Большинство случаев рака печени (83%) диагностируется в менее развитых странах [4], из которых подавляющее большинство (75–90%) первичных опухолей печени – это ГЦК [4]. ГЦК развивается у пациентов с гепатитом и циррозом печени, ассоциированными с вирусами

гепатитов В, С, D, неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями и другими причинами [5]. Воспаление, некроз, фиброз и постоянная регенерация характеризуют цирроз печени и способствуют развитию ГЦК. Процессы, приводящие к злокачественной трансформации, включают в себя множество путей, которые могут быть изменены внешними и экологическими факторами и, в конечном итоге, приводят к генетическим изменениям, которые задерживают апоптоз и увеличивают клеточную пролиферацию [6].

В рамках программы школы разбирались клинические случаи с проведением голосования. Казахстанскими ведущими специалистами в области гепатологии, абдоминальной онкологии и химиотерапии были представлены следующие темы: клинический протокол Республики Казахстан (РК) по диагностике и лечению ГЦК, этиопатогенез и скрининг целевых групп, радикальные и локорегионарные методы лечения, а также таргетная терапия ГЦК.

Во время разбора клинического случая врачи еще раз закрепили знания о постановке диагноза ГЦК. Обсуждался план этиологического поиска поражения печени согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения «Гепатоцеллюлярная карцинома», утвержденному «30» октября 2015 года Протокол №14 [5]:

- Серологические (определение HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM, anti-HCV, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР диагностика HBV DNA, HCV RNA, HDV RNA) для установления этиологии фонового заболевания печени;
- Определение уровня альфафетопротейна (АФП) – онкомаркера, который обладает относительной специфичностью и обнаруживается в повышенной концентрации у 50–70% пациентов с ГЦК;
- Инструментальные – 4-фазная компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. Типичная, или классическая, для ГЦК картина выглядит как интенсивное контрастирование в артериальную фазу, с последующим значительным либо полным вымыванием контрастного вещества в позднюю венозную фазу. КТ и МРТ без контрастирования малоинформативны и не должны



использоваться в диагностике ГЦК и других опухолей печени;

- Биопсия печени. При классической картине контрастирования диагноз ГЦК может быть поставлен без биопсии и последующего гистологического исследования, особенно у пациентов с известным циррозом печени. Однако, в случае отсутствия классического артериального контрастирования на КТ либо МРТ необходимо провести толсто- либо тонкоигольную биопсию печени;
- Общий анализ крови (ОАК) с подсчетом тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови, общий анализ мочи (ОАМ), копрограмма.

Доктор Джумабаева А.Е. на примере клинического случая по-

казала, как на основании размера узла выставлялся диагноз согласно диагностическому алгоритму рекомендаций EASL-EORTC для клинической практики по лечению гепатоцеллюлярной карциномы 2012 года (рис. 1) [7]. Этот алгоритм схож с диагностическими рекомендациями Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) [8]. Отличие состоит в том, что в алгоритме AASLD пациенты делятся на тех, у кого размер опухоли менее 1 сантиметра и более 1 сантиметра. Промежуточной группы с размером опухоли 1–2 см – нет [8].

В рамках клинического случая вместе с участниками школы было проведено стадирование ГЦК по классификации рака печени Барселонской клиники (BCLC) (Рис. 2), которая включает характеристики опухоли (количество, размер опухоли, наличие метастазов и др.), функции печени и функциональные возможности пациента [7, 8].

В своем докладе профессор Нерсесов А.В. акцентировал внимание на скрининге пациентов, так как выявление ранних форм ГЦК может увеличить выживаемость при ГЦК. Согласно Клиническому протоколу РК «Гепатоцеллюлярная карцинома», рекомендован скрининг среди следующих групп риска пациентов [5]:

1. группа высокого риска: вирусные гепатиты, циррозы печени невирусной этиологии (с перио-



дичностью каждые 6 месяцев);

2. группа очень высокого риска: циррозы печени вирусной этиологии (каждые 3 месяца).

В качестве методов скрининга используются определение уровня АФП и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. В случае обнаружения очагового образования печени при УЗИ и/или повышения уровня АФП свыше 200 нг/мл пациенту назначается проведение:

- 3 (4)-фазной КТ с контрастным усилением и/или
- 3 (4)-фазной МРТ с контрастным усилением.

В 2013–14 гг. в онкологических диспансерах был запущен проект по скринингу ГЦК. Из 6719 пациентов, прошедших скрининг, ГЦК был выявлен только у 34. Потенциальными причинами такой низкой выявляемости могут быть: некорректная диагностика, недостаточная квалификация специалистов лучевой диагностики (в том числе УЗИ), выбор только онкологических диспансеров, недостаточное вовлечение организаций первичной медико-санитарной помощи

(ПМСП), а также недостаточная социальная мобилизация.

На сегодняшний день широко используется алгоритм лечения, то есть вид терапии выбирается в зависимости от стадии ГЦК по BCLC [7, 8]:

1. Радикальная терапия (резекция печени, трансплантация печени, радиочастотная абляция, чрескожная инъекция этанола), которая применяется на ранних стадиях (0-A) и направлена на полное излечение пациента. Пятилетняя выживаемость после проведения радикальной терапии достигает 70%. Подробно об этом методе лечения рассказал руководитель центра абдоминальной онкологии КазНИИОиР Кузиков М.А. Согласно рекомендациям AASLD, резекция печени рекомендуется пациентам с солитарной опухолью без цирроза, либо пациентам с циррозом и сохранной функцией печени, с нормальным уровнем билирубина и нормальным градиентом давления в печеночной вене (<10 мм рт.ст.). Трансплантация печени эффективна у пациентов, соответствующих

миланским критериям (солитарная опухоль размером 5 см или опухоль, включающая до 3 узлов размером 3 см). Эти рекомендации основываются на проведенных исследованиях. Например, исследование Llovet et al. [9] выявило, что повышение уровня билирубина и клинически значимая портальная гипертензия были независимыми предикторами выживания после резекции. 5-летняя выживаемость пациентов с лучшими показателями (отсутствие клинически значимой портальной гипертензии) составила 74%, тогда как для пациентов с худшими показателями (портальная гипертензия и билирубин ≥ 1 мг/дл) выживаемость равнялась 25%. Klintmalm et al. [10] выявили 4 фактора, негативно влияющих на выживаемость после трансплантации печени: размер опухоли >5 см ($p=0,0221$), сосудистая инвазия ($p=0,0005$), наличие метастазов в лимфатические узлы ($p=0,0014$) и гистологическая стадия ($p=0,0001$). Таким образом, исследователи сделали вывод, что правильный выбор кандидатов для резекции и трансплантации

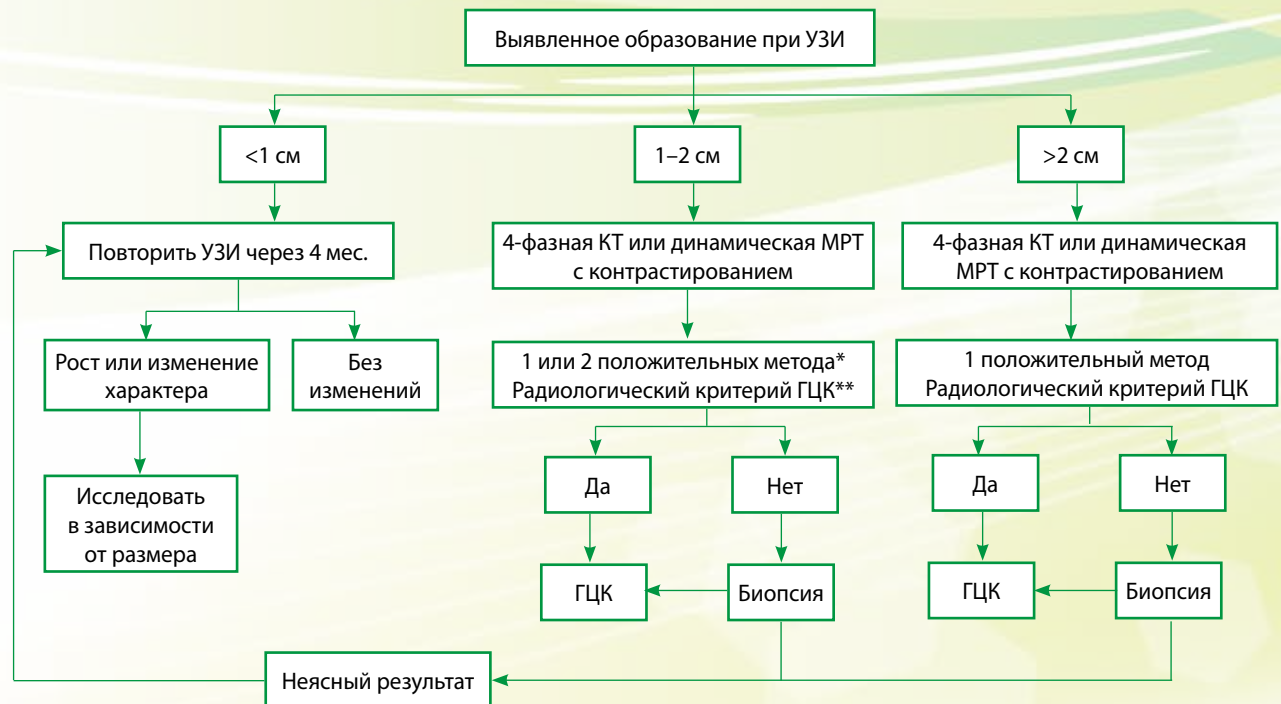


Рисунок 1. Диагностический алгоритм и наблюдение в динамике [7]

* В специализированных центрах с диагностическим оборудованием высокого класса рекомендуется применять 1 метод визуализации.

** Характерный признак ГЦК – накопление контраста в артериальную фазу и вымывание в последующие фазы.

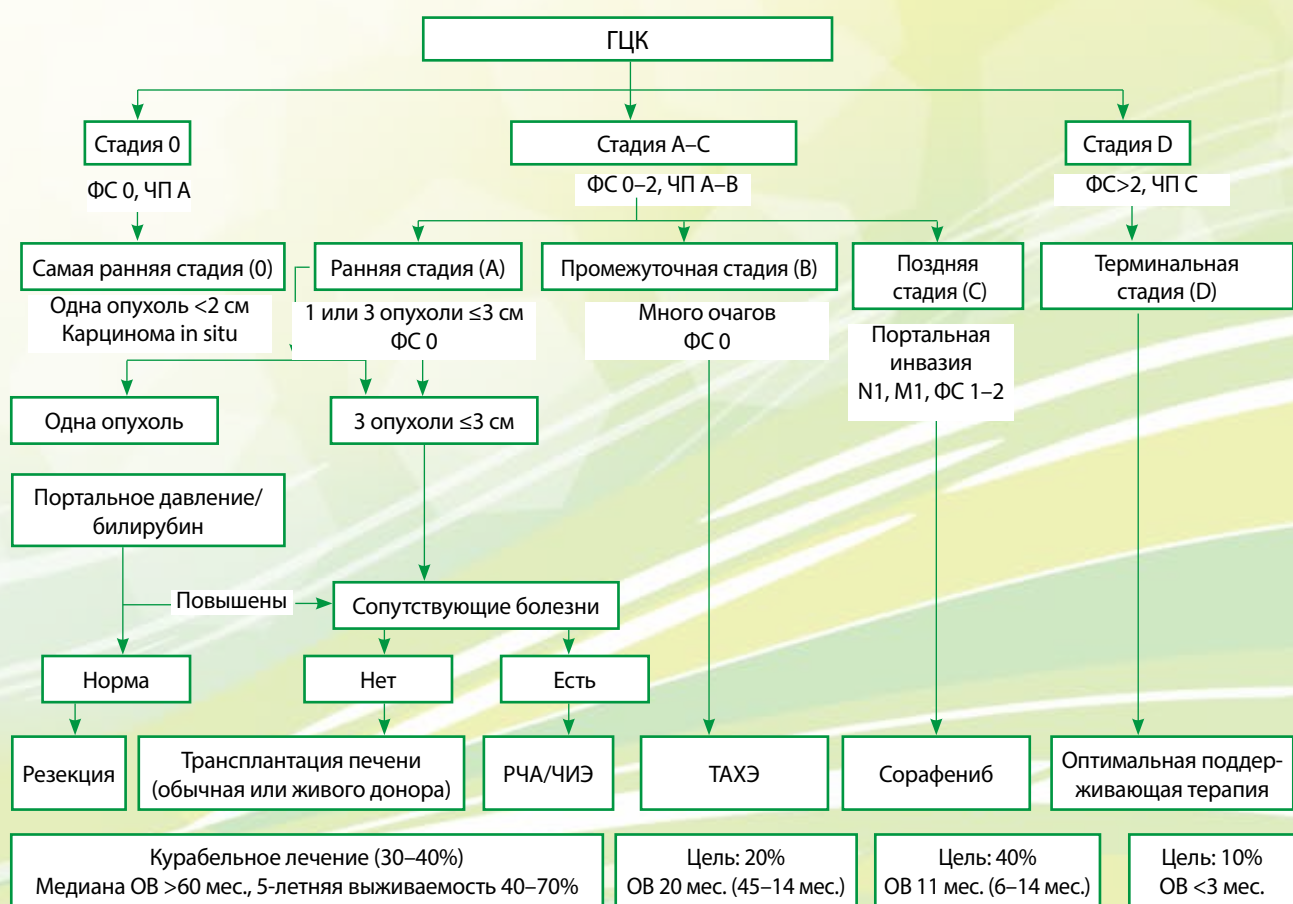


Рисунок 2 Классификация BCLC и тактика лечения [7]

ОВ – общая выживаемость; РЧА – радиочастотная абляция; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; ФС – функциональный статус; ЧИЭ – чрескожная инъекция этанола; ЧП – класс по Чайлд-Пью.

печени способствует лучшему результату (выживаемости) [9, 10].

Чрескожная абляция является оптимальным вариантом лечения для пациентов с ранней стадией ГЦР, которым не подходит резекция или трансплантация печени. Уничтожение опухолевых клеток достигается за счет введения химических веществ (например, этилового спирта) и изменения температуры (например, радиочастотное излучение). ЧИЭ – самый известный и наиболее изученный метод чрескожной абляции. Частота достижения некроза опухоли составляет: 90–100% при опухолях < 2 см, 70% при опухолях размером от 2 до 3 см и 50% при опухолях размером от 3 до 5 см [8]. Но для данного метода лечения требуется несколько сеансов инъекционного лечения. Поэтому исследователи искали методы для получения некроза более

крупных опухолей за меньшее число сеансов. Для такого метода подходит РЧА, так как исследования показали, что эффективность РЧА в опухолях > 2 см лучше, чем при использовании ЧИЭ [8].

2. Паллиативная терапия (трансартериальная химиоэмболизация, а также медикаментозная терапия сорафенибом), которая применяется в промежуточной и распространенных стадиях (В, С). Подробно об этом методе лечения представила доклад заведующая курсом онкологии и маммологии КРМУ, Есентаева С.Е. Целью паллиативной терапии является увеличение продолжительности жизни пациентов. Выживаемость у пациентов со стадиями В и С – 11–20 месяцев [7]. ТАХЭ – это терапия первой линии для промежуточной стадии ГЦК (стадия В по BCLC). ТАХЭ эффективна, если

она проводится надлежащим образом для подходящих пациентов. Узлы отвечают на терапию ТАХЭ, когда есть минимальное повреждение печени. Однако пациенты могут иметь противопоказания к ТАХЭ, рефрактерность к ТАХЭ и нежелательные явления (постэмболизационный синдром) после ТАХЭ [8]. Согласно рекомендациям Японского Общества Гепатологов (JSH) есть несколько критериев определения рефрактерности к ТАХЭ [11]: внутripеченочное поражение (≥ 2 последовательных неполных некроза, ≥ 2 последовательных возникновения новых или рецидивирующих поражений печени), появление макроскопической инвазии (МСИ), появление внепеченочного распространения (ВПР) и стойкое повышение опухолевых маркеров сразу же после ТАХЭ. Наличие каких-либо из

этих критериев говорит о рефрактерности к ТАХЭ, а в таких случаях должна действовать концепция миграции стадии лечения [7], которая рекомендует выбрать наиболее подходящий вариант лечения для этой же стадии или перейти на следующий прогностический уровень.

Следующей терапевтической опцией является системная терапия сорафенибом, которая должна рассматриваться при распространенной стадии С с сохранной функцией печени [5, 7, 8]. Сорафениб ингибирует внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутированную BRAF) и киназы клеточной поверхности (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β) [12]. Таким образом, он угнетает рост опухоли, способствует уменьшению ангиогенеза в опухолевой ткани и увеличению апоптоза опухолевых клеток, а также уменьшению передачи сигнала опухолевыми клеткам [12]. Эффективность сорафениб показал в двух международных, мультицентровых, плацебо-контролируемых исследованиях SHARP и Asia-Pacific [13, 14], продемон-

стрировав в группе сорафениба увеличение ОВ и снижение риска смертности от ГЦК. Критериями включения были нерезектабельная распространенная ГЦК, функциональный статус по ECOG 0–2, класс А по Чайлд-Пью.

В терминальной стадии D применяется симптоматическая терапия. Выживаемость у таких пациентов менее 3 месяцев.

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что на сегодняшний день ГЦК, ее диагностика и лечение, остается актуальной проблемой, как в мире, так и в Казахстане. В нашей стране действует протокол по диагностике и лечению ГЦК [5], в котором прописаны исследования, необходимые для постановки диагноза ГЦК, методы терапии. Для Казахстана крайне важно квалифицированно проводить скрининг для выявления ранних стадий ГЦК, так как это даст возможность раньше начать радикальные методы лечения, для которых характерен высокий процент выживаемости. ГЦК – это рак, диагноз которого в подавляющем большинстве случаев, по локальным и международным стандартам выставляется с помощью

визуализационных методов исследования (КТ и МРТ с контрастным усилением) [5, 7, 8]. Биопсия должна применяться только в спорных моментах, когда нет классической картины ГЦК при КТ и МРТ с контрастным усилением. Назначение лечения проводится только после диагностики и стадирования ГЦК согласно классификации BCLC. Радикальные методы лечения эффективны на ранних стадиях и должны найти в РК широкое клиническое применение. Если же пациент диагностирован в более поздних стадиях или прогрессировал на радикальном лечении, ему нужно проводить ТАХЭ или системную терапию сорафенибом, которые тоже увеличивает выживаемость пациентов с ГЦК.

Вопросы, связанные с ГЦК, носят мультидисциплинарный характер и требуют совместного участия гастроэнтерологов, инфекционистов, хирургов и онкологов. Для Казахстана крайне важно диагностировать ГЦК на наиболее ранних стадиях, чтобы у пациентов была возможность получить все доступные рекомендуемые методы лечения, которые увеличивают продолжительность жизни таких больных. ■

Список литературы

1. Piyush Vyas. Current Standards of Systemic Therapies in Advanced Hepatocellular Cancer: A Review. *Canc Therapy & Oncol. Int. J.* 1 (2): CTOIJ.MS.ID.55558 (2016). Retrieved from <https://juniperpublishers.com/ctoj/pdf/CTOIJ.MS.ID.55558.pdf>
2. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etilogic-associations-of-hepatocellular-carcinoma>
3. Кайдарова Д.Р., Аuezова Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Аждагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2015 год (статистические материалы).
4. Wong C.S. et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Scientific Reports* 7, Article number: 45846, (2017); doi: 10.1038/srep45846.
5. Клинический протокол диагностики и лечения. Гепатоцеллюлярная карцинома. Рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» октября 2015 года. Протокол №14.
6. Cicalese L. et al. Hepatocellular Carcinoma. Updated: Sep 29, 2017. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/197319-overview#showall>
7. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* – 2012 Apr; 56 (4): 908–43.
8. J. Bruix & M. Sherman. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology.* – Vol. 53. – No.3. – 2011.
9. Llovet J.M., et al. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* – 1999 Dec; 30 (6): 1434–40.
10. Klintmalm G.B. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg.* – 1998 Oct; 228 (4): 479–90.
11. Ogasawara O., et al. *Oncology.* – 2014; Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. 87 (6): 330–41. doi: 10.1159/000365993. Epub. – 2014 Sep 6.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Нексавар®, утвержденная Приказом председателя ККМФД МЗ и СР РК от «06» февраля 2017 г. №N006582.
13. Llovet J., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* – 2008; 359: 378–390.
14. Cheng A.-L., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* – 2009; 10: 25–34.

В Алматы обсудили элиминацию вирусных гепатитов и применение новых методов диагностики и режимов терапии при ВЗК

Международный конгресс «Центрально-Азиатская гастроэнтерологическая неделя – 2017» – основное регулярное научно-образовательное событие в области гастроэнтерологии и гепатологии, прошел в Алматы 27–30 сентября при поддержке министерства здравоохранения Республики Казахстан и с участием НИИ кардиологии и внутренних болезней Минздрава РК, Казахской ассоциации по изучению печени, Казахского научного общества по изучению болезней кишечника.

В работе конгресса участвовали ведущие международные эксперты, более ста лекторов из 24 стран – Великобритании, Германии, Австрии, Италии, Швеции, Бельгии, Франции, Чехии, Хорватии, Венгрии, Японии, Дании, Израиля и стран СНГ – России, Беларуси, Казахстана, Украины и Кыргызстана, а также врачи различных специальностей: гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, эндоскописты, хирурги, онкологи, специалисты лабораторной и функциональной диагностики – около 500 делегатов.

Одним из интереснейших мероприятий конгресса стало проходившее в его рамках рабочее совещание специалистов и руководителей гепатологических центров, гастроэнтерологической и инфекционной служб областей, городов Астана и Алматы по вопросам организации гастроэнтерологической и гепатологической помощи.

На совещании были представлены новые эпидемиологические данные о распространенности хронических вирусных гепатитов В и С в различных регионах Казахстана, а также данные об эффективности новых режимов терапии хронических гепатитов в условиях реальной практики в мире и в Казахстане.

Открывая мероприятие, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии Александр Нерсесов обозначил актуальные вопросы эпидемиологии вирусного гепатита С,



болезни Крона и других заболеваний в странах Центрально-Азиатского региона и в Казахстане, отметив, что эпидемиологические данные варьируют от страны к стране, в частности в Казахстане распространение инфекции ВГС в общей популяции составляет 8%, а распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков – 16%.

Медицинский сотрудник Европейского регионального бюро ВОЗ, ответственный по вирусным гепатитам Antons Mozalevskis (Копенгаген, Дания) выступил перед участниками совещания – гастроэнтерологами, в том числе детскими, инфекционистами, в том числе детскими, терапевтами, врачами общей практики, врачами-эндоскопистами с обстоятельным докладом «Стратегия ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов».

Основные барьеры на пути элиминации ВГС в странах Восточной Европы и Центральной Азии, по

его мнению, включают отсутствие достоверной эпидемиологической информации, недостаточную осведомленность населения о факторах риска и путях передачи заболевания, дороговизну диагностических процедур и лечения, недостаточное финансирование государственных программ и др. К сожалению, появление инновационных методов лечения, которые стали настоящим прорывом в терапии данной патологии, не позволяет преодолеть все эти барьеры. Экономическая составляющая, а также социальная и политическая поддержка являются критическими факторами, определяющими возможность элиминации в плане выявления заболевания, его диагностики и стратегий по борьбе с ним. Принципиальные решения для достижения целевых показателей ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов включают меры по увеличению количества диагностированных и ежегодно проходящих лечение пациентов, а также обеспечение

лечением пациентов на всех стадиях фиброза печени.

Как отметил А. Mozalevskis, к странам, которые могут достичь целевых показателей ВОЗ в отношении элиминации вирусных гепатитов (уменьшение на 90% количества случаев впервые выявленных хронических инфекций вирусного гепатита В (ВГВ)/ВГС и на 65% – числа летальных исходов при данных инфекциях) уже к 2030 году или ранее, относится Грузия.

Выявление ВГС является важным компонентом любой стратегии по элиминации заболевания. Однако данные по распространению гепатита С во многих странах являются ненадежными, поэтому реальная картина бремени данного заболевания может выглядеть более угрожающей. Большинство лиц, инфицированных ВГС, не знают о своей болезни, и необходимо увеличивать количество диагностированных пациентов.

С появлением безинтерфероновых режимов терапии произошел настоящий переворот в лечении ВГС. До 2015 года количество факторов, которые влияли на ответ на терапию ВГС, составляло 16, после 2015 года – всего 5. Значительно повысилась эффективность лечения ВГС: если в 1986 году при интерфероновой терапии ВГС в течение 24 недель УВО12 составлял 6%, то в 2014 году при безинтерфероновой терапии ВГС комбинацией софосбувир + ледипасвир в течение 8–12 недель УВО12 достигается в 94–99% случаев. Преимуществами препаратов DAAs второго поколения являются возможность перорального лечения с сокращением кратности приема препарата в течение суток, уменьшение продолжительности лечения ВГС (до 8–24 нед.) с улучшением профиля безопасности и повышением эффективности терапии на уровне более 90%.

Спикер отметил, что, согласно рекомендациям EASL 2016 года, лечение ВГС показано всем наимым пациентам, а также больным с неудачным опытом предыдущего лечения, с компенсированным и декомпенсированным циррозом, у

которых нет противопоказаний к лечению. При этом терапия должна быть приоритетной для некоторых групп пациентов, например, со стадиями фиброза печени F3–F4, включая декомпенсированный цирроз, рецидивом хронического гепатита С после трансплантации, высоким риском прогрессирования заболевания и т.д. Выраженность фиброза печени – важнейший критерий для определения необходимости лечения.

Хорошие механизмы руководства и управления программой мер борьбы с вирусными гепатитами имеют решающее значение для функционирования эффективной и действенной национальной программы здравоохранения. На каждом уровне управления здравоохранением медицинский персонал должен отвечать и отчитываться за свою деятельность, а также иметь полномочия принимать соответствующие решения. Важнейшую роль также имеет эффективное планирование кадровых ресурсов и четкое описание должностных обязанностей на каждом уровне. Должное внимание следует уделять созданию и развитию механизмов эффективного сотрудничества и обмена информацией между смежными программами в области здравоохранения. Такой подход может не только обеспечить существенную экономию средств, но и способствовать повышению эффективности соответствующих программ. Процесс национального планирования должен быть основан на наилучших имеющихся данных, полученных с помощью стратегических информационных систем. Необходимо обеспечить, чтобы все основные заинтересованные стороны – включая гражданское общество – могли внести вклад в такие направления деятельности, как разработка политики, планирование услуг и распределение ресурсов, а также координацию и согласование мер борьбы с вирусными гепатитами с более широкой деятельностью в рамках сектора здравоохранения в целом. Также необходимо вести информационно-разъяснительную работу с целью повышения уровня

политической приверженности в отношении обеспечения устойчивого финансирования и национальной ответственности в сфере борьбы с ВГ.

Основными приоритетами программы является улучшение системы эпиднадзора за острыми и хроническими вирусными гепатитами, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), укрепление первичной профилактики вирусных гепатитов (вакцинация против гепатита А и В, профилактика передачи вируса гепатита В (ВГВ) от матери ребенку, обеспечение безопасности воды и продуктов питания, обеспечение безопасности медицинских процедур, обеспечение безопасности крови), повышение эффективности диагностики и лечения вирусных гепатитов, повышение потенциала медицинского персонала, ответственного за борьбу с вирусными гепатитами, интеграция программы борьбы с вирусными гепатитами с другими государственными стратегиями и программами, направленными на контроль и профилактику инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и социально значимых инфекций (ВИЧ, туберкулез, ИППП и другие), стимулирование использования научных и инновационных методов профилактики вирусных гепатитов, привлечение населения к участию в мероприятиях по профилактике вирусных гепатитов, мониторинг и оценка мер и мероприятий, направленных на борьбу с вирусными гепатитами.

Важно создать внутренний координационный орган Минздрава по борьбе с вирусными гепатитами, который должен отчитываться перед одним из руководителей министерства и обеспечивать сотрудничество всех программ, работа которых так или иначе связана с вирусными гепатитами.

Основными задачами этой группы будут совместное планирование и постановка целей, предотвращение дублирования усилий, обеспечение более эффективного информирования и обучения медицинских работников и др.

Первоначально в состав этого органа должны войти назначенные сотрудники из структур общественного здравоохранения, организации медицинской помощи, эпидемиологического надзора. На более позднем этапе участие в Координационном органе могут также принять сотрудники департаментов и управлений, отвечающих за финансирование и приобретение лекарственных и диагностических средств.

Нужно официально создать Национальную стратегическую и техническую консультативную группу (СТКГ), состоящую из представителей внутренних и внешних заинтересованных сторон. Она должна включать в себя должностных лиц высокого уровня, исполнителей из различных секторов (например, военных ведомств, других министерств и т.д.), а также представителей групп пациентов, НПО, национальных профессиональных обществ (например, врачей и медсестер) и странового офиса ВОЗ. Ее роль будет в том, чтобы направлять работу Министерства здравоохранения по разработке национальной стратегии, клинических протоколов и других нормативных документов. Такая СТКГ имеет важное значение для обеспечения межсекторального сотрудничества и согласия заинтересованных сторон. Также должны быть формализованы рабочие группы по разработке национальной программы по вирусным гепатитам и обновленных клинических протоколов. Кроме того, необходимо пересмотреть их круг полномочий и установить строгий рабочий график. Чтобы лучше понять бремя вирусных гепатитов и оценить тот ущерб, который они наносят экономике страны, а также относительную стоимость эффективных вмешательств, следует провести работу по моделированию бремени болезней, с последующим экономическим анализом – так называемое «обоснование инвестиций».

ВОЗ может поддерживать Казахстан путем привлечения группы внешних экспертов, которые выполняют эту работу по моделированию. Для такого анализа будут

использованы данные первоначальной оценки, в частности, данные о распространенности хронических инфекций в различных возрастных группах, которые послужат основой для оценки эффективности различных сценариев вмешательства. Эти сценарии могут объединить вмешательства в области профилактики (например, иммунизация, обеспечение безопасности крови и инъекций, снижение вреда) и в области тестирования и лечения, что позволяет провести более точную оценку требуемых затрат, последствий для государственного бюджета, эпидемиологического воздействия и эффективности затрат. Такой эконо-



мический анализ может принимать форму расширенного обоснования инвестиций для более широкой аудитории или анализа эффективности затрат для работников здравоохранения.

Чтобы повысить уровень осведомленности и обеспечить требуемое изменение поведенческих стереотипов населения и членов целевых групп (например, медработников), необходимо совместно разработать четкие и детальные планы и реализовать их, отмониторив прогресс. Предполагается, что более информированные граждане смогут принимать более обоснованные решения, поэтому работникам программ борьбы с вирусными гепатитами нужно работать в тесном сотрудничестве со специалистами по коммуникации и социальной мобилизации.

Подавляющее большинство населения не знает о последствиях хронического гепатита. Кроме того, вирусный гепатит считается стигматизирующим заболеванием, особенно в контексте потребления инъекционных наркотиков. Среди медработников также наблюдается дефицит знаний относительно ВГ и некоторые из них, по-видимому, недостаточно осведомлены о важности и эффективности вакцинации против гепатита В. В среде медработников существует стигма в отношении вирусных гепатитов. В частности, имеются неподтвержденные данные о случаях, когда из-за заболевания вирусным гепатитом

некоторые врачи были подвергнуты дискриминации и уволены с работы. Из-за страха подвергнуться стигматизации или дискриминации у людей может сформироваться нежелание проходить тест на вирусный гепатит.

Нужно также разработать и реализовать коммуникационную стратегию для повышения информированности населения о всех видах вирусных гепатитов, основываясь на максимально широком сотрудничестве с НПО и соответствующими ведомствами и учреждениями.

Для разработки политики и для планирования программ необходима информация о распространенности гепатита и ежегодной заболеваемости, характеристика наиболее пострадавших групп населения, распространенные пути передачи ВГ, экономическая эффективность раз-

ных стратегий выявления случаев заболевания, включая тестирование симптоматических случаев, скрининг бессимптомных групп, отслеживание контактов, тестирование по инициативе клиента, а также охват и воздействие мер профилактики – вакцинация, санитарное просвещение, тестирование и лечение, уведомление партнеров.

Системы эпиднадзора за вирусными гепатитами необходимы, чтобы выявлять вспышки и осуществлять мониторинг заболеваемости и факторов риска; оценивать бремя хронических гепатитов и исходов заболевания (например, цирроз печени и рак печени), в том числе смер-

ни и принятии конкретного плана реализации приняли участие отечественные специалисты, эксперты ВОЗ и представители общественных объединений.

Описано семь направлений работы: это совершенствование нормативно-правовой базы и оценка бремени хронических вирусных гепатитов (ХВГ), укрепление кадрового потенциала и материально-технической базы, повышение качества и доступности лабораторной диагностики вирусных гепатитов, профилактика заражения парантеральными вирусными гепатитами и обеспечение доступа к противовирусной терапии.



тельных случаев, отслеживать охват лечением и его влияние на хронические заболевания печени и оценить эффективность принимаемых мер по профилактике, контролю и лечению вирусных гепатитов.

Последовавшая от Александра Нерсесова и Алмагуль Джумабаевой презентация Дорожной карты по профилактике парантеральных гепатитов и их последствий в Республике Казахстан была прослушана с огромным вниманием и интересом.

«Дорожная карта реализации мер по профилактике, диагностике, лечению и предотвращению последствий парантеральных вирусных гепатитов в Республике Казахстан на 2017–2020 годы» разработана в соответствии с глобальной стратегией ВОЗ по поручению министра здравоохранения. В ее обсужде-

Совершенствование нормативно-правовой базы включает также разработку стандартных операционных процедур для стандартов аккредитации лабораторий, внесение изменений в нормативно-правовые акты (НПА), регламентирующие требования к обработке эндоскопического оборудования и к аккредитации лабораторий, проводящих диагностику вирусных гепатитов, утверждение стандарта оказания гастроэнтерологической помощи, обновление клинических протоколов острых и хронических вирусных гепатитов В и С, утверждение правил скрининга в соответствии с алгоритмами, категориями населения и методиками, рекомендованными ВОЗ и одобренными в Казахстане клиническими протоколами (КП), утверждение алгоритма эпидемиологического расследования случаев

вирусных гепатитов с парантеральными механизмами передачи, стандартов серологической и молекулярно-генетической диагностики вирусных гепатитов, регламентирующих требования к обработке эндоскопического оборудования, утверждение правил вакцинации против гепатита В реципиентов крови органов независимо от кратности, внесение предложений по вакцинации медицинских работников.

Это оценка бремени хронических вирусных гепатитов, которая заключается в проведении скрининга вирусных гепатитов В, Д и С в группах риска, включая беременных при их постановке на учет, лиц, живущих с ВИЧ и пациентов, находящихся на гемодиализе, в информировании медицинских работников и пациентов о важности скрининга на вирусный гепатит, в проработке вопроса совершенствования скрининга гепатоцеллюлярной карциномы в группах риска с внесением изменений в нормативно-правовые акты, в совершенствовании и переводе на веб-портал регистра вирусных гепатитов и в проведении анализа смертности от парантеральных вирусных гепатитов.

Укрепление кадрового потенциала и материально-технической базы авторы Дорожной карты по профилактике парантеральных гепатитов и их последствий видели в создании республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии на базе подведомственной организации, в проработке вопросов реорганизации региональных гепатологических центров в региональные центры гастроэнтерологии и гепатологии, в проведении непрерывного профессионального образования, в принятии мер по материально-техническому обеспечению (МТО) республиканских организаций, медицинских организаций, в создании мультидисциплинарных групп в составе специалистов службы гастроэнтерологии и гепатологии, в проведении образовательных сертификационных курсов по инфекционному контролю.

Повышение качества и доступности лабораторной диагностики

вирусных гепатитов заключалось, по мнению авторов, в определении национальной референс-лаборатории по диагностике вирусных гепатитов с учетом утвержденных стандартов и в участии лабораторий, проводящих диагностику парантеральных вирусных гепатитов, в программе внешней оценки качества.

Профилактика заражения парантеральными вирусными гепатитами, по мнению авторов Дорожной карты, состоит в мониторинге охвата вакцинацией против вирусного гепатита В подлежащих контингентов, в анализе ситуации по вирусным гепатитам и факторам инфицирования вирусами гепатитов В и С в Казахстане и эффективности используемых методов стерилизации эндоскопического оборудования и хирургического инструмента, дефицита моечных машин, в проработке вопроса сокращения необоснованных инъекций, инфузий и иных инвазивных манипуляций при оказании медицинской помощи, в обеспечении медицинских организаций, имеющих эндоскопические и хирургические подразделения моечными машинами для обработки эндоскопического оборудования.

Кроме того, профилактика заражения парантеральными вирусными гепатитами предполагает обеспечение контроля за обеспечением санитарно-эпидемиологических требований по обработке и стерилизации оборудования и инструментов в организациях, охватывающих стоматологическую и косметологическую помощь, использующих иглорефлексотерапию, гирудотерапию и иные инвазивные методы традиционной медицины, обеспечение реализации профилактических программ и информирование населения по вопросам профилактики, выявления и возможностей лечения парантеральных вирусных гепатитов в рамках социального заказа для неправительственных организаций и проведения всемирного дня борьбы с гепатитом и других акций международного и национального уровня, ориентированных на медицинское и пациентское сообщества.



Обеспечение доступа к противовирусной терапии включает обеспечение постановки на диспансерный учет всех пациентов, состоящих в регистре вирусных гепатитов, с проведением непрямо́й эластографии печени, обеспечение в приоритетном порядке пациентов противовирусными препаратами, проработку вопросов внесения препаратов противовирусной терапии, указанных и одобренных клиническими протоколами хронических гепатитов С и В, казахстанским национальным формуляром (КНФ) и вопросов внесения лекарственных средств, составляющих предпочтительные режимы противовирусной терапии, указанные и одобренные в Казахстане клиническими протоколами в список единого дистрибьютора (ЕД) и перечень амбулаторного лекарственного обеспечения (АЛО) и информирование пациентов с хроническим гепатитом В о возможностях лечения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) и обязательного социального медицинского страхования (ОСМС).

Обеспечение доступа к медицинской помощи пациентов с осложнениями вирусных гепатитов предполагает проработку вопроса внесения препаратов патогенетической терапии осложнений цирроза печени (ЦП) в перечень АЛО, обеспечение пациентов препаратами с осложнениями ЦП патогенетической терапией на амбулаторном уровне в соответствии с одобренным КП,

проработку вопросов приведения в соответствие оплаты пролеченных случаев цирроза печени и его осложнений реальным затратам.

«Дорожная карта по профилактике парантеральных гепатитов и их последствий в Республике Казахстан» разработана в соответствии со стратегией ВОЗ по элиминации гепатитов и фактически ее пункты корреспондируют со стратегией ВОЗ. Эти пункты просты: касаются институционального развития, повышения качества лабораторной диагностики, предотвращения передачи вирусного гепатита, улучшения доступа пациентов к скрининговым программам, к лечению, включая тяжелую категорию больных», – комментирует Александр Нерсесов.

Карта носит рамочный характер. Сейчас уже прямая задача медицинского сообщества – ее реализовать.

Первый этап карты рассчитан до 2020 года, четко расписаны сроки реализации, ответственные специалисты. Думаю, министерство (Минздрав – авт.) не просто поддерживает данное направление, оно также с нас всех теперь будет строго спрашивать реализацию карты, отслеживать индикаторы: по смертности, по достаточному охвату вакцинации, поясняет А. Нерсесов.

Кроме того, важный вопрос в рамках совещания – оказание медицинской помощи при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Таких пациентов сейчас в Казахстане в регистре диспансерных больных – от трех до пяти тысяч. Эта

цифра станет более точной, когда заработает разработанный регистр.

«В Казахстане, в принципе, есть все возможности для адекватного ведения таких пациентов. Сегодня были изложены данные по применению новых методов диагностики и режимов терапии», – полагает А. Нерсесов.

При диагностике и лечении ВЗК имеется ряд нерешенных организационных, финансовых вопросов, что в совокупности приводит к существенным социально-экономическим затратам и требует необходимости разработки и внедрения системных мер и решений.

Докладчик представила данные о распространенности тяжелых воспалительных заболеваний кишечника – язвенного колита и болезни Крона и эффективности новейших режимов их лечения в условиях реальной практики в мире и в Казахстане, рассказала об обеспеченности пациентов с заболеваниями органов пищеварения профилактическими, диагностическими и лечебными услугами в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи.

Практический вопрос об оказании помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (ЯК) в изложении Джамили Кайбул-

лаевой, был встречен докторами-практиками также с большим интересом.

Воспалительные заболевания кишечника по уровню распространенности и заболеваемости значительно уступают другим заболеваниям внутренних органов. Однако по тяжести течения, частоте осложнений, инвалидизации и летальности они занимают одно из ведущих мест во всем мире в структуре заболеваний органов пищеварения.

Термин «воспалительные заболевания кишечника» является собирательным и обычно употребляется для обозначения двух нозологических единиц – язвенного колита и болезни Крона, так как они имеют много общего в этиопатогенезе и клинической картине. При этом этиология обоих заболеваний до сих пор доподлинно неизвестна, а их естественное течение часто непредсказуемо.

Докладчик коротко остановилась на ситуации с воспалительными заболеваниями кишечника в мире и росте случаев заболевания в регионах, ранее не затронутых ими, и затем перешла к заболеваемости болезнями кишечника в Казахстане.

По данным Республиканского центра развития здравоохранения МЗ РК (РЦРЗ), в 2015 году заболеваемость болезнями кишечника в Казахстане составляла 3,9 человека на 100 тысяч, распространенность – 9,9

на 100 тысяч населения, а заболеваемость язвенным колитом составляла 11,8 человека, распространенность – 46,1 на 100 тысяч населения.

Статистика – не утешительная. Возможности лабораторной диагностики вирусными заболеваниями кишечника в Казахстане различаются. Общехимические и биоклинические тесты являются рутинными, фекальный кальпротектин, выявление токсинов А, В и АТ к FNO-а, АТ к IFL, GOL, ADA, p-ANCA, ASCA – рутинными, а ПЦР на CMV – планируемыми.

Возможности инструментальной диагностики вирусными заболеваниями кишечника в Казахстане также, но более равномерно подразделяются на рутинные, внедренные и планируемые.

Основу базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника составляют препараты мезалазина, локальные и системные кортикостероиды, иммуносупрессоры и ингибиторы цитокинов. Цель базисной терапии – блокирование основных звеньев иммунных и воспалительных реакций.

Фармакотерапия неспецифических воспалительных заболеваний кишечника должна соответствовать общепринятым принципам: способствовать достижению и поддержанию клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, улучшать качество жизни пациентов,



минимизировать показания к хирургическому лечению, сокращать сроки госпитализации и стоимость лечения, уменьшать частоту осложнений и побочных эффектов лекарственной терапии.

Современные стандарты лечения предполагают применение нестероидных противовоспалительных препаратов на первом этапе терапии. Наиболее эффективным представителем этих препаратов при данной патологии является 5-аминосалициловая кислота – мезалазин.

Вторым этапом консервативного лечения данной патологии является применение локальных (топических) кортикостероидов. Будесонид (производное 16-гидроксипреднизолона) стал альтернативой системным кортикостероидам, поскольку обладает целенаправленным местным действием без системных эффектов, значительно ухудшавших качество жизни пациентов.

Третий этап лечения представляют цитостатики и системные кортикостероиды. Наряду с циклоспином остается актуальным азафальк при рефрактерных, стероидзависимых, свищевых формах заболевания.

Особые проблемы представляет передача детей с вирусными заболеваниями кишечника в Казахстане во взрослую сеть, считает Джамиля Кайбуллаева. Как известно, вирусные заболевания кишечника манифестируют у молодых людей в возрасте от 20 до 40 лет, а от 30 до 50% случаев вообще развиваются у детей.

Дело не только в том, что в Казахстане нет статистики по этому вопросу, но и в том, что по мировым данным болезнь Крона преобладает среди лиц молодого трудоспособного возраста. Поздняя диагностика, преобладание среднетяжелых и тяжелых форм болезни, отсутствие своевременно назначенного специфического лечения, рецидивирующее течение, развитие угрожающих жизни осложнений, необходимость проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятный меди-



ко-социальный прогноз придают высокую социальную значимость данной проблеме.

Регистр вирусных заболеваний кишечника даст объективную картину по распространенности и заболеваемости язвенным колитом и болезнью Крона, а также предоставит возможность оценить как своевременность и адекватность назначаемой противовоспалительной терапии в зависимости от степени тяжести заболевания и протяженности поражения кишки, так и рассчитать необходимую потребность в конкретных лекарственных препаратах.

Конечно, станет возможным контроль правильного и своевременного внесения данных в регистр, а также формирование отчетов на региональном уровне. Координационные центры смогут заниматься тестированием бесперебойной работы регистра, выявлением технических ошибок и практической применимостью регистра к ежедневной работе врача.

Эпидемиологическое исследование по вирусным заболеваниям кишечника проводит общественный фонд «Казахское научное общество по изучению заболеваний кишечника». Оно включает раннюю диагностику вирусных заболеваний кишечника, проводится в 5 регионах страны и охватывает 100 тысяч населения.

Инструменты исследования – анкета-опросник «Симптомы тревоги»

и экспресс-тест на кальпротектин, а также уточнение диагноза.

С целью повышения информированности медицинских работников, пациентов и их родственников о ВЗК о современных возможностях диагностики, терапии и реабилитации больных язвенным колитом и болезнью Крона совместно с общественными организациями, средствами массовой информации, а также с привлечением других заинтересованных организаций проводятся информационные кампании и школы пациентов.

Специалисты считают, что с целью максимально раннего выявления заболевания и активного динамического контроля за больными на всех этапах диагностики и раннего начала лечения является целесообразной следующая маршрутизация пациентов: при подозрении на наличие у пациента ВЗК направлять его из медицинской организации первого уровня сразу на третий, минуя второй.

По итогам работы Конгресса принята резолюция, в которой отражены основные положения по клиническому ведению пациентов с заболеваниями органов пищеварения, а также учтены рекомендации по совершенствованию гастроэнтерологической службы в Казахстане на основе мультидисциплинарного подхода. ■

В статье использованы фото с сайта bridgingthegaps.kz

В Алматы состоялся X Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

Подготовка к крупнейшему мероприятию в жизни медицинской и фармацевтической общественности Казахстана велась на протяжении года. В культурной столице Казахстана прошел X Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан». В нашей стране особое внимание уделяется здоровью населения и действует «Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2020 годы», поэтому логично отобразить основные тематические направления, цели и задачи конгресса, а также особенности повышения квалификации медицинских кадров.



Программа X конгресса была чрезвычайно насыщенной и включала не только торжественное открытие и пленарное заседание, но и 2 симпозиума, 13 мастер-классов, 12 «круглых столов», вручение сертификатов, а также ряд других интересных мероприятий.

Традиционно в ходе конгресса были обсуждены важнейшие проблемы современного здравоохранения: состояние здоровья населения, совершенствование первичной

медико-санитарной помощи, эффективность и безопасность применения лекарственных средств с позиций доказательной медицины, лекарственное обеспечение и повышение качества жизни, клинические технологии, психологические аспекты врачебного взаимодействия с пациентами, актуальные вопросы педиатрии, кардиологии, гастроэнтерологии, инфекционных болезней, профилактической медицины.

При этом ежегодно повестка конгресса совершенствуется и дополняется наиболее значимыми, востребованными в профессиональном сообществе вопросами и темами.

На пленарном заседании, которое последовало сразу за открытием работы конгресса и модерировалось академиком Национальной академии наук Раисой Кузденбаевой, участники конгресса прослушали и обсудили доклад «Результаты многоцентрового исследования MAGIC II. Распространенность дефицита магния у пациентов с кардиологическими и неврологическими заболеваниями в Республике Казахстан» доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по кардиологии и постдипломному образованию «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Минздрава Гульнары Джунусбековой.

В рамках пленарного заседания состоялось выступление на тему «Метаболический синдром: от настоящего к будущему» доктора медицинских наук, профессора



кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва) Алексея Самсонова.

Затем выступила кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций Казахского Национального медицинского университета (КазНМУ) им. С.Д. Асфендиярова Ляззат Ералиева с докладом «Муколитическая терапия у детей до 5 лет: риски и безопасность».

Во время мастер-класса «Проблема контроля артериальной гипертензии в Казахстане» Г. Джунусбекова раскрывала тему совместно с коллегой – кандидатом наук, доцентом, гл. научным сотрудником НИИ кардиологии и внутренних болезней Кульзидой Кошумбаевой, дополнив тему выступлением «Место моксонидина в лечении больных с артериальной гипертензией».

Еще один мастер-класс, который правила Гульнара Джунусбекова в цикле пленарного заседания, назывался «Новые горизонты в лечении артериальной гипертензии и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний».

Эффективная сердечно-сосудистая профилактика, несмотря на разработку четких рекомендаций, до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей. Как преодолеть пропасть между теорией и практикой и обеспечить реальное внедрение существующих стандартов в повседневную деятельность врачей – кардиологов, терапевтов, специалистов семейной медицины? – Задала вопрос Гульнара Джунусбекова себе и всем присутствующим в большом конференц-зале.

– Вопреки непрерывному совершенствованию методов диагностики и лечения кардиологических больных, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке, ежегодно унося 17 млн. жизней. Уже сегодня сердечно-сосудистые

заболевания ответственны примерно за половину смертей в странах Европы.

«В последние десятилетия заболеваемость ССЗ значительно «помолодела». Это относится к артериальной гипертензии (АГ). Уже с 30-летнего возраста ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной заболеваемости и инвалидности, а с 40 лет – преждевременной смерти. Продолжает расти и заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ), особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Частота возникновения ИМ в возрасте до 40 лет достигает 35%. При этом у выживших сохраняется высокий риск повторной сосудистой катастрофы», – обосновала выбор проблемы исследования и темы выступления Г. Джунусбекова.

Опыт стран, добившихся снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствует о том, что это – заслуга профилактики ССЗ, основанной на концепции кардиологических факторов риска. Внедрение этой стратегии помогает активно корректировать факторы риска, изменения в сотрудничестве с пациентом его образа жизни, применяя адекватную фармакотерапию и достигая целевых уровней артериального давления (АД), липидного состава плазмы крови и других.

Результаты крупных международных исследований подтверждают, что вторичная профилактика сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволяет добиться значительного снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, инвалидности и смертности.

Одновременно шли мастер-классы, «круглые столы» и обсуждения в других форматах во втором и третьем конференц-залах. Причем, у всех выступающих был «аншлаг».

Выступающий в третьем зале на тему «Рациональные подходы к антибактериальной терапии внебольничной пневмонии» профессор, директор

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России Александр Аверьянов отметил: «Я не был в Алматы 9 лет. Ваш конгресс сильно вырос. Очень много людей! Это – здорово!»

Далее, он говорил о том, что пневмония – заболевание, с которым сталкивается любой врач, что инфекция дыхательных путей, в том числе и нижних отделов, будь то обострение хронического бронхита или внебольничной пневмонии, или ХОБЛ, были и остаются основным показанием для антимикробной терапии. Заболеваемость пневмонией растет. Смертность – снижается, хотя в России она остается в 3–4 раза выше, чем в Европе.

Пневмонии бывают внебольничными, о них сегодня и будем говорить. Антимикробные препараты столь же часто назначаются и в условиях амбулаторно-поликлинических по показанию внебольничной инфекции дыхательных путей, и в условиях госпитализации больных по поводу соответствующего заболевания.

Затем профессор Аверьянов перешел к вопросам дифференциальной диагностики, возбудителя пневмонии, стартовых препаратов для лечения болезни и другим.

«Обратитесь к своим больным. Много ли вы найдете среди них тех, кто полностью соответствует симптомам: утомляемость, слабость, головные боли, кашель, мокрота. Конечно, нет. Очень много пневмоний, которых на обычной рентгенограмме вообще не видно. И много пациентов, у которых нет лихорадочной реакции или она недостаточна. Я бы сказал даже, что этих больных, у которых проявления пневмонии не являются классическими, больше, чем пациентов с таким «школьным» диагнозом – «пневмония. Я работаю пульмонологом уже почти 30 лет. Каждый раз сталкиваясь с пациентом с диагнозом «пневмония», я чувствую некоторое беспокойство – уверен ли я в этом диагнозе. Это действительно сложная

задача», – признается профессор Аверьянов.

Что помогает профессору обрести уверенность, чтобы принять решение?

– Растущая технологичность медицины.

«У нас появились новые диагностические возможности, благодаря которым в течение суток можно идентифицировать возбудителя заболевания и определить его лекарственную устойчивость. Активно развиваются и эндобронхиальные диагностические технологии. Это бронхоскопия, эндобронхиальное УЗИ, во время которого больному в бронхи вводится ультразвуковой датчик, позволяющий точно определить расположение очага, из которого нужно взять образец ткани. Развиваются и методы навигационной биопсии, но они пока доступны лишь пациентам ведущих федеральных клиник. Когда мы получили инструмент компьютерной томографии мы стали видеть такое, о чём раньше не догадывались, чего не было на обычных рентгеновских снимках. Компьютерная томография становится всё более и более доступным «золотым стандартом». Не обычная томография, а именно компьютерная томография», – полагает директор НИИ пульмонологии.

В России самый частый препарат при пневмонии – цефтриаксон. В силу его доступности и того, что он является 3 поколением цефалоспоринов. Популярен препарат макролид, респираторные фторхинолоны.

«В Казахстане, думаю, как и в России, актуально звучит тезис – стоимость любого антимикробного препарата зачастую оказывается несопоставимой по сравнению с возможными последствиями терапевтической неудачи», – говорит профессор.

В другом зале Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» собрались гастроэнтерологи, терапевты и врачи других специальностей, чтобы обсудить тему «Роль фар-

макокинетики ингибиторов протонной помпы при лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта», на которой выступила ассоциированный профессор ННЦХ им. А.Н. Сызганова Бибигуль Ильясова.

В патогенезе большинства заболеваний органов пищеварения значимую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективное лечение этих заболеваний возможно при значительном снижении кислотности желудочного сока. Являются ли гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее проявления – изжога и боль за грудиной – снижающими качество жизни пациентов, как возникает изжога, как диагностируется и лечится ГЭРБ и какие препараты наиболее эффективны для лечения? – спрашивает Б. Ильясова.

Она рассказала о том, что проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в последнее время привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира. Это связано, в первую очередь, с ростом распространенности ГЭРБ, широким спектром предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и «внеэзофагеального» характера, развитием таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, а также продолжительностью консервативной терапии и в ряде случаев неизбежностью хирургического вмешательства.

ГЭРБ по праву считают заболеванием XXI века, так как в последние годы прослеживается тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и увеличению заболеваемости ГЭРБ, считает Бибигуль Ильясова.

Профессор с сочувствием к пациентам охарактеризовала гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) как значительно ухудшающую их качество жизни.

Качество жизни больных при ГЭРБ ухудшается пропорцио-

нально частоте и выраженности изжоги. Как свидетельствуют исследования, сами больные ГЭРБ оценивают качество своей жизни ниже, чем пациенты с ишемической болезнью сердца. У больных с нелеченным рефлюкс-эзофагитом качество жизни ниже, чем у пациентов с нелечеными дуоденальной язвой, стенокардией, сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией. В европейских исследованиях установлено, что респонденты с симптомом изжоги отсутствовали на работе в среднем 2,5 часа в неделю. Более того, продуктивность во время работы была снижена, а продуктивность выполнения повседневных дел была еще ниже.

Поэтому целью лечения является скорейшее избавление пациентов от беспокоящих его симптомов. Интегративным показателем, позволяющим оценить эффективность и безопасность лечения, является качество жизни пациента. В отечественной литературе сведения о показателях качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью являются отрывочными.

При лечении ГЭРБ наиболее эффективен дексилант, считает Б. Ильясова. Дексилант, как доказывают двойные слепые многоцентровые исследования эффективен при лечении эрозивного эзофагита.

«Декслансопразол в дозе 60 мг обеспечивал стабильно высокие (<90%) показатели эрозивного эзофагита (ЭЭ) через 8 недель, при этом эффективно излечивались все степени ЭЭ. Отсутствие изжоги в течение всего дня достигалось у более чем 80% пациентов. Облегчение симптомов, независимо от ИМТ: достоверно более высокие показатели декслансопразол при приеме 60 мг обеспечивал стабильно в сравнении с лансопразолом 30 мг. У пациентов с высоким ИМТ. Удобный препарат», – резюмировала Б. Ильясова.

Выступавшая ближе к вечеру на тему «Мукоактивная терапия: вопросы выбора. Сопутствующи-



шая терапия при бронхолегочных заболеваниях» доцент кафедры факультета последипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Гульбан Абдуллаева остановилась, в частности, на том, что любой инфекционный или аллергический воспалительный процесс, затрагивающий структуры трахеобронхиального дерева, приводит к различным структурно-функциональным патологическим изменениям в системе респираторного тракта: спазму бронхов, изменению функций бронхиальных желез с нарушениями продукции и реологических свойств бронхиального секрета (мокроты), замедлению мукоцилиарного клиренса (бронхиального дренажа), т.е. к обтурации бронхов и, как следствие, ухудшению проходимости дыхательных путей. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева.

Таким образом, к кашлевому синдрому и ухудшению качества жизни, практически всегда сопровождающим как острые, так и хронические респираторные забо-

левания у детей, в 30–40% случаев присоединяется бронхообструкция с вероятным развитием при неблагоприятном течении дыхательной недостаточности. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов.

Подробно охарактеризовав признаки и происхождение кашля, его характеристики и позитивный эффект, доктор рекомендует коллегам применять, конечно, по показаниям, амброксол. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют, что клинически амброксол значительно более эффективен, чем бромгексин, и может назначаться детям начиная с периода новорожденности.

По механизму действия данный мукокинетик оказывает и выраженный муколитический эффект, противовоспалительное, антиоксидантное, местноаналгезирующее действие, преимущественно в нижних дыхательных путях, стимулирует мукоцилиарную активность и отхаркивающее действие, не имеет наркотического эффекта, действует на уровне альвеол и бронхов и усиливает проницаемость антибиотиков, чем выгодно отличается от других муколитиков.

Очень важно знать: когда вы назначаете муколитики, нельзя назначать антигистаминные препараты, особенно для детей до 5 лет. Если все-таки есть бронхообструкция, очень важно правильно подключить бронхолитическое средство. Не загоните ребенка в застойный ХОБЛ, предупреждает коллег Г. Абдуллаева.

«Амбробене – хорошее средство. Мне больше нравится ингаляционный способ. Он быстро и эффективно действует», – добавляет доктор.

Правильная ингаляция состоит в том, чтобы размешать его для оптимального увлажнения воздуха в пропорции 1:1 с физиологическим раствором и затем дышать. «Мамам советую сначала на себе проверить, а потом уже – ребенку», – говорит Г. Абдуллаева.

Поскольку при ингаляционной терапии глубокий вдох может спровоцировать кашлевые толчки, ингаляции следует проводить в режиме обычного дыхания. В 1 мл раствора содержится 7,5 мг амброксола. Ингаляция длится 3 минуты, лучше – за 20 минут до еды, в игровой форме.

Длительность лечения подбирается индивидуально в зависимости от течения заболевания. Не



рекомендуется принимать Амбробене без назначения врача более 4–5 дней. Муколитический эффект препарата проявляется при приеме большого количества жидкости. Поэтому во время лечения рекомендуется обильное питье.

Частота побочных действий – минимальная, уверена Г. Абдуллаева.

Вопросы к докладчику по окончании выступления, казалось, не закончатся. Слушатели не желали расходиться, они хотели узнать еще множество деталей, нюансов практики.

На следующий день конгресса во втором зале с небольшим временным разрывом между ними прошли два «круглых стола» по темам, связанным с сахарным диабетом.

Среди всех больных сахарным диабетом (СД) в зависимости от характера его течения инсулинотерапия показана в 30–35% случаев. В настоящее время инсулинотерапия для пациентов с СД I типа остается пожизненной и единственным средством сохранения полноценной жизни. Несмотря на сложные механизмы патогенеза сосудистых осложнений диабета, которые являются причиной ранней инвалидизации и высокой летальности при сахарном диабете, установлено, что основной их причиной является гипергликемия. Впрочем, на развитие сосудистых осложнений диабета влияет не собственно высокое содержание глюкозы в крови, а гипергликемия, опосредованно участвующая в сложном многоступенчатом процессе их патогенеза. Поиск новых препаратов и схем лечения СД направлен на восстановление нарушенного углеводного обмена и возможность его сохранения в течение длительного времени, отметила **руководитель службы клеточной терапии ННМЦ Жаннат Таубалдиева в своем выступлении «Современные тенденции в инсулинотерапии сахарного диабета I типа».**

Медицина, основанная на доказательствах (Evidence-based



medicine), – это совокупность методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов, это способ медицинской практики, когда врач применяет в ведении пациента только те методы, полезность которых доказана в доброкачественных исследованиях.

Она изменяет мировоззрение врача, появляется новый врачебный кодекс, основанный на доказательствах, считает Ж. Таубалдиева. «Мы – свидетели внедрения в медицину сложных технологий, точных методов диагностики. Изменился не только характер информации, но и ее объем. Все это диктует переход к новому качеству медицинской практики, повышению эффективности ее гуманистических и экономических аспектов, основанных на рациональном использовании национальных ресурсов, направленных на сохранение здоровья. При подобном подходе важен баланс между экономикой, целесообразностью и гуманистическим направлением.

Метод внедрения научных исследований в практическое здравоохранение – создание клинических руководств и протоколов. Применение протоколов позволяет врачу осуществлять выбор терапии не на основании мнений, а на основании доказательств. В Казахстане идет разработка прото-

колов ведения больных с социально значимыми заболеваниями.

Индикаторами эффективности терапии являются достижение индивидуальных целей гликемии и HbA_{1c}, повышение мотивации к самоконтролю и отсутствие осложнений СД.

Благодаря своей мономерно-димерной структуре инсулин глулизин быстрее всасывается в кровь и утилизирует глюкозу, чем инсулин аспарт с его гексамерной структурой, стабилизированной ионами цинка, считает Жаннат Таубалдиева.

Инсулин глулизин – ультракороткого действия, аналог человеческого инсулина, по силе действия равен обычному инсулину человека. При подкожном введении инсулин глулизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую длительность действия, чем растворимый инсулин человека. В инсулине глулизине аминокислота аспарагин человеческого инсулина в позиции В3 замещена на лизин, а аминокислота лизин в позиции В29 замещена на глутаминовую кислоту, что способствует более быстрому всасыванию препарата.

Препарат, введенный через 15 минут после начала приема пищи, давал такой же гликемический контроль после приема пищи, что и растворимый инсулин человека, который вводили за две минуты до приема пищи.

Инсулин глулизин регулирует обмен глюкозы, снижает уровень глюкозы в плазме крови за счет стимулирования ее поглощения периферическими тканями, в особенности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования ее в печени, увеличивает синтез белка и ингибирует липолиз в адипоцитах, протеолиз.

У пациентов с ожирением инсулин глулизин сохраняет быстрое действие.

Инсулин аспарт – ультракороткого действия, молекулярная масса – 5825,8. Аналог инсулина человека, который получен методом рекомбинантной ДНК-технологии с применением штамма *Saccharomyces cerevisiae*. В инсулине аспарт в положении В28 аминокислота пролин замещена на аспарагиновую кислоту. Инсулин аспарт связывается с инсулиновыми рецепторами на жировых и мышечных клетках и образует комплекс, который стимулирует процессы внутри клетки, включая синтез некоторых ключевых ферментов – пируваткиназы, гексокиназы, гликогенсинтазы и других. Усиливает внутриклеточный транспорт глюкозы, увеличивает утилизацию глюкозы тканями, уменьшает скорость печеночного образования глюкозы, в результате этих механизмов происходит снижение глюкозы в крови.

Продолжительное улучшение контроля гликемии снижает риск нейропатии и диабетической ретинопатии. Неверные дозировки средства инсулин Глулизин или же прекращение лечения становятся причиной скорого развития гипогликемии и диабетического кетоацидоза, потенциально опасных состояний для жизни.

Инсулин аспарт необходимо использовать в непосредственной связи с приемом пищи и стоит учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при терапии больных, которые имеют сопутствующую патологию, или принимают препараты, замедляющие всасывание пищи. Динамика глюкозы крови при применении

инсулина аспарт после еды значительно ниже инсулина глулизин.

Таким образом, инсулин глулизин является эффективным и безопасным препаратом инсулина для замещения секреции инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без увеличения риска ночных гипогликемий. Инсулин глулизин является средством выбора для компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Инсулин глулизин является средством выбора для начала инсулинотерапии у пациентов, не достигших компенсации, особенно при наличии факторов высокого риска гипогликемии.

Основной целью лечения инсулином является стабильная компенсация диабета. Имеющиеся разные виды и типы препаратов инсулина обеспечивают возможность выбора оптимальных схем инсулинотерапии, максимальной индивидуализации проводимого лечения, чтобы достигать стойкой и длительной компенсации заболевания, предотвращать развитие острых и хронических осложнений.

Мастер-класс на тему «Технологии и методы гликемического контроля: современное состояние проблемы» модерировала на X Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» профессор Российского университета дружбы народов (РУДН, Москва) Ирина Курникова. Она же сделала основной доклад по его теме.

Неинфекционные заболевания (NCD) в мире по данным ВОЗ (WHO) за 2015 год (сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические, заболевания, хронические респираторные болезни и психические расстройства) представляют собой все возрастающий вызов глобальному здоровью, ежегодно унося примерно 35 млн. жизней, что составляет примерно 60% смертей.

Эти нарушения во многом предотвратимы и связаны с общими факторами риска, глубинными детерминантами и возможностями для вмешательств. Более справед-

ливое и равноправное распределение благ, получаемых в результате эффективных вмешательств, могло бы привести к значительному улучшению здоровья и пользе для экономики во всех государствах-членах, считает И. Курникова.

«По данным Росстата, средняя продолжительность жизни в России – 71 год. У женщин – 77,2, у мужчин – 56,6 лет (США – 78,7, Японии – 83,8, Германии – 81,1). По данным на 2015 год, Россия – на 129 месте в мире. Средняя продолжительность жизни больных сахарным диабетом 1 типа мужчин – 55,3, женщин – 59,1, а сахарным диабетом 2 типа: мужчин – 71,5, женщин – 73,5», – говорит И. Курникова.

В зале раздался смех. Больные живут дольше здоровых!

«О чем это говорит? – О том, что наши больные – самые ухоженные самые обласканные. Мы контролируем их здоровье и их причаем его контролировать. Наша работа дает результаты», – объяснила И. Курникова.

Мы корректируем артериальное давление, ведем адекватную гипотензивную терапию, корректируем дислипидемию, гипергликемию.

Заканчивая выступление, профессор Курникова сделала обзор современных глюкометров и привела данные их исследования. Однако окончательный вывод оказался все-таки неожиданным.

«Все глюкометры дают достаточно точные данные. Однако важен не тип глюкометра, а то, что больной мониторит постоянно уровень сахара в крови», – резюмировала И. Курникова.

Впрочем, на конгрессе было еще много ожидаемых и неожиданных мнений, выводов, данных исследований, предупреждений и рекомендаций. Словом, X Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан» был, как признавались многие его участники, не только интересным и иногда – захватывающим, но и полезным, обучающим, повышающим уровень знаний и понимание механизмов клинической практики. ■



Уважаемые коллеги!

Национальная Палата здравоохранения выражает вам признание и благодарность за участие на X юбилейном Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан». Национальная Палата здравоохранения на сегодняшний день – крупнейшее медицинское сообщество, аккредитованное Министерством здравоохранения РК и Национальной Палатой предпринимателей РК «Атамекен», объединяющее более двухсот юридических лиц-поставщиков медицинских услуг.



НПЗ представляет интересы широких слоев медицинской общественности (государственные и частные медицинские организации, высшие учебные заведения, индивидуальные предприниматели, акционерные общества, профессиональные медицинские ассоциации, фармацевтические компании и др.).

В настоящее время НПЗ представлена во всех совещательных органах МЗ РК (Объединенная комиссия по качеству медицинских услуг при Министерстве здравоохранения РК, Общественном совете и др.) и НПП (Комитет фармацевтической и медицинской промышленности, рабочие группы НПП по различным актуальным вопросам здравоохранения и фармации). Является своеобразным буфером между государственными органами и медицинской общественностью, организацией, которая может выражать мнение профессионального сообщества и лоббировать, в хорошем смысле этого слова, интересы членов Нацпалаты для формирования конкурентоспособной системы здравоохранения.

Считаю проведение данного мероприятия очень своевременным и актуальным. Выражаю уверенность, что Конгресс станет знаковым событием для профессионалов здравоохранения, послужит отправной точкой для решения многих задач, вызовов, которые ставят перед нами сама жизнь, современные реалии. Вот уже много лет в нашей стране культивируются принципы доказательной медицины (ДМ).

Опубликованы сотни статей, интервью, публикаций, конференций, симпозиумов, семинаров. ДМ прочно вошла в нашу жизнь, стала частью медицинского образования и науки. Однако до сих пор остаются актуальными проблемы нерационального использования лекарственных средств, неэффективное, а порой и опасное комбинирование лекарственных препаратов без учета их совместимости, возрастных особенностей, уровня доказательности, фармакокинетики и фармакодинамики. До сих пор имеют место такие факты, как необоснованное назначение антибиотиков, глюкокортикостероидов, либо наоборот – несвоевременное назначение тех или иных препаратов. К сожалению, не искоренена и полипрагмазия, что особенно опасно в педиатрической практике. Настораживает антибиотикорезистентность, во многом связанная с бесконтрольным применением последних. Лекарственные препараты слишком доступны для населения, поддаваясь рекламе, люди занимаются самолечением, а совета спрашивают не у врача, а у провизора. В этой связи, очень важными становятся вопросы фармаконадзора и мониторинга побочного действия лекарств, профилактика лекарственных осложнений. Эти и другие вопросы будут подняты в работе Конгресса и надеемся, помогут специалистам практического здравоохранения быть в курсе трендов лечения с помощью новых эффективных лекарственных средств, основанных на принципах ДМ.

Реализация Государственной программы развития здравоохранения «Денсаулық» на 2016–2019 гг. и современные тренды развития нашего общества предполагают активное вовлечение неправительственного сектора здравоохранения с постепенным расширением их полномочий. В этой связи, возникает необходимость широкого обсуждения актуальных вопросов, касающихся передачи полномочий в неправительственный сектор; защиты прав и интересов медицинских работников в условиях внедрения Обязательной системы медицинского страхования; перехода к международным стандартам независимой оценки знаний и навыков специалистов Республики Казахстан.

В связи с изменениями в ряде законодательных актов, касающихся вопросов независимой экспертизы, отмены аккредитации независимых экспертов в МЗ РК и ряда других нововведений на фоне резко увеличившихся жалоб на некачественное оказание медицинских услуг и связанных с этим судебных разбирательств необходимо широкое обсуждение наболевших острых вопросов с участием и вашей ассоциации.

Для решения этих задач НПЗ провело конференцию «Актуальные вопросы независимой экспертизы РК. Развитие института профессиональной ответственности медицинских работников. Медиация в здравоохранении» с участием Министерства здравоохранения РК, руководителей и представителей медицинских организаций, других заинтересованных лиц, чтобы совместно обсудить наболевшие вопросы, сообща наметить пути решения накопившихся проблем в данной сфере.

Кроме того, хотелось бы довести до вашего сведения о создании Фонда «Гарантирование профессиональной ответственности медицинских работников «Сенім»». Ни для некого не секрет, что в последние годы юридическая активность населения заметно выросла, значительно увеличилось количество жалоб и обращений на качество оказанных медицинских услуг и как следствие повысилось количество возбужденных уголовных дел в отношении медицинских и фармацевтических работников.

С целью защиты прав медицинских и фармацевтических работников и был создан

Фонд «Сенім». И здесь также необходимо тесное сотрудничество с ассоциациями профильных специалистов, в том числе фармакологических.

Уважаемые коллеги! В области фармацевтической и фармакологической службы Казахстана достигнуты, несмотря на трудности, и определенные успехи. Наши специалисты постоянно обучаются, внедряют новые технологии и есть уже опыт, которым мы и сами можем поделиться. Наши коллеги представят его в своих докладах. Самое главное, есть осознание проблем, есть цели, к которым надо стремиться. Вопросы эффективного и рационального использования ЛС в настоящее время выходят за пределы компетенции врача клинического фармаколога, а становятся мультидисциплинарной проблемой. Для совершенствования диагностики, лечения и профилактики болезней необходим междисциплинарный интегрированный подход. И здесь надо работать в соответствии с мировыми стандартами. Лечение больных должно быть этиологически обоснованным, патогенетически обусловленным, рациональным и персонализированным, основанным на методах доказательной медицины.

Медицинское образование также должно адекватно реагировать на вызовы современного мира, включать актуальные вопросы клинической фармакологии в соответствующие программы всех уровней подготовки. Поэтому нам всем предстоит большая совместная работа по решению этих задач.

Завершая выступление, хотелось бы пожелать нам всем успешной работы и заверить, что Национальная палата здравоохранения готова поддерживать благие намерения данной отрасли медицинской науки и практики!

*Заместитель Председателя правления
Национальной палаты здравоохранения,
к.м.н. Кауышева Алмагуль Амангельдиновна*

Роль фармакокинетики ингибиторов протонной помпы при лечении кислотозависимых заболеваний желудочно–кишечного тракта



В патогенезе большинства заболеваний органов пищеварения значимую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективное лечение этих заболеваний возможно при значительном снижении кислотности желудочного сока. Являются ли гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее проявления – изжога и боль за грудиной – снижающими качество жизни пациентов, как возникает изжога, как диагностируется и лечится ГЭРБ и какие препараты наиболее эффективны для лечения? – Рассмотрению этих вопросов посвятила свое выступление на X Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» ассоциированный профессор, главный научный сотрудник, врач–гепатолог–гастроэнтеролог ННЦХ им. А.Н. Сызганова Бибигуль Ильясова.

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в последнее время привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира. Это связано, в первую очередь, с ростом распространенности ГЭРБ, широким спектром предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и «внеэзофагального» характера, развитием таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, а также продолжительностью консервативной терапии и в ряде случаев неизбежностью хирургического вмешательства. ГЭРБ по праву считают заболеванием XXI века, так как в последние годы прослеживается тенденция к уменьшению заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и увеличению заболеваемости ГЭРБ, считает Бибигуль Ильясова.

Профессор с сочувствием к пациентам охарактеризовала гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) как значительно ухудшающую качество жизни.

Качество жизни больных при ГЭРБ ухудшается пропорционально частоте и выраженности изжоги. Как свидетельствуют исследования,

сами больные ГЭРБ оценивают качество своей жизни ниже, чем пациенты с ишемической болезнью сердца. У больных с нелеченным рефлюкс-эзофагитом качество жизни ниже, чем у пациентов с нелеченными дуоденальной язвой, стенокардией, сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией. В европейских исследованиях установлено, что респонденты с симптомом изжоги отсутствовали на работе в среднем 2,5 часа в неделю. Более того, продуктивность во время работы была снижена, а продуктивность при выполнении повседневных дел – еще более снижена.

Таким образом, целью лечения является скорейшее избавление пациентов от беспокоящих его симптомов. Интегративным показателем, позволяющим оценить эффективность и безопасность лечения, является качество жизни пациента. В отечественной литературе сведения о показателях качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью являются отрывочными.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее

многосимптомное заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящим к поражению нижнего отдела пищевода.

Такой заброс, т.е. продвижение содержимого желудка через нижний пищеводный сфинктер в пищевод называют гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Это нормальное физиологическое явление, если возникает изредка после приема пищи и не сопровождается неприятными субъективными ощущениями. Но если таких забросов много и они сопровождаются воспалением или повреждением слизистой оболочки пищевода, внепищеводными симптомами, то это уже болезнь.

На развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также влияют и особенности образа жизни, такие как стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, ожирение, беременность, курение, факторы питания (жирная пища, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая пища).

Причины развития ГЭРБ – это снижение тонуса нижнего пищевод-

ного сфинктера, снижение способности пищевода к самоочищению, повреждающие свойства рефлюктата, т.е. содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки, забрасываемого в пищевод, неспособность слизистой оболочки противостоять повреждающему действию забрасываемого рефлюктата, нарушение опорожнения желудка, повышение внутрибрюшного давления, пептическая стриктура (сужение) пищевода около НПС, являющаяся осложнением хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Симптомы ГЭРБ: изжога, появляющееся через 1–1,5 часа после еды или в ночное время, отрыжка, которые чаще возникают после еды, при наклоне туловища вперед или в ночное время. Вторым по частоте проявлением данного заболевания является боль и ощущение затруднения при глотании пищи, которая иррадирует в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки.

К внепищеводным проявлениям заболевания относят легочные симптомы – кашель, одышка, чаще возникающие в положении лежа, отоларингологические симптомы – охриплость голоса, сухость в горле и желудочные симптомы – быстрое насыщение, вздутие, тошнота, рвота. Симптомы, сопровождающие болезнь, выматывают человека, лишают радости жизни.

Различают две формы ГЭРБ: эндоскопически-негативная рефлюксная болезнь, или неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), на долю которой приходится около 70% случаев заболевания и рефлюкс-эзофагит – около 30% случаев заболевания.

Основным симптомом ГЭРБ является изжога. Изжога имеет свойство появляться чаще всего после приема пищи и во время физических нагрузок.

Бибигуль Ильясова описала механизмы появления и развития изжоги.

ГЭРБ – многофакторна. Она проявляется регулярно повторяющимися эпизодами забрасывания (рефлюкса) кислого содержимого

желудка (или иногда 12-перстной кишки) в пищевод. Причинами рефлюкса является повреждение или функциональная недостаточность специальных запирающих механизмов, расположенных на границе пищевода и желудка, повышенное давление в желудке, снижение резистентности слизистой оболочки пищевода. Повышение кислотности в просвете пищевода – общий и основной патогенетический фактор для большинства проявлений ГЭРБ.

Причины «относительной недостаточности кардии» – пилоростеноз, моторные нарушения желудка, язва привратника и пилорического канала, дуоденостаз, запоры, заболевания кишечника, ожирение, общая гиподинамия и др. Абсолютная недостаточность кардии развивается при пороках развития пищевода, оперативных вмешательствах на пищеводе и кардии, дисплазии соединительной ткани, поражении ЦНС, приеме некоторых медикаментов и из-за ряда других нарушений.

Наиболее часто ГЭРБ ассоциированными респираторными проявлениями являются кашель, ларингит, бронхиальная астма, дентальные эрозии.

Кардиологические проявления ГЭРБ характеризуются болями, маскирующимися как стенокардические. Такие боли возникают, как правило, в горизонтальном положении тела. Также возможно развитие аритмий. Кардиоваскулярные проявления возникают вследствие эзофагокардиального рефлюкса.

Сопутствующие нозологии при кислотозависимых заболеваниях – хроническая обструктивная болезнь легких, астма, ревматические болезни, сердечно-сосудистые болезни: гипертензия и ишемическая болезнь сердца, психологические нарушения: депрессия, неврозы.

Цели терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: контроль симптомов при неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), учитывающей, что 40% пациентов с НЭРБ продолжают испытывать симптомы при стандартной дозе ИПП (1 р./сут.), заживление эрозивного эзофагита, ведь у 10–15% пациентов

не удается достичь полного заживления эрозивного эзофагита через 8 недель терапии, особенно ст. С и D по Лос-Анджелесской классификации и поддерживающая терапия эрозивного эзофагита – у 15%–23% пациентов ст. А и В и 24%–41% ст. С и D (по Лос-Анджел. классиф.) отмечается рецидив в течение 6 месяцев.

Затем специалист по диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний печени, лечения вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний печени, стеатогепатита, цирроза печени Б. Ильясова перешла к описанию лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В этом процессе достигнут значительный прогресс.

Начало ему было положено лечением антацидами. Они действовали быстро: давали быстрое повышение значений pH желудка, временную нейтрализацию кислоты. Но симптомы так же быстро возвращались.

В 60-е годы были разработаны препараты висмута, затем, в 70-е – H₂-блокаторы. Несмотря на значительное повышение эффективности лечения пациентов, прием данной группы препаратов сопровождался частым развитием толерантности и синдрома рикошета.

Прорывом в гастроэнтерологии стало внедрение в практику ИПП, которым был отдан приоритет в лечении кислотозависимой патологии.

Стажировавшаяся в Нагасакском медицинском Центре (Япония), Аполло госпитале (Дели, Индия), прошедшая тренинги в клинике Ганноверского университета (Ганновер) и Берлине (Германия) Б. Ильясова уверенно объясняет механизм действия ингибиторов протонной помпы: после прохождения желудка, попадают в тонкую кишку, где растворяются, после чего по кровотоку поступают вначале в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении pH, ингибиторы протонного насоса активируются и превращаются в тетрациклический сульфенамид,

который заряжен, и поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. В этой форме ингибиторы протонной помпы образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H^+/K^+ -АТФазы, что блокирует конформационные переходы протонной помпы, и она становится необратимо исключенной из процесса секреции соляной кислоты. Чтобы продукция кислоты возобновилась, необходим синтез новых H^+/K^+ -АТФаз. Половина H^+/K^+ -АТФаз человека обновляется за 30–48 часов и этот процесс определяет продолжительность терапевтического действия ИПП. При первом или однократном приеме ИПП его эффект не бывает максимальным, так как не все протонные помпы к этому времени встроены в секреторную мембрану, часть их находится в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные H^+/K^+ -АТФаз появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами ИПП, и его антисекреторный эффект реализуется полностью.

«Важно, чтобы профиль лекарства совпадал с профилем пациента. А это вызывает трудности назначения ИПП при кислотозависимых состояниях ЖКТ», – продолжала мощную теоретическую «прокачку» докторов-слушателей.

Может быть коморбидный пациент – в медицинской практике врачам часто приходится лечить больных с сочетанием нескольких заболеваний и синдромов. Пациент может страдать язвенной болезнью, гастродуоденитом, сахарным диабетом и другими заболеваниями. Пациентом может быть беременная.

Коморбидность течения заболеваний систем органов человека продолжает оставаться недостаточно оцененным и соответственно малоизученным клинико-патогенетическим и прогностическим феноменом. В настоящее время не проведена детальная оценка роли преморбидных и коморбидных состояний в развитии ГЭРБ и ее вариантов, ассоциированных с пре-

обладающим типом рефлюкса. Обнаружение высокой частоты фенотипических и особенно висцеральных проявлений СТД у пациентов с ГЭРБ в виде недостаточности кардии и грыж пищеводного отверстия диафрагмы при ГЭР дает основание обсуждать их с точки зрения структурных предикторов заболевания, нарушающих синхронизированное функционирование зоны пищеводно-желудочного перехода. Расчет рисков формирования и неформирования ГЭРБ и ее разных вариантов показал, что риск развития ГЭРБ, ассоциированной с преобладанием ГЭР, намного выше.

Реализации предикторов варианта с ГЭР служит пищевое предпочтение острых, кислых блюд, пряностей, приеме медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера. Реализация рисков развития ГЭРБ происходит при участии целого ряда индивидуальных профессиональных, бытовых, спортивных и иных факторов, связанных с повторяющимися эпизодами повышения внутрибрюшного давления, курением, избыточной массой тела, выработавшимися пищевыми предпочтениями и привычками.

В большинстве случаев эти факторы являются модифицируемыми, для их устранения необходимо как минимум аргументированное, персонифицированное и своевременное информирование пациента. Такой подход будет действенным главным образом в отношении пациента молодого возраста, находящегося на этапе выработки моделей пищевого поведения и жизненного стиля.

Клиническая фармакокинетика – это применение общих фармакокинетических принципов и информации о фармакокинетике отдельных лекарственных средств для достижения желаемого эффекта у конкретного больного. Цель – это оптимизация фармакотерапии человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

Основные фармакокинетические процессы – поступление препарата в область его действия, реализация определенного фармакологического

эффекта – связь с белками плазмы, метаболизм и выведение.

Состояние больного после приема лекарства можно разделить на две фазы: фармакокинетическую, которая зависит от времени поступления и концентрации препарата в область его действия, и фармакодинамическую, которая зависит от реализации определенного фармакологического эффекта.

Фармакодинамика – это раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных веществ.

Самое низкое лекарственное взаимодействие в классе ИПП отмечается у контролока. Контролок не взаимодействует с антиагрегантами, аспирином, клопидогрелем. Контролок активизируется только в кислой среде.

Выбор ИПП при ГЭРБ:

- при неосложненной форме – любой ИПП длительного действия,
- при осложненной форме – ИПП, имеющий форму для парентерального введения с последующим переходом на прием вовнутрь,
- при внепищеводных проявлениях, требующих дополнительной медикаментозной коррекции – ИПП с доказанным отсутствием лекарственного взаимодействия,
- при сопутствующей патологии и необходимости приема других лекарственных средств – ИПП с доказанным отсутствием лекарственного взаимодействия.

У беременных – антациды, ИПП – контролок (пантопразол) и рабепразол во 2-м и 3-м триместре. Противопоказаны омепразол и бикарбонаты.

Таким образом, в схемы терапии включены ИПП, которые на сегодня признаны наиболее эффективными и безопасными препаратами в лечении кислотозависимых состояний. Это обусловлено тем, что ИПП обладают наиболее выраженным кислотоснижающим действием, они ингибируют базальную и стимулированную секрецию.

Кислота желудочного сока препятствует остановке желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) и

способствует его рецидиву. Соляная кислота влияет на тромб: вызывает дезагрегацию тромбоцитов, ингибирует агрегацию тромбоцитов, ускоряет лизис тромба, активирует пепсиноген.

ГЭРБ является рефрактерной к лечению ингибиторами, когда сохраняются клинические проявления рефлюкс-эзофагита при лечении ИПП в двойной дозе или их комбинацией с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина, а при суточном мониторинге не удаётся достичь желаемого рН и купирования симптомов заболевания.

Причины рефрактерности, связанные с пациентами: отсутствие приверженности к терапии, несоблюдение времени и кратности приема препарата, состав рефлюктата, замедленная моторно-эвакуаторная функция желудка, мутации протонной помпы. Причины рефрактерности, связанные с терапией – это метаболизм ИПП, наличие ночного кислотного прорыва, состояние желудочной секреции, симптомы ГЭРБ в отсутствие рефлюксов в просвет пищевода, гиперчувствительность пищевода к нормальному содержанию кислоты в его просвете и прием генериков с неудовлетворительным качеством.

ГЭРБ, резистентная к назначению ИПП, считается в тех случаях, когда сохраняются клинические проявления.

Причины резистентности к терапии: метаболизм ИПП, феномен ночного кислотного прорыва, состояние желудочной секреции, гиперчувствительность пищевода к нормальному содержанию кислоты в его просвете, прием генериков ИПП с неудовлетворительным качеством.

Двукратный прием ИПП снижает приверженность терапии. Пациенты с ГЭРБ возвращаются.

Профессор рассмотрела для участников мастер-класса два клинических случая: с 15-летним подростком и почти 60-летней женщиной.

Основной принцип клинической фармакокинетики – концентрация лекарственного средства может привести к желаемому или токсичному эффекту. Основанием к практическому

применению клинической фармакокинетики является тот факт, что для многих лекарственных средств имеется более тесная корреляция между клиническим эффектом и концентрацией их в плазме крови, чем между клиническим эффектом и применяемой дозой. Зная терапевтическую концентрацию лекарственного средства, можно осуществлять мониторинг за изменением концентраций лекарственного вещества в крови и по мере необходимости вносить соответствующие коррективы в схему его применения. Необходимо отметить, что следует проводить мониторинг концентрации только тех препаратов, для которых установлена корреляция между фармакокинетикой и терапевтическими или побочными эффектами – устанавливать «терапевтическое окно».

Дексилант (Декслансопрозол) относится к группе ИПП, подавляет секрецию желудочного сока за счет специфического угнетения активности H^+/K^+ -АТФазы париетальных клеток слизистой оболочки желудка. За счет специфического влияния на протонную помпу декслансопрозол блокирует заключительный этап образования кислоты. После приема внутрь препарата средние значения C и AUC декслансопрозола росли почти пропорционально дозе. Связывание декслансопрозола с белками плазмы крови не зависело от концентрации препарата. У пациентов с симптоматической ГЭРБ кажущийся объем распределения (V_z/F) после приема многократных доз составлял 40,3 л. Декслансопрозол интенсивно метаболизируется в печени путем окисления, восстановления и дальнейшего формирования сульфата, конъюгации с глюкуроном и глутатионом до неактивных метаболитов. После введения препарата Дексилант декслансопрозол в неизменном виде с мочой не выводится. После введения декслансопрозола около 50,7% (стандартное отклонение (СО): 9,0%) введенной радиоактивности выводилось с мочой и 47,6% (СО: 7,3%) – с калом. Установленный клиренс (Cl/F) у здоровых добровольцев составлял

от 11,4 до 11,6% после 5-дневного применения в дозе 30 или 60 мг 1 раз в сутки.

Два пика концентрации в плазме крови увеличивают длительность действия. Эффективность не зависит от времени приема.

Дексилант, как доказывают двойные слепые многоцентровые исследования эффективен при лечении эрозивного эзофагита.

Дексилант при лечении ГЭРБ наиболее эффективен, считает Б. Ильясова.

«Деклансопрозол в дозе 60 мг обеспечивал стабильно высокие (<90%) показатели эрозивного эзофагита (ЭЭ) через 8 недель, при этом эффективно излечивались все степени ЭЭ. Отсутствие изжоги в течение всего дня достигалось у более чем 80% пациентов. Облегчение симптомов, независимо от ИМТ: достоверно более высокие показатели деклансопрозол при приеме 60 мг обеспечивал стабильно в сравнении с лансопрозолом 30 мг. У пациентов с высоким ИМТ. Удобный препарат», – резюмировала Б. Ильясова.

Далее она расписала для слушателей дозы и способ применения дексиланта.

Чем ниже кислотность, тем эффективнее терапия. Более того, сейчас можно использовать сразу квадротерапию. Квадротерапия может применяться в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной схемы. Или стандартную тройную схему терапии можно применить при низкой резистентности.

Таким образом, протоколы лечения кислотозависимых заболеваний обсуждаются. Использование стандартных схем диагностики и лечения должно быть адаптировано с учетом условий и возможностей в каждом конкретном случае заболевания, однако необходимо шире в практике лечения кислотозависимых заболеваний использовать ИПП. При выборе лекарственного средства гастроэнтерологу следует учитывать различия в эффективности и безопасности препаратов в группе ИПП, отдавая предпочтение оригинальному дексиланту (деклансопрозолу). ■

Постхолецистэктомический синдром. Современный взгляд в свете VI Римского консенсуса



Ю.О. Шульпекова – к.м.н., доцент кафедры, В.И. Лещенко – к.м.н., доцент кафедры, С.С. Кардашева – к.м.н., ассистент кафедры
Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

В экономически развитых странах проводятся сотни тысяч операций холецистэктомии в год. После операции в 10–15% случаев ранее имевшиеся клинические проявления сохраняются (усиливаются), либо симптомы проявляются впервые, что по традиции обозначают термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Однако это весьма гетерогенная группа состояний, которая может включать как нераспознанные камни холедоха, осложнения и последствия, связанные с самим хирургическим вмешательством, так и желудочно-кишечные расстройства, симптомы которых ошибочно трактовались как проявления патологии желчных путей. Одна из форм патологии, которую относят к последствиям холецистэктомии – функциональное расстройство сфинктера Одди. Правильное поведение пациента в восстановительном периоде может способствовать снижению частоты развития ПХЭС.

Ключевые слова: *постхолецистэктомический синдром, функциональное расстройство сфинктера Одди, желчные кислоты, холецистокинин.*

Yu.O. Shulpekova, V.I. Leshchenko, S.S. Kardasheva
First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Postcholecystectomy syndrome. Current view in light of Rome consensus IV

Hundreds of thousands of cholecystectomy operations is held in economically developed countries every year. In 10–15% of cases pre-existing symptoms may persist or even amplify after operation or new manifestations develop; by the tradition this situation is denoted as 'postcholecystectomy syndrome' (PChES). PChES is considered to be a highly heterogeneous group of pathological conditions including undetected common bile duct stones, complications and consequences associated with surgery, and also gastrointestinal disorders, which symptoms previously were misinterpreted as a manifestation of biliary tract disease. Functional disorder of the sphincter of Oddi represents a form of PChES. It appears that the correct patient's behavior in recovery period may promote reduction in PChES incidence.

Keywords: *postcholecystectomy syndrome, functional sphincter of Oddi disorder, bile acids, cholecystokinin.*

В экономически развитых странах проводятся сотни тысяч (порядка одной на 500–700 человек) операций холецистэктомии в год [1]. Холецистэктомия (ХЭ) проводится не только при желчнокаменной болезни (ЖКБ), во многих странах она практикуется также при дискинезии желчного пузыря.

Однако в ряде случаев пациенты не удовлетворены результатами оперативного вмешательства: после удаления желчного пузыря ранее имевшиеся симптомы – боль в животе и диспепсические расстройства – сохраняются (усиливаются)

или даже проявляются впервые. Подобные случаи обозначают термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) [1, 2].

Частота ПХЭС, по разным оценкам, варьирует от 5 до 30%, что в значительной степени зависит от способа опроса пациентов и выбранных критериев; пожалуй, наиболее разумно принять среднюю частоту ПХЭС как 10–15%. Учитывая тенденцию к более частому проведению ХЭ в наши дни подчас в отсутствие должных показаний, можно ожидать нарастания распространенности ПХЭС [3].

Термин «ПХЭС» предложен в 1947 году [4], но и до сегодняшнего дня он отражает собирательное понятие, объединяя гетерогенные состояния. С одной стороны, проявления ПХЭС могут указывать на развитие осложнений после ХЭ и дефекты хирургического вмешательства. С другой, на наличие нераспознанных до операции заболеваний, симптомы которых могли неверно трактоваться в рамках ЖКБ. Кроме того, ПХЭС может отражать расстройства, связанные с физиологическими перестройками после удаления желчного пузыря.

Все причины ПХЭС можно разделить на четыре основные категории:

1. остаточные (нераспознанные до и во время операции) камни холедоха;

2. различные желудочно-кишечные расстройства, симптомы которых ошибочно трактовались как проявления патологии желчных путей – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, функциональные заболевания желудка и кишечника, хронический панкреатит;

3. непосредственно связанные с последствиями операции – потерей резервуара желчи, нарушением антрально-пилорической координации, нарастанием дуоденогастрального рефлюкса, изменением циркуляции желчных кислот. К ним относят рефлюксный гастрит, дисфункцию сфинктера Одди, диарею, жировую дистрофию печени (по некоторым данным);

4. связанные с операционной травмой – невропатическая боль, послеоперационная грыжа и др.

Выделяют ранние и отсроченные формы ПХЭС. Первые, развивающиеся в первые же недели после операции, связаны с наличием остаточных камней пузырного протока или холедоха, холангитом, интраоперационным повреждением желчных протоков, истечением желчи в брюшную полость и формированием скоплений – билом. Ко вторым, проявляющимся по истечении нескольких недель или месяцев, рецидив камнеобразования в протоках, стриктуры, воспаление культи пузырного протока/ЖП, стеноз фатерова сосочка, дискинезию сфинктера Одди, невриному, а также проявления заболеваний соседних органов (например, гастроэзофагеального рефлюкса, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, дивертикулярной болезни, ишемии кишечника). Ранние проявления, по сути, представляют собой осложнения операции, а значительная часть отсроченных – вообще самостоятельные заболевания, не имеющие прямого отношения к ХЭ, но усугубляющиеся после операции [1].

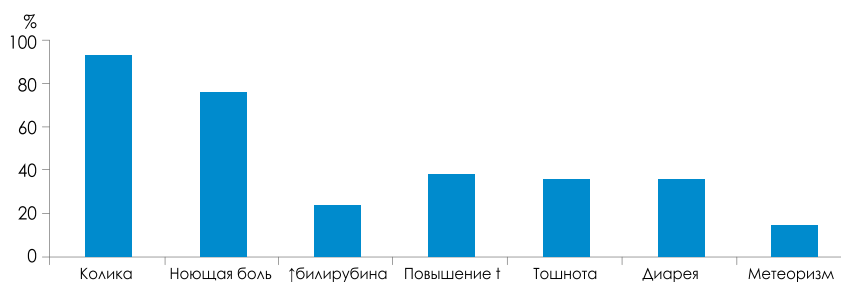


Рисунок 1. Частота проявлений «постхолецистэктомических» расстройств [1]

Характер и выраженность симптомов ПХЭС вариабельны: от мягко выраженной диспепсии до приступов интенсивной боли и желтухи (рис. 1). Существенных различий в частоте ПХЭС после операций с открытым и лапароскопическим доступом при наблюдении в течение ближайшего года не отмечено [2, 3, 5].

ПСЭХ целесообразно рассматривать лишь как предварительный диагноз; в ходе обследования следует более конкретно сформулировать суть патологии и выбрать соответствующую тактику ведения от консервативной терапии до неотложного хирургического вмешательства. Конкретную причину ПХЭС удается установить в 90–95% случаев; естественно, это зависит от доступности точных методов обследования.

Ниже рассмотрены проявления ПХЭС, которые связывают с адаптивной перестройкой желудочно-кишечного тракта после ХЭ. Процессы адаптации после ХЭ изучены недостаточно, что связано с труднодоступностью этой зоны для исследований и невозможностью создания адекватных моделей на животных из-за значительных различий физиологии сфинктера Одди (СО) по сравнению с человеком. Закономерно считать, что функцию накопления желчи в межпищеварительный период принимает на себя холедох, а СО испытывает повышенную нагрузку давлением; нарушается периодичность поступления желчи в кишечник и содружественная моторика соседних органов.

Аномальный рефлюкс желчи

После ХЭ, возможно, вследствие травмы нервных волокон и наруше-

ния местных пузырных рефлексов снижается активность перистальтики антрума [6]. Предполагается, что моторные нарушения наряду с нерегулируемым поступлением желчи могут способствовать развитию (нарастанию) выраженности рефлюксоэзофагита и рефлюксного гастрита после ХЭ [6, 7]. Повышается частота выявления гастрита с диспепсией (30 против 50%), а также впервые фиксируются язвенные изменения, что ассоциировано с повышенным содержанием желчных кислот (ЖК) в желудочном содержимом натошак [7]. Таким образом, патологический дуодено-гастральный рефлюкс вносит заметный вклад в структуру ПХЭС.

Дисфункция сфинктера Одди

Термином «дисфункция сфинктера Одди» (ДСО) обозначают расстройства двигательной активности сфинктера с нарушением выведения желчи и (или) панкреатического секрета, что сопровождается появлением билиарной боли, повышением печеночных и панкреатических ферментов, расширением холедоха или вирсунгова протока [8, 9].

Согласно милуокской классификации, применявшейся с 1980-х годов и претерпевшей изменения и дополнения, выделяют три типа ДСО, которые фактически соответствуют папиллостенозу (первый тип), дискинезии с возможными элементами стеноза (второй тип) и приступы билиарной (панкреатической) боли, отражающие преходящий спазм (третий тип) [9].

В IV Римском консенсусе функциональных расстройств органов пищеварения 2016 года класси-

кация билиарных нарушений пересмотрена. Папиллостеноз выделен в разряд органической патологии, дискинезия – это «функциональное расстройство СО», в основе которого лежит нарушение моторики с возможными элементами стеноза. Случаи, когда у пациента отмечаются приступы типичной билиарной боли без повышения уровня печеночных или панкреатических ферментов и (или) расширения протоковой системы предложено обозначать как «функциональная билиарная боль», в основе которой лежит гипералгезия желчных путей и двенадцатиперстной кишки, а вклад нарушений моторики весьма сомнительный [8]. Новая классификация в значительной степени основана на результатах многоцентрового исследования EPISOD, в котором показана неэффективность папиллосфинктеротомии при ДСО третьего типа по милуокской классификации, что ставит под сомнение наличие повышенного сопротивления в зоне сфинктера [10]. Надо отметить, что есть и критические высказывания в адрес результатов исследования EPISOD.

Соотношение двух классификаций кратко представлено в табл. 1.

Все авторы единодушны в том, что ДСО в наибольшей степени присущи пациентам, перенесшим ХЭ; ДСО в отсутствие ХЭ вызывает сомнения и требует изучения [8]. Точная статистика по частоте ДСО недоступна, по разным оценкам, среди пациентов с ПСЭХ она составляет 1–10%.

Согласно IV Римским критериям, функциональное расстройство билиарной порции СО проявляется приступами типичной билиарной боли с повышением печеночных или расширением холедоха протоковой системы. Важнейшее условие: исключение камней и других структурных изменений. Поддерживающие критерии: нормальный уровень амилазы (липазы), отклонения по данным манометрии СО, данные гепатобилиарной сцинтиграфии, свидетельствующие о замедлении выведения желчи в двенадцатиперстную кишку [8]. План обследования пациента при подозрении на функциональное рас-

Таблица 1. Соотношение двух подходов к классификации нарушений функции сфинктера Одди

Милуокская классификация 2012 г. (отражена в III Римских критериях 2006 г.)	Классификация в IV Римских критериях 2016 г.
ДСО I типа	Папиллостеноз – органическая патология
ДСО II типа	Функциональное расстройство СО (спазм, гиперчувствительность, элементы стеноза)
ДСО III типа	Функциональная билиарная боль (спазм, гиперчувствительность)



Рисунок 2. План обследования пациента при подозрении на функциональное расстройство билиарной порции СО [8]

стройство билиарной порции представлен на рис. 2.

Функциональное расстройство панкреатической порции СО проявляется рецидивами острого панкреатита (с наличием типичных приступов панкреатической боли, повышением активности амилазы или липазы >3 норм и (или) признаков острого панкреатита по данным методов визуализации). Важно исключить другую этиологию панкреатита. Методом эндоскопического УЗИ необходимо исключить структурные изменения в зоне сфинктера (камни, рубцовый стеноз, опухоль и пр.). Выполнение ЭРХПГ с манометрией СО целесообразно лишь при рецидивирующем панкреатите, поскольку в этих случаях велика вероятность повышенного давления в сфинктере, и возникают показания для папиллосфинктеротомии [8].

Роль дисфункции сфинктера в развитии хронического панкреатита продолжает изучаться [11]. Порядка 10–20% случаев хронического идиопатического панкреатита ассоциированы с явными признаками дискинезии СО, что наиболее характерно для женщин среднего возраста.

В норме расслабление СО после приема пищи определяется преимущественно влиянием холецистокинина (ХЦК) и секретина. Показана

метрией СО целесообразно лишь при рецидивирующем панкреатите, поскольку в этих случаях велика вероятность повышенного давления в сфинктере, и возникают показания для папиллосфинктеротомии [8].

роль других тормозящих медиаторов (вазоинтестинального пептида, выделяемого неадренергическими и нехолинергическими нейронами, ацетилхолина, оксида азота). Нейральные рефлексы между СО и соседними органами координируют поступление желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку: пузырно-сфинктерный рефлекс опосредует сокращение желчного пузыря и расслабление СО, растяжение антрального отдела вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление СО [12, 13].

Иннервация, по-видимому, имеет не столь важное значение, как гуморальная регуляция, так как сфинктер нормально функционирует после трансплантации печени [14]. Показано, что после ХЭ, по крайней мере в ближайшие сроки, степень ингибиторного влияния фармакологических доз ХЦК на СО уменьшается по неясным причинам [15]. Есть данные, что у пациентов с метаболическим синдромом чувствительность СО к ХЦК снижается в большей степени. Возможную роль в дисфункции СО также играют травматизация микрокристаллами желчи, а также изменение активности циклооксигеназы второго типа и синтеза простагландинов [16].

Функциональная билиарная боль как проявление висцеральной гипералгезии также может быть обусловлена нарушением взаимодействия ХЦК с его рецепторами первого типа, что угнетает выработку энкефалинов [17].

В лечении ДСО второго и третьего типов по милуокской классификации функционального расстройства СО по IV Римским критериям активно применяются средства, расслабляющие сфинктер Одди. При неэффективности или высокой степени подозрения на выраженную обструкцию в зоне сфинктера (см. рис. 2) прибегают к ЭРХПГ, в ходе которой проводится манометрия СО, и решается вопрос о папиллосфинктеротомии [8]. Из-за высокой частоты осложнений ЭРХПГ не рекомендуется выполнять в качестве рутинного метода, а только в отдельных случаях.

Эффект медикаментозной терапии изучался в небольших исследованиях, зачастую ретроспективных, что не позволяет исключить эффект плацебо. Однако в ходе крупного исследования EPISOD сделан вывод, что части пациентов с ДСО показано назначение медикаментозной терапии. Наиболее обоснованно применение препаратов с преимущественно спазмолитическим действием: блокаторов кальциевых каналов нифедипина и нитратов (по мнению ряда авторов, быстродействующие нитраты целесообразно назначать при приступах билиарной боли), тримебутина, гиосцина бутилбромида, гимекромона.

Гимекромон представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля. В печени гимекромон связывается с глюкурономидом и выделяется в желчь; сопряженное повышение транспорта электролитов и воды лежит в основе мягкого холеретического эффекта без повышения продукции желчных кислот [18]. Спазмолитическое действие гимекромона реализуется за счет прямого миотропного влияния на гладкую мускулатуру, предположительно через повышение содержания NO, цАМФ/цГМФ, которые снижают концентрацию Ca^{2+} в клетке [19]. Низкая системная биодоступность (<3%) и выведение в желчь объясняют высокую селективность действия именно на желчный сфинктер. Режим дозирования гимекромона: прием «по требованию» 200–400 мг внутрь при дискомфортных ощущениях либо курсовое лечение по 200–400 мг три раза в день за полчаса до еды в течение 14–21 дня. Курсы лечения можно повторять. Препарат показал эффективность и хорошую переносимость в лечении дискинезии желчных путей [20, 21].

Изменение обмена желчных кислот после ХЭ

Есть данные, что выпадение резервуарной функции желчного пузыря и изменение ритма выделения желчи могут провоцировать нарушение enteroгепатической циркуляции ЖК. Мнения на этот счет различны.

Есть точка зрения, что после ХЭ за счет изменения микробного состава кишечника усиливается процесс гидроксирования бактериями первичной холевой ЖК с образованием деоксихолевой, которая является более токсичной для эпителия толстой кишки. Однако в других работах показано, что это не нашло подтверждения [22].

Более монотонное поступление желчи в кишечник после ХЭ также может способствовать превращению первичных ЖК во вторичные, которые легче реабсорбируются. Это приводит к: 1) нарастанию доли деоксихолевой и литохолевой кислот вместо холевой и хенодеоксихолевой; 2) снижению общего количества ЖК в циркуляции вследствие подавления синтеза в печени по механизму обратной связи из-за постоянного поступления ЖК из кишечника. Однако усвоение жира существенно не страдает [23].

В одной из работ показано, что содержание холевой и хенодеоксихолевой кислот в сыворотке крови в течение дня не было нарушено. И хотя общий пул холевой кислоты после ХЭ уменьшился, однако скорость ее превращения в кишечнике и enteroгепатической циркуляции существенно повысились. После ХЭ желчь натошак была перенасыщена холестерином, однако после приема пищи растворимость холестерина возрастала, что отражает повышение содержания ЭК. Это указывает, что после ХЭ тонкая кишка действует как своеобразная «помпа», ускоряющая enteroгепатическую циркуляцию ЖК [24].

Есть предположение, что ХЭ может выступать как фактор риска развития или прогрессирования жировой болезни печени [25]. У мышей после ХЭ развивалась жировая болезнь печени вследствие нарушения обмена триглицеридов [26]. Возможным объяснением этого могут служить изменение enteroгепатической циркуляции ЖК и выпадение функции желчного пузыря в регуляции синтеза ЖК через активность фактора роста фибробластов [19, 22, 27]. Однако в крупном популяционном исследовании с участием 32 428 человек установлено, что, несмотря

на то что частота выявления стеатоза была достоверно выше среди пациентов, которым проведена ХЭ (46,9 против 38,1%; $P < 0,001$), после сопоставления групп по метаболическим факторам риска связь между жировой болезнью печени и ХЭ оказалась недостоверной (OR=1,096; 95% CI: 0,939–1,279). Авторы делают вывод, что ХЭ, по всей вероятности, не является значимым фактором риска ЖБП [28].

С изменением ритма поступления в кишечник ЖК, возможно, отчасти связан и патогенез диареи после ХЭ. Хороший эффект адсорбентов ЖК (холестирамина, диосмектита, гидроксида алюминия и др.) в купировании диареи у многих пациентов косвенно указывает на ее хологенный характер («диарея вследствие потери / мальабсорбции ЖК») [29]. Невсосавшиеся ЖК попадают в просвет толстой кишки, вызывают секрецию электролитов и воды ЖК с появлением кашицеобразного или водянистого стула. Ситуация может усугубляться тем, что у больных ЖКБ чаще выявляются генетические дефекты переносчиков ЖК в терминальном отделе подвздошной кишки, в частности, ASBT, что, возможно, изначально вносит вклад в камнеобразование. Нередко диарея у этих пациентов трактуется как имеющая функциональный характер, а после ХЭ она может усиливаться [29, 30].

Все же происхождение диареи после ХЭ полностью не ясно. Возможно, определенную роль играют и нарушения моторики начальных отделов тонкой кишки, связанные с повреждением волокон вагуса. Для подтверждения потери ЖК с калом применяют радиоизотопный тест с гомохолоевой кислотой, меченой ^{75}Se ($^{75}\text{SeHCAT}$), который, к сожалению, малодоступен на практике [31].

В лечении постхолецистэктомической диареи применяют диету с ограничением кофеина, жиров и быстроусвояемых углеводов, антидиарейные препараты (лоперамид и др.), секвестранты желчных кислот.

Восстановительный период после холецистэктомии

Постепенное расширение активности и рациона в период после ХЭ

способствует лучшей адаптации. После лапароскопического вмешательства в отсутствие осложнений активизация пациентов происходит очень быстро: уже через несколько часов разрешается немного ходить и принимать пищу, если это не доставляет дискомфортных ощущений. После операции открытым доступом пациент как минимум 2–3 дня должен находиться в стационаре и поначалу соблюдает постельный или полупостельный режим. В первые дни после операции назначают дыхательные упражнения несколько раз в течение дня: по 10–15 глубоких вдохов носом с резким выдохом через рот.

Вследствие операционной травмы может долго сохраняться астенический синдром, для восстановления удовлетворительного самочувствия требуется порядка 4–8 недель, что весьма индивидуально. Обязательны осмотры хирургом и терапевтом через три дня, одну и три недели после вмешательства. Поводы для тревоги и обращения к врачу: изменения со стороны раны, возвращение исходных симптомов, выраженная, нарастающая боль, повышение температуры тела, сохраняющееся плохое самочувствие, желтуха.

В течение первых полутора–двух месяцев следует избегать значительной физической нагрузки, ношения тяжестей более 3–4 кг. В то же время полезны прогулки с постепенным удлинением дистанции и небольшие бытовые нагрузки, не вызывающие утомления и напряжения брюшного пресса, рекомендуется дыхательная гимнастика. Через 2–6 недель (в зависимости от особенностей данного случая) нагрузку на брюшной пресс увеличивают (подъем по лестнице, упражнения «ножницы», «велосипед»). Спустя два месяца можно переходить к привычным физическим нагрузкам. При заживлении первичным натяжением уже в первые дни после операции можно принимать душ (до снятия швов рану заклеивают непромокаемой повязкой), самостоятельно менять одежду. Вождение машины разрешается уже спустя неделю после операции, но лишь при

условии возможности пристегивать ремень безопасности и совершать экстренное торможение без боли. Сексуальные контакты не противопоказаны уже в первые дни, если на место операционной травмы не оказывается давление. Выход на работу возможен через 7–14 дней; этот срок зависит от особенностей трудовой деятельности.

В первые 1–2 недели после операции питание пациента может включать кисломолочные продукты (обезжиренные творог, кефир, йогурт), каши на воде (овсяную, гречневую), бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы; отварное мясо (нежирную говядину, куриную грудку). В идеале пищу желательно принимать каждые три часа. Желательно ограничить содержание животных жиров, пряностей, экстрактивных веществ, пищи в жареном виде, длительные перерывы в приеме пищи. Готовить пищу целесообразно преимущественно методом варки, тушения, запекания, на пару. В течение полутора–двух часов после приема пищи следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения. Полезен прием минеральных вод в дегазированном и подогретом виде по полстакана четыре раза в день за полчаса до еды. Особенно строго придерживаться этих принципов рекомендуется в первые два месяца восстановительного периода. В дальнейшем спектр диеты расширяется, и при хорошей переносимости по истечении шести месяцев после ХЭ питание строится по обычным рациональным принципам. При возникновении дискомфортных ощущений в восстановительном периоде после ХЭ возможно применение спазмолитиков, в частности, гимекромона, с высокой селективностью воздействующего на СО и обладающего мягким холеретическим эффектом без повышения продукции ЖК, что важно учитывать при склонности к диарее.

Гимекромон (Одестон) можно принимать по требованию (при боли) или курсами: по 1–2 таблетки три раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения: две недели. ■

Список литературы

1. Jensen S.W. Postcholecystectomy Syndrome. Интернет-страница <http://emedicine.medscape.com/article/192761-over-view>. 01.11.2016.
2. Rafee A.A., El-Shobari M., Askar W., Sultan A.M., El Nakeeb A. Long-term follow-up of 120 patients after hepaticojejunostomy for treatment of post-cholecystectomy bile duct injuries: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery (London, England)*. – 18 May 2015. – P. 205–210. DOI: 10.1016/j.ijso.2015.05.004.
3. Peterli R., Schuppisser J.P., Herzog U., Ackermann C., Tondelli P.E. Prevalence of postcholecystectomy symptoms: Long-term outcome after open versus laparoscopic cholecystectomy. *World J. Surg.* – 2000; 24: 232–235.
4. Womack N.A., Crider R.L. The persistence of symptoms following cholecystectomy. *Ann Surg.* – 1947 Jul; 126 (1): 31–55.
5. Kane R.L., Lurie N., Borbas C., Morris N., Flood S., McLaughling B., Nemanich G., Schultz The outcomes of elective laparoscopic and open cholecystectomies. *J. Am. Coll. Surg.* – 1995; 180: 136.
6. Mearin F., De Ribot X., Balboa A., Antoh'n M., Varas M.J., Malagelada J.R. Duodenogastric bile reflux and gastrointestinal motility in pathogenesis of functional dyspepsia. Role of cholecystectomy. *Dig. Dis. Sci.* – 1995 Aug; 40 (8): 1703–9.
7. Abu Farsakh N.A., Stietieh M., Abu Farsakh F.A. The postcholecystectomy syndrome. A role for duodenogastric reflux. *J. Clin. Gastroenterol.* – 1996 Apr; 22 (3): 197–201.
8. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders *Gastroenterology*. – 2016; 150: 1420–1429.
9. Wilcox C.M. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J. Gastroenterol.* – 2015 May 21; 21 (19): 5755–5761.
10. Peter B. Cotton, MD, FRCP, FRCS; Valerie Durkalski, PhD; Joseph Romagnuolo, MD; Qi Pauls, MS; Evan Fogel, MD; Paul Tarnasky, MD; Giuseppe Aliperti, MD; Martin Freeman, MD; Richard Kozarek, MD; Priya Jamidar, MD; Mel Wilcox, MD; Jose Serrano, MD, PhD; Olga Brawman-Mintzer, MD; Grace Elta, MD; Patrick Mauldin, PhD; Andre Thornhill; Robert Hawes, MD; April Wood-Williams; Kyle Orrell; Douglas Drossman, MD; Patricia Robuck, Ph D. 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): 2101–2109. Doi: 10.1001/jama.2014.5220.
11. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J., Sherman S., Toouli J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut*. – 1999; 45: II. 48–54.
12. Muller E.L., Lewinski M.A., Pitt H.A. The cholecysto-sphincter of Oddi reflex. *J. Surg. Res.* – 1984; 36: 377–83. Webb T.H., Lillemo K.D., Pitt H.A. Gastrosphincter of Oddi reflex. *Am. J. Surg.* – 1988; 155: 193–8.
13. Behar J. Physiology and Pathophysiology of the Biliary Tract: The Gallbladder and Sphincter of Oddi. – A Review. – Volume. – 2013 (2013), Article ID 837630, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/837630>.
14. Richards R.D., Yeaton P., Shaffer H.A. Jr, Pambianco D.J., Pruett T.L., Stevenson W.C., et al. Human sphincter of Oddi motility and cholecystokinin response following liver transplantation. *Dig. Dis. Sci.* – 1993; 38: 462–8.
15. Luman W., Williams A.J., Pryde A., Smith G.D., Nixon S.J., Heading R.C., et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility. *Gut*. – 1997; 41: 371–4.
16. Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2015. – Vol. 309. – No. 5. – P. 377–386.
17. CCK Targets. <http://www.pnbvesper.com/cck-target.html>. 01.11.2016.
18. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* – 1977; 27: 71.
19. Phytother Res. – 2003 Apr; 17 (4): 335–40 Br. *J. Pharmacol.* – 1970 Feb; 38 (2): 345–352. Stacchino C., Spano R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives.
20. Trabucchi E., Baratti C., Centemero A., Zuin M., Rizzitelli E., Colombo R. Controlled study of the effects of tiropramide on biliary dyskinesia. *Pharmatherapeutica* (1986) 4:541–50.
21. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., del Piano M., Alimonti P. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp. Clin. Res.* – 2001; 27 (5–6): 223–31.
22. Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G., Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology*. – 1995 Jan; 21 (1): 41–5.
23. Festi et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – Volume 25, Issue 4. – P. 719–724. – April 2010.
24. Roda E., Aldini R., Mazzella G., Roda A., Sama C., Festi D., Barbara L. Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut*. – 1978 Jul; 19 (7): 640–9.
25. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with chole-cystectomy in the US population. *Am. J. Gastroenterol.* – 2013; 108: 952–958.
26. Amigo L., Husche C., Zanlungo S., Lutjohann D., Arrese M., Miquel J.F., Rigotti A., Nervi F. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* – 2011; 31: 52–64.
27. Zweers S.J., Booi K.A., Komuta M., Roskams T., Gouma D.J., Jansen P.L., Schaap F.G. The human gallbladder secretes fibroblast growth factor 19 into bile: towards defining the role of fibroblast growth factor 19 in the enterobiliary tract. *Hepatology*. – 2012; 55: 575–583.
28. Hong-Gang Wang, Li-Zhen Wang, Hang-Jiang Fu, Peng Shen, Xiao-Dan Huang, Fa-Ming Zhang, Rui Xie, Xiao-Zhong Yang, and Guo-Zhong Ji. Cholecystectomy does not significantly increase the risk of fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* – 2015 Mar 28; 21 (12): 3614–3618. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3614.
29. Sciarretta G., Furno A., Mazzoni M., Malaguti P. Post-cholecystectomy diarrhea: evidence of bile acid malabsorption assessed by SeHCAT test. *Am. J. Gastroenterol.* – 1992; 87: 1852–1854.
30. Cai J.-Sh., Chen J.-H. The Mechanism of Enterohepatic Circulation in the Formation of Gallstone Disease. *J. Membr. Biol.* – 2014; 247: 1067–1082. doi: 10.1007/s00232-014-9715-3.
31. Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014 Jan; 8 (1): 49–61.

Анализ эффективности скрининга для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в поликлиническом звене



М.В. Лисина, Л.А. Личман, И.Н. Гребенкина,
О.Е. Лисин, С.Е. Каторкин – к.м.н., И.В. Киселева – к.м.н.
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара

Цель: определить роль скринингового обследования в ранней диагностике и эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в условиях поликлиники у пациентов младшей и старшей возрастных групп. **Материал и методы:** нами был проведен анализ 189 пациентов, обратившихся в поликлинику Клиник СамГМУ за 2016 г. с жалобами на изжогу, периодическую отрыжку с кислым привкусом после наклонов туловища, появление боли в области мечевидного отростка после приема пищи. Большая часть пациентов изначально были направлены в экстренный хирургический стационар Клиник СамГМУ для исключения экстренной хирургической патологии. При обращении в поликлинику СамГМУ пациенты были направлены на консультацию к терапевту и гастроэнтерологу для определения тактики амбулаторного лечения. Все пациенты были разделены на две возрастные группы: от 18 до 45 лет и от 46 до 65 лет. Скрининговое исследование включало опрос пациента, анкетирование (опросник по скринингу ГЭРБ), а также эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС). Проведен анализ эффективности базисной терапии у пациентов сравниваемых групп через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. Статистически доказано, что ранний скрининг ГЭРБ позволяет сократить продолжительность консервативной терапии и добиться стойкой ремиссии за более короткие сроки. **Результаты:** у лиц молодого возраста при скрининговом исследовании чаще выявляется ГЭРБ I и II степени, что позволяет назначить адекватную терапию на ранних стадиях заболевания, остановить прогрессирование патологического процесса и избежать тяжелых осложнений. У пациентов старше 45 лет выявлена ГЭРБ более тяжелой степени, сопровождающаяся в 50% случаев эзофагитом, что значительно усложняет и снижает эффективность базисной терапии. **Основной скрининговый метод диагностирования ГЭРБ – анкетирование и выявление факторов риска при опросе.**

Заключение: скрининг методом анкетирования по опроснику ГЭРБ позволяет заподозрить данное заболевание еще на ранних стадиях, без выраженной эндоскопической картины, своевременно назначить базисную консервативную терапию и добиться стойкой ремиссии за короткие сроки.

Ключевые слова: ГЭРБ, эрозивный эзофагит, изжога, скрининг, ЭФГДС, анкетирование.

M.V. Lisina, L.A. Lichman, I.N. Grebenkina, O.E. Lisin, S.E. Katorkin, I.V. Kiseleva
Samara State Medical University

Analysis of the effectiveness of screening for the treatment of gastroesophageal reflux disease in the city clinic

Aim: to determine the role of screening examination in the early diagnosis and effectiveness of treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a city clinic in patients of younger and older age groups.

Patients and methods: we analyzed 189 patients who applied to the Samara State Medical University Clinic during 2016 with complaints for heartburn, periodic acid reflux after bendover of body, pain in the xiphosternum area after eating. Most of the patients were initially sent to the emergency surgical hospital of the Samara State Medical University Clinic to exclude emergency surgical pathology. When contacting the clinic of Samara State Medical University, patients were referred to a therapist and a gastroenterologist for an outpatient treatment strategy. All patients were divided into 2 age groups: from 18 to 45 years and from 46 to 65 years. The screening study included a patient questionnaire, GERD screening questionnaire, and an esophagogastroduodenoscopy (EGD). The effectiveness of basic therapy in patients of the compared groups was analyzed at 1, 2, 3, 6, and

12 months. It has been statistically proven that early screening of GERD can shorten the duration of conservative therapy and achieve a stable remission in a shorter period of time.

Results: screening of young people more often show GERD of I and II degrees, which makes it possible to prescribe adequate therapy in the early stages of the disease, stop the progression of the pathological process and avoid serious complications. Patients over 45 years of age had GERD of a more severe degree, in 50% of cases accompanied with esophagitis, which significantly complicates and reduces the effectiveness of basic therapy. The main screening method for diagnosing GERD is questioning and identifying risk factors in a survey.

Conclusion: screening by the GERD questionnaire allows to suspect the disease at an early stage, without a pronounced endoscopic picture, to prescribe base conservative and to achieve a stable remission in a short time.

Keywords: GERD, erosive esophagitis, heartburn, screening, EGD, questionnaire.

Введение

Согласно национальным рекомендациям, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1].

В последние десятилетия имеет место тенденция роста числа пациентов с данной патологией, кроме того, отмечается расширение возрастного диапазона. Все чаще с симптомами, характерными для ГЭРБ, к врачам обращаются пациенты молодого возраста. Факторами риска, провоцирующими развитие данного заболевания, являются: стресс, ожирение, беременность, работа, связанная с постоянным наклоном туловища вниз, острая и жирная пища, алкоголь, курение, а также прием некоторых лекарственных препаратов. В мировой практике распространенность ГЭРБ составляет 20–40% [2], в Российской Федерации – 40–60%. Следует отметить, что ведущий симптом данного заболевания – изжога – встречается у 75–85% больных [3]. Отрыжка воздухом или пищей с кислым привкусом, появляющаяся при наклонах туловища у пациентов с ГЭРБ, встречается более чем в 50% случаев. Нарушение глотания (дисфагия), боль при глотании (одинофагия) выявляются в 20% случаев. Довольно часто пациентов беспокоит боль под мечевидным отростком, появляющаяся после приема пищи.

В настоящее время ГЭРБ признана одним из самых распространенных заболеваний среди всех заболеваний верхних отделов ЖКТ. Трудность ранней диагностики данной патологии связана с существованием атипичных форм заболевания и вариабельностью симптомов [4]. Это приводит к выявлению болезни на запущенной стадии, когда появляется множество осложнений, что, в свою очередь, увеличивает затраты на лечение. Длительно существующий гастроэзофагеальный рефлюкс может усугублять течение ишемической болезни сердца, провоцировать приступы бронхиальной астмы, быть причиной тяжелых пневмоний [5]. Грозным осложнением ГЭРБ являются язвы пищевода, сопровождающиеся кровотечениями, а также стриктуры пищевода (у 2–7% пациентов с ГЭРБ). У 15% больных язвы осложняются перфорацией. По данным исследований некоторых авторов, рост заболеваемости аденокарциномой нижних отделов пищевода связан с широким распространением ГЭРБ [6].

Большая распространенность заболевания, в частности среди лиц молодого возраста, разнообразие факторов риска [7], грозные осложнения, связанные с несвоевременным выявлением данной патологии, – все это определяет необходимость проведения скрининговых исследований у всех пациентов с жалобами, характерными для ГЭРБ.

Цель исследования: определить роль скринингового обследования в ранней диагностике и эффективности лечения ГЭРБ в условиях поликлиники у пациентов младшей и старшей возрастных групп.

Материал и методы

Нами проведен анализ 189 пациентов, обратившихся в поликлинику Клиник СамГМУ за 2016 г. с жалобами на изжогу, периодическую отрыжку с кислым привкусом после наклонов туловища, появление боли в области мечевидного отростка после приема пищи. Большая часть пациентов изначально направлялись в экстренный хирургический стационар Клиник СамГМУ для исключения экстренной хирургической патологии. При обращении в поликлинику СамГМУ пациенты направлялись на консультацию к терапевту и гастроэнтерологу для определения тактики амбулаторного лечения. Наблюдение за пациентами велось в течение года начиная от первичного обращения к хирургу или гастроэнтерологу.

Нами продолжено наблюдение за данными пациентами. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ.

Критериями исключения из исследования были: установленная ГЭРБ в анамнезе, осложненные формы заболевания (пептическая язва, пептическая стриктура, пищеводные кровотечения, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), сопутствующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

Таблица 1. Распределение пациентов (n=189) по полу

Группа пациентов	Количество мужчин, абс. (%)	Количество женщин, абс. (%)	Всего, абс. (%)
1-я группа	49 (38%)	80 (62%)	129 (100%)
2-я группа	23 (38,3%)	37 (61,7%)	60 (100%)

Таблица 2. Факторы риска развития ГЭРБ

Фактор риска	Число пациентов 1-й группы, абс. (%)	Число пациентов 2-й группы, абс. (%)	Всего, абс. (%)
Постоянный стресс	57 (30%)	30 (16%)	87 (46%)
Курение	43 (23%)	24 (12,5%)	67 (35,5)
Употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю	63 (33%)	18 (10%)	81 (43%)
Употребление острой и жирной пищи	103 (54%)	39 (21%)	142 (75%)
Работа с постоянными наклонами туловища	27 (14%)	13 (7%)	40 (21%)

кишки, ВИЧ-инфекция IV стадии, беременность.

Возраст пациентов колебался от 18 до 65 лет. Все пациенты были разделены на две возрастные группы: от 18 до 45 лет – 129 пациентов (68,25%); от 46 до 65 лет – 60 пациентов (31,75%).

В общем числе пациентов было 72 мужчины (36%) и 117 женщин (64%) (табл. 1).

Статистически значимых различий между группами пациентов по полу не выявлено: $\chi^2=0,001$; $p=0,05$.

Скрининговое исследование включало опрос пациента (жалобы и анамнез заболевания), анкетирование (опросник по скринингу ГЭРБ [8]). Далее всем пациентам выполнялась ЭФГДС с помощью эндоскопа Olympus EVIS CV-150, позволяющая оценить состояние слизистой оболочки пищевода.

При установлении диагноза ГЭРБ всем пациентам назначалась базисная консервативная терапия: антациды для снижения кислотности желудочного содержимого, препараты, подавляющие секреторную функцию желудка (ингибиторы протонной помпы), прокинетики, нормализующие моторную функцию ЖКТ. Также были даны необходимые рекомендации по коррекции рациона питания.

Результаты

У всех пациентов присутствовали рефлюкс-синдром (изжога, отрыжка горьким и кислым, тошнота) и диспепсический синдром (вздутие живота, отрыжка воздухом).

У 149 пациентов в обеих группах были выявлены различные факторы риска: постоянный стресс – 87 пациентов (46%), курение – 67 пациентов (35,5%), употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю – 81 пациент (43%), употребление острой и жирной пищи – 142 пациента (75%), работа с постоянными наклонами туловища – 40 пациентов (21,2%). Данные представлены в таблице 2.

По результатам анкетирования мы смогли заподозрить ГЭРБ у 172 пациентов (91%), которые были направлены на дальнейшее эндоскопическое исследование. У 15 пациентов (9%) результаты анкетирования были сомнительными, и им было предложено выполнить ЭФГДС для верификации диагноза.

Эндоскопическая картина оценивалась по Лос-Анджелесской классификации, принятой в 1994 г. и имеющей следующую градацию степеней тяжести [7]:

А (I степень) – дефекты слизистой (один или более), ограниченные одной складкой слизистой оболочки пищевода (СОП), размером до 5 мм;

В (II степень) – дефекты слизистой (один или более), ограниченные одной складкой СОП, размером более 5 мм;

С (III степень) – дефекты слизистой (один или более), выходящие за пределы двух складок СОП, но занимающие менее 75% окружности пищевода;

D (IV степень) – дефекты слизистой, занимающие более 75% окружности СОП.

При эндоскопическом исследовании выявлены следующие патологии:

- недостаточность кардии: в 1-й группе – 26 пациентов (20,15%), во 2-й группе – 29 пациентов (48,3%);
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы: в 1-й группе – 7 пациентов (5,4%), во 2-й группе – 6 пациентов (10%);
- ГЭРБ I степени: в 1-й группе – 3 пациента (50%), во 2-й группе – 3 пациента (10%);
- ГЭРБ II степени: в 1-й группе – 2 пациента (33%), во 2-й группе – 10 пациентов (33%);
- ГЭРБ III степени: в 1-й группе – 1 пациент (17%), во 2-й группе – 14 пациентов (47%);
- ГЭРБ IV степени: в 1-й группе не наблюдалось, во 2-й группе – 3 пациента (10%).

У 36 пациентов (19%) ГЭРБ сопровождалась эзофагитом, у 153 пациентов (81%) при эндоскопии

эзофагит не выявлен. Данные представлены в таблице 3.

Отмечаются статистически значимые различия между группами пациентов по наличию эзофагита: $\chi^2=50,8$; $p=0,05$.

У лиц молодого возраста при скрининговом исследовании чаще выявляется ГЭРБ I и II степени, что позволяет назначить адекватную терапию на ранних стадиях заболевания, остановить прогрессирование патологического процесса и избежать тяжелых осложнений. В свою очередь, у пациентов старше 45 лет выявляется ГЭРБ более тяжелой степени, сопровождающаяся в 50% случаев эзофагитом, что значительно усложняет и снижает эффективность базисной терапии.

При проведении базисной консервативной терапии мы оценили результаты лечения пациентов 1-й группы через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. Все пациенты обследовались по опроснику ГЭРБ и методом ЭФГДС в указанные сроки. Результаты наблюдения в 1-й группе:

- 122 пациента (95%) отметили улучшение через месяц после начала консервативной терапии и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ;
- 7 пациентов (5%) отметили улучшение через 2 мес. и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ, что вполне соответствовало тяжести ГЭРБ;
- при повторном эндоскопическом исследовании отмечалось исчезновение макроскопической картины эзофагита через месяц у 5 человек (83%), у 1 пациента (7%) – через 2 мес.;
- рецидивов заболевания при контрольном осмотре через 6 и 12 мес. не зарегистрировано. Поддерживающая терапия не проводилась.

Результаты наблюдения во 2-й группе:

- 25 пациентов (42%) отметили улучшение через месяц после

Таблица 3. Сочетание ГЭРБ и эзофагита

Группа пациентов	Число пациентов с эзофагитом, абс. (%)	Число пациентов без эзофагита, абс. (%)	Всего, абс. (%)
1-я группа	6 (5%)	123 (95%)	129 (100%)
2-я группа	30 (50%)	30 (50%)	60 (100%)
Всего	36 (19%)	153 (81%)	189 (100%)

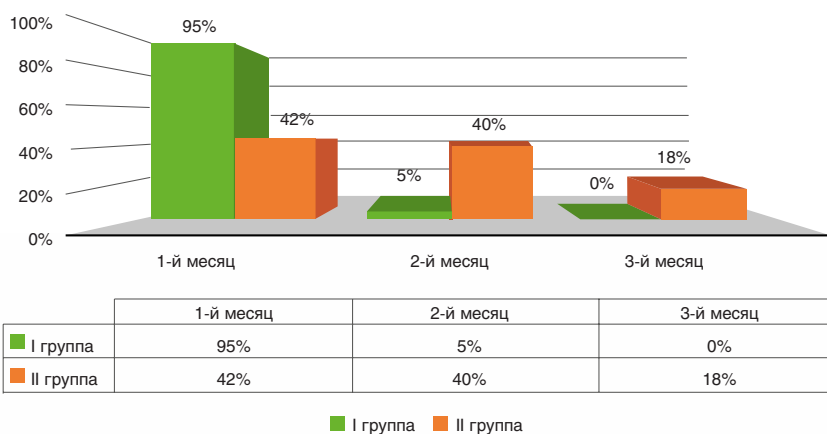


Рисунок 1. Длительность базисной терапии у пациентов 1-й и 2-й групп

начала консервативной терапии и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ;

- 24 пациента (40%) отметили улучшение через 2 мес. и полное исчезновение жалоб по опроснику ГЭРБ;
- 11 пациентов (18%) отметили улучшение и исчезновение симптомов заболевания через 3 мес. по опроснику ГЭРБ;
- у 21 пациента (70%) отмечалась эндоскопическая регрессия эзофагита через 2 мес.;
- у 9 пациентов (30%) исчезновение макроскопической картины эзофагита наблюдалось лишь через 3 мес.;
- рецидивов заболевания во 2-й группе не наблюдалось, но потребовалась поддерживающая терапия в течение 6 мес.

Длительность базисной терапии представлена на рисунке 1.

Обсуждение

У лиц молодого возраста при скрининговом исследовании чаще выявляется ГЭРБ I и II степени, что позволяет назначить адекватную терапию на ранних

стадиях заболевания, остановить прогрессирование патологического процесса и избежать тяжелых осложнений. У пациентов старше 45 лет выявлена ГЭРБ более тяжелой степени, сопровождающаяся в 50% случаев эзофагитом, что значительно усложняет и снижает эффективность базисной терапии. Основной скрининговый метод диагностики ГЭРБ – анкетирование и выявление факторов риска при опросе. Мы считаем, что у пациентов старшей возрастной группы тяжесть заболевания обусловлена поздней обращаемостью в медучреждение и соответственно поздней диагностикой.

Заключение

Использование скринингового метода с помощью опросника ГЭРБ позволяет заподозрить ГЭРБ на ранних стадиях, без выраженной эндоскопической картины заболевания, что дает возможность своевременно назначить базисную консервативную терапию и добиться стойкой ремиссии за короткие сроки. ■

Список литературы

1. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (8). – P. 1900–1920.
2. Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., Шептулин А.А. Достижения и перспективы клинической гастроэнтерологии // *Клиническая медицина.* – 2010. – Т. 88. – Вып. 4. – С. 17–22 [Ivashkin V.T., Rapoport S.I., Sheptulin A.A. Dostizhenija i perspektivy klinicheskoy gastrojenterologii. // *Klinicheskaja Medicina.* – 2010. – Т. 88. – Вып. 4. – С. 17–22 (in Russian)].
3. Титгат Г.Н.Дж. Патогенез ГЭРБ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2004. – Вып. 5. – С. 6–11 [Titgat G.N.Dzh. Patogenez GJeRB // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* – 2004. – Вып. 5. – С. 6–11 (in Russian)].
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – №12. – С. 10–16 [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Vasnev O.S. i dr. Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezn' u pozhilyh: jepidemiologija, klinika, lechenie // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* – 2010. – №12. – С. 10–16 (in Russian)].
5. Бродская О.Н. Бронхиальная астма и ГЭРБ: актуальные вопросы диагностики и лечения // *Астма и аллергия.* – 2016. – №2. – С. 11–14 [Brodskaja O.N. Bronhial'naja astma i GJeRB: Aktual'nye voprosy diagnostiki i lechenija // *Astma i allergija.* – 2016. – №2. С. 11–14 (in Russian)].
6. Кашин С.В., Иваников И.О. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, лекарственной терапии и снижения риска развития рака // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2009. – №2. – С. 90–98 [Kashin S.V., Ivanikov I.O. Pishhevod Barretta: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki, lekarstvennoj terapii i snizhenija riska razvitija raka // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* – 2009. – №2. – С. 90–98 (in Russian)].
7. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease // *Dig Dis.* – 2011. – Vol. 29 (2). – P.229–234.
8. Фадеев Г.Д., Кушнир И.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – Т. 5. – Вып. 43. – С. 12–16 [Fadeenko G.D., Kushnir I.E., Babak M.O. Jepidemiologicheskie aspekty gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezn'i // *Suchasna gastrojenterologija.* – 2008. – Т. 5. – Вып. 43. – С. 12–16 (in Ukrainian)].

Химико–фармакологическое исследование препаратов на основе висмута трикалия дицитрата

А.В. Москалев^{1,2}, В.С. Гладких^{1,2}, А.Г. Огиенко^{3,4}, Т.П. Адамова³, О.Л. Гладких⁵

¹ Научно–исследовательская компания ООО «ЭОЛ Лабс»

² Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, г. Новосибирск

³ Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, г. Новосибирск

⁴ Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

⁵ Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск



Препараты на основе висмута трикалия дицитрата (ВТД) в настоящее время активно используются в гастроэнтерологии в связи с их высокой эффективностью в лечении эрозивно-язвенных дефектов, а также в схемах антихеликобактерной терапии. Однако эффективное терапевтическое воздействие препаратов данной группы возможно только при условии достижения необходимого количества действующего вещества в различных отделах желудка и образования коллоидного раствора. Данные характеристики в значительной мере зависят от технологии производства как самого действующего вещества, так и лекарственных форм и способны меняться при нарушениях или отклонениях в технологии. В связи с этим, целью данной работы было проведение сравнительного исследования технологических и физико–химических характеристик таблеток четырех препаратов ВТД, используемых в России, для выявления различий, а также возможных нарушений технологии производства. Для достижения поставленной цели была проведена сравнительная экспертиза технологических показателей таблеток Де–Нол (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), Новобисмол (фармацевтическое предприятие «Оболenskое», Россия), Эскейп (Фармстандарт–Лексредства, Россия) и Улькавис (КРКА, Словения). Изучались общие характеристики таблеток, морфология пленочного покрытия и материала ядра таблеток, состояние и химический состав материала таблеток, проведение таблеток и их ядер в тестах распадаемости, морфология и фазовый состав осадков, а также свойства образуемых коллоидных растворов. Показано, что таблетки исследуемых препаратов значительно отличаются по физико–химическим свойствам. Установленные отличия потенциально могут влиять на эффективность терапевтического действия лекарственной формы и нуждаются в дальнейшем изучении *in vivo*.

Ключевые слова: висмута трикалия дицитрат, антихеликобактерная активность, противоязвенный препарат, коллоидные соединения висмута.

A.V. Moskalev^{1,2}, V.S. Gladkikh^{1,2}, A.G. Ogienko^{3,4}, T.P. Adamova³, O.L. Gladkikh⁵

¹ Research Company «Limited liability Company «EOL LABS»

² Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

³ Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

⁴ Novosibirsk State University

⁵ Institute of Molecular and Cell Biology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Chemical and Pharmacological Study of Bismuth Tripotassium Dicitrate-Containing Drugs

Currently, bismuth tripotassium dicitrate (BTD)-containing drugs are extensively used in gastroenterology due to their high efficacy in treatment of erosive-ulcerative defects as well as protocols of anti-*H. pylori* therapy. However, efficient therapeutic impact of such drugs is possible only after reaching required quantity of the active ingredient in the various departments of the stomach and formation of colloid solution. Mainly, such parameters depend on manufacturing technology applied for both active ingredient and drug formulation, which can change in case of violated or deviated technology. In connection with this, this study was aimed at conducting a comparative examination of technologies and physical-chemical characteristics of four BTD tableted drugs used in Russia to unveil differences as well as potential violations in manufacturing technology. To achieve this goal, a comparative examination of tableted De-Nol (Astellas Pharma Europe B.V., The Netherlands), Novobismol (Pharmaceutical company «Obolensky», Russia), Escape (Pharmstandard-Leksredstva JSC, Russia) and Ulcavis (KRKA, Slovenia) was conducted. There were examined overall tablet

characteristics, morphology of film coating and core material, condition and chemical composition, reaction of tablets and their core in disintegrating test, pellet morphology and pellet phase composition as well as properties of formed colloid solutions. It was demonstrated that examined tableted drugs revealed substantial differences in physical and chemical properties, which potentially may influence efficacy of therapeutic action of drug formulation and require further investigation *in vivo*.

Keywords: *bismuthate tripotassium dicitrate, anti-H. pylori activity, anti-ulcer drug, colloidal bismuth compounds.*

Введение

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время представляют важную клиническую проблему. Частота таких поражений среди населения трудоспособного возраста весьма значительна и может достигать 170 новых случаев на 100 000 в год [1]. Как правило, язва возникает на фоне гастрита (воспаление слизистой оболочки желудка), ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* [2–4]. В настоящее время в комплексной терапии данного заболевания важнейшее место занимают препараты висмута в составе различных схем эрадикации *H. pylori* [5–7]. Активным компонентом препарата Де-Нол и его аналогов является висмута трикалия дицитрат (ВТД), который относится к числу наиболее эффективных противоязвенных препаратов [8, 9]. Уникальность данной группы препаратов состоит в том, что они сочетают в себе свойства гастропротективного и антибактериального препарата. Их комплексный механизм действия обеспечивает защиту слизистой оболочки от воздействия различных повреждающих факторов, а антихеликобактерная активность позволяет воздействовать на *H. pylori* не только напрямую, но и через снижение устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и повышение эффективности фармакотерапии. Основной механизм гастропротективного действия обусловлен тем, что распределение действующего вещества в желудке имеет сродство с язвенными дефектами [10]. Если при нейтральном pH ВТД преимущественно находится в коллоидном состоянии, то при $pH > 1,5 < 7$ он быстро образует трехмерные полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, участвующие в формировании защитной пленки [11, 12]. Наиболее благоприятные условия

для их образования наблюдаются при $pH \approx 3,5$. Одновременно под влиянием ВТД перераспределяется продукция муцинов: уровень кислых муцинов, повышенный в пораженном эпителии, снижается при одновременном увеличении количества нейтральных муцинов [13]. Кроме того, ВТД увеличивает секрецию простагландинов и простагландин-зависимую продукцию бикарбоната. Как следствие – рост буферной емкости слизи [14, 15]. Коллоидные соединения висмута оказывают бактерицидное действие на *H. pylori*, которая рассматривается как важный патогенетический фактор эрозии и язвообразования. Под действием висмута *H. pylori* утрачивает способность к адгезии, снижается подвижность микроорганизма, происходят вакуолизация и фрагментация клеточной стенки, подавление ферментной системы бактерий. То есть достигается бактерицидный эффект в отношении как вегетативных, так и кокковых форм *H. pylori* [16–18]. Висмут проникает в *H. pylori*, преимущественно локализуясь в области клеточной стенки микроорганизма. Он активно взаимодействует с нуклеотидами и аминокислотами, пептидами и белками *H. pylori* [19–21].

В настоящее время в России активно применяются четыре ВТД-содержащих препарата, выпускаемых различными производителями. Однако комплексное терапевтическое действие соединений висмута может быть эффективным только при достижении необходимого содержания действующего вещества в различных отделах желудка и образовании стабильного коллоидного раствора. Параметры коллоидного раствора напрямую зависят от технологии производства как самого действующего вещества, так и лекарственных форм и могут меняться при нарушениях или отклонениях в технологии.

В связи с этим, целью нашего исследования стало проведение сравнительного анализа технологических и физико-химических характеристик таблеток Де-Нол (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), Новобисмол (фармацевтическое предприятие «Оболонское», Россия), Эскейп (Фармстандарт-Лексредства, Россия) и Улькавис (КРКА, Словения).

Материал и методы исследования

Объектами исследования стали таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис. Была проведена сравнительная экспертиза технологических показателей таблеток (анализ внешнего вида, средней массы и отклонений в массе отдельных таблеток [21], прочности на раздавливание [22, 23], определение времени распадаемости таблеток в различных средах [23–25]), рентгенофазовый анализ [26, 27], исследование сколов и морфологии пленочного покрытия методом сканирующей электронной микроскопии [28, 29]. Свойства коллоидных растворов изучали методом фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (анализ размеров частиц суспензии, образующихся при проведении теста «распадаемость» (в 0,1 М HCl)) [30].

Анализ внешнего вида таблеток

Проводилась визуальная оценка внешнего вида таблеток по следующим показателям: отсутствие дефектов формы; целостность; соответствие типоразмера; отсутствие включений; мраморность (зависит от цвета ингредиентов, фракционного состава таблетуемой массы (наличие крупных частиц)); цвет (зависит от цвета ингредиентов); наличие надписей. Оценку проводили для серий по 20 таблеток для каждого препарата.

Средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток

Среднюю массу и отклонения в массе отдельных таблеток определяли согласно нормативной документации [21]. Измерения проводили для серий по 20 таблеток для каждого препарата. Взвешивали 20 таблеток на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и полученный результат делили на 20. Затем взвешивали 20 таблеток порознь и сравнивали их массу со средней массой.

Прочность таблеток на раздавливание

Эксперименты по определению прочности таблеток на раздавливание проводили согласно нормативной документации [22] с использованием испытательной машины Zwick/Roell Z010. После извлечения из блистера таблетку обеспыливали, взвешивали на аналитических весах с точностью 0,0001 г. Толщину и диаметр измеряли с помощью микрометра с плоскими губками (Mitutoyo, Japan) с точностью 0,01 мм. Таблетку помещали на нижний поршень испытательной машины ребром по отношению к движущемуся поршню и сжимали до разрушения. Скорость перемещения движущегося поршня – 10 мм/мин. При нарушении целостности таблеток эксперимент прекращался. Перед каждым измерением все фрагменты предыдущей таблетки удалялись с поверхности нижнего поршня. Измерения проводили для серий по 10 таблеток для каждого препарата.

Метод сканирующей электронной микроскопии

Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, распределение частиц по размерам, определить состав фазы, распределение химических элементов по ее площади и по площади исследуемого образца, химическую неоднородность по площади шлифа, а также получить изображение объекта в широком диапазоне увеличений во вторичных и отраженных электронах. Объектом исследования в методе

СЭМ являются такие образцы, как шлиф, излом, порошки различной дисперсности, пленки, покрытия.

Электронные микрофотографии сколов таблеток были получены с использованием настольного сканирующего электронного микроскопа ТМ-1000 (Hitachi); исследование морфологии и размеров частиц осадков, образующихся при проведении экспериментов по определению времени распадаемости, проводилось с использованием исследовательского сканирующего электронного микроскопа EVO MA 10 (Carl Zeiss). Образец помещали на двустороннюю проводящую клейкую ленту, наклеенную на металлический диск, обеспыливали и для получения проводящей поверхности проводили напыление Au (толщина слоя 8 нм) в вакууме с использованием комплекса для напыления на препараты токопроводящих пленок JFC-1600 Auto Fine Coater (Jeol).

Рентгенофазовый анализ (порошковая рентгеновская дифракция)

Порошковая рентгеновская дифракция применялась для идентификации различных фаз в их смеси на основе анализа дифракционной картины, которую дает исследуемый образец. Дифракционный эксперимент выполняли на дифрактометре Bruker D8 Advance ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$). Образец (таблетка/материал ядра либо оболочки/осадки) тщательно растирали в агатовой ступке. Полученный порошок помещали в кювету дифрактометра. Порошковые дифрактограммы были записаны в режиме 2 Θ сканирования в интервале 3–60 градусов с шагом 0,02 градуса при комнатной температуре (+20°C).

Определение выделения аммиака из таблеток

Наличие газообразного аммиака в атмосфере над образцом растертой таблетки фиксировалось пропусканием газа из герметично закрытого флакона с образцом через раствор кислотного индикатора фенолфталеина. Растворение аммиака в воде приводит к изменению pH среды раствора

(дистиллированная вода – pH=5; изменение окраски при pH>8,2). В результате окраска раствора меняется от бесцветной до ярко-розовой.

Распадаемость таблеток

Под распадемостью подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией, в жидкой среде при определенных условиях.

Эксперименты по определению распадеемости таблеток проводили согласно нормативной документации [24]. Прибор для определения распадеемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостата, поддерживающего температуру жидкости в пределах $37\pm 2^\circ\text{C}$, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 30 циклов в минуту на расстоянии 55 мм. Для проведения испытания отбирали по 18 таблеток препаратов. В каждую из шести трубок помещали по одной таблетке. Опускали корзинку в сосуд с жидкостью и включали прибор. В течение эксперимента фиксировали время, необходимое для растворения последней таблетки в каждой серии. По истечении установленного времени (15/30 минут) корзинку вынимали и визуально исследовали ее сетку на предмет нерастворенного остатка.

Исследование свойств коллоидных растворов

Гидродинамический радиус частиц коллоидных растворов, образующихся в процессе взаимодействия ВТД со средой растворения, определяли методом фотон-корреляционной спектроскопии. Метод основан на корреляционном анализе флуктуаций интенсивности светорассеяния частиц в процессе броуновского движения. Измерения проводили в десятимиллиметровых кварцевых кюветах на спектрометре 90Plus (Brookhaven Inst., США) на угле 90° .

Мощность твердотельного лазера (Lasermax) – 35 мВт, длина волны – 658 нм. Рассеянные фотоны накапливались высокочувствительным APD детектором (Perkin Elmer, США). Гидродинамический радиус рассчитывался как среднее из 10–30 измерений. Время накопления фотонов – 10 секунд. Измерения проводили при $20,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Для визуализации различного характера распадаемости таблеток и их ядер в средах, имитирующих желудочный сок, проводилось динамическое отслеживание процессов растворения целых таблеток и ядер таблеток, лишенных пленочного покрытия. Оценивалось время растворения и проводилась фотофиксация изменений. Размеры частиц образующегося при этом коллоидного раствора изучали методами фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии. Фазовый состав осадка определяли методом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

Результаты и их обсуждение

Механическая прочность таблетки обеспечивает ее сохранность в условиях промышленного производства (выталкивание из таблеточной машины, нанесение покрытий, фасовка, перевозки/хранение), а также потребительские свойства (сохранение целостности таблетки при извлечении из упаковки). Таблетка должна полностью выдержать воздействия, оказываемые на этих стадиях. Даже малейшее нарушение ее целостности недопустимо [23, 31]. Внешний вид таблеток может служить простейшим индикатором нарушения технологии. Например, шероховатость, сколы либо выщерблины поверхности могут быть обусловлены изношенностью пуансонов пресс-машины, недостаточным давлением прессования, наличием в таблетлируемой массе крупной фракции порошка с высокой прочностью, высокой адгезией таблетлируемой массы к пуансонам, недостаточным количеством облегчающих

Таблица 1. Сравнение средних масс и геометрических параметров таблеток Де-нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис

Препарат	Диаметр, мм	Высота, мм	Масса, мг
Де-Нол	$10,104 \pm 0,02$	$4,706 \pm 0,008$	434 ± 2
Новобисмол	$10,060 \pm 0,003$	$4,098 \pm 0,007$	427 ± 2
Эскейп	$10,047 \pm 0,005$	$4,720 \pm 0,03$	437 ± 3
Улькавис	$10,147 \pm 0,004$	$3,721 \pm 0,007$	437 ± 1

Таблица 2. Результаты эксперимента по определению прочности таблеток на сжатие

Препарат	Прочность, среднее значение, Н	Прочность, мин. – макс. значение, Н
Де-Нол	104 ± 3	$97 \div 109$
Новобисмол	$104 \pm 3^*$	$94 \div 111$
Эскейп	208 ± 3	$200 \div 215$
Улькавис	$137 \pm 3^*$	$130 \div 146$

* Разрушение таблетки при измерении происходило с разбрасыванием ее осколков за границы нижнего поршня.

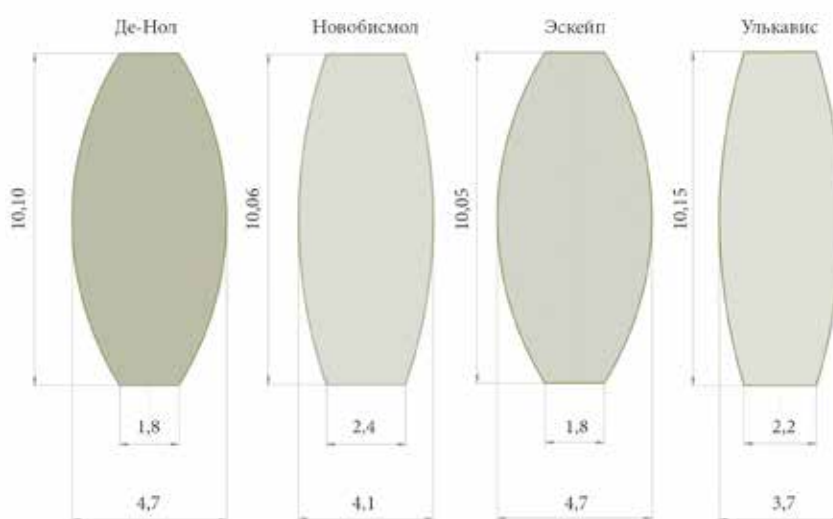


Рисунок 1. Сравнение геометрических параметров таблеток

скольжение вспомогательных веществ, повышенной влажностью таблетлируемой массы [31]. Одним из простейших индикаторов нарушения технологии также является показатель средней массы, на который влияют сыпучесть, уплотняемость и влагосодержание таблетлируемой массы, конструкция дозатора [31]. Сравнение средних масс и геометрических параметров таблеток препаратов приведено в табл. 1, геометрические параметры проиллюстрированы на рис. 1. Результаты исследования показали, что таблетки Де-Нол, Новобисмол,

Эскейп и Улькавис лишены дефектов формы и внешнего вида. Колебания в массе отдельных таблеток находятся в допустимых пределах.

Согласно данным исследования прочности таблеток на сжатие, разрушающая сила для таблеток всех препаратов превышает минимальное рекомендованное значение 40 Н (табл. 2). Для таблеток Эскейп разрушающая сила достигает 208 ± 3 Н, что может привести к увеличению времени распадаемости. Для образцов таблеток Новобисмол и Улькавис разрушение таблетки при измерении происхо-

дило с разбрасыванием ее осколков за границы нижнего поршня. Это может быть обусловлено наличием внутренних напряжений вследствие:

- использования больших значений давления прессования;
- различий в способах приготовления и влагосодержании таблетированной массы;
- изменения состава таблетированной массы относительно указанной в инструкции.

Любая из перечисленных гипотез может послужить причиной существенного изменения физико-химических свойств таблеток и привести, например, к увеличению времени распадаемости.

Как известно, физико-механические свойства материалов определяются их микроструктурой, которая зависит от химического состава, реологических характеристик прекурсоров и технологии их получения. Метод сканирующей электронной микроскопии позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, их распределение по размерам, определить состав фазы, неоднородность по площади шлифа/скола [29, 32]. Исследование показало, что для образцов таблеток препаратов характерно наличие полых сферических частиц либо их осколков, свойственное для частиц порошков, получаемых распылительной сушкой (рис. 2) [33].

Порошковая рентгеновская дифракция – метод исследования структурных характеристик материала при помощи дифракции рентгеновских лучей на поликристаллическом образце исследуемого материала. Формирующаяся при этом дифракционная картина (зависимость интенсивности рассеянного излучения от угла рассеяния) отражает информацию о структуре вещества и является индивидуальной характеристикой кристаллического вещества. Основной задачей рентгенофазового анализа является идентификация различных фаз в смеси кристаллических веществ на основе создава-

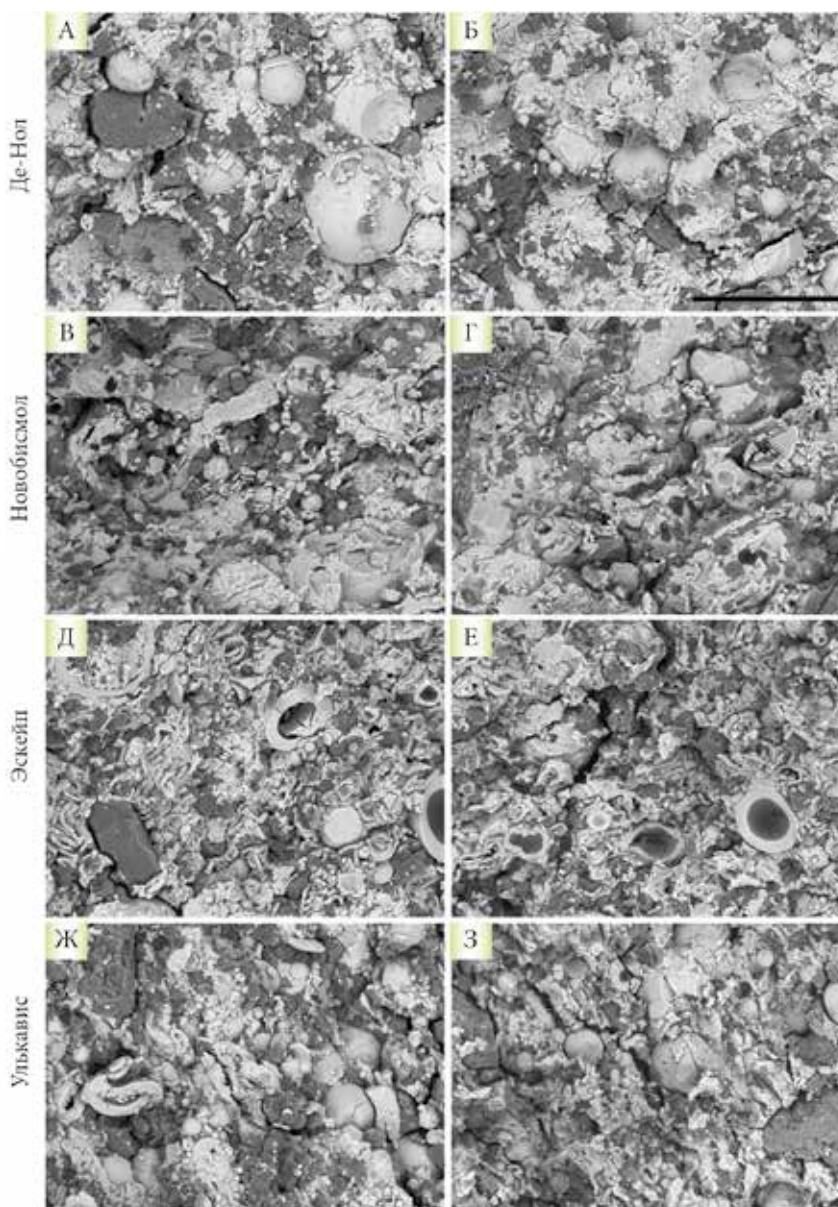


Рисунок 2. Сканирующая электронная микроскопия: сколы таблеток Де-Нол (А, Б), Новобисмол (В, Г), Эскейн (Д, Е), Улькавис (Ж, З). Масштабный отрезок 100 мкм

емой ими дифракционной картины [32]. В дифракционном эксперименте было установлено, что материал таблеток Де-Нол и Новобисмол аморфный (диффузные гало в диапазоне 2Θ : 24–32°). Примесей кристаллических фаз, не соответствующих заявленному составу, не обнаружено (рис. 3). Эти данные подтверждают предположение, выдвинутое на основании результатов, полученных методом сканирующей электронной микроскопии, что активный компонент был получен распылительной сушкой. Следует отметить, что для аморфных веществ характерны более вы-

сокая растворимость и скорость растворения, и это может сделать аморфную форму более выгодной при подборе состава лекарственного препарата [34, 35]. Однако вследствие метастабильного состояния аморфных форм всегда существует вероятность их перехода в стабильное кристаллическое состояние, что может сделать препарат непригодным для использования вследствие, например, существенного уменьшения растворимости [36]. Материал таблеток Эскейн и Улькавис дает не идентичные между собой порошковые дифрактограммы в пределах каждой серии: помимо

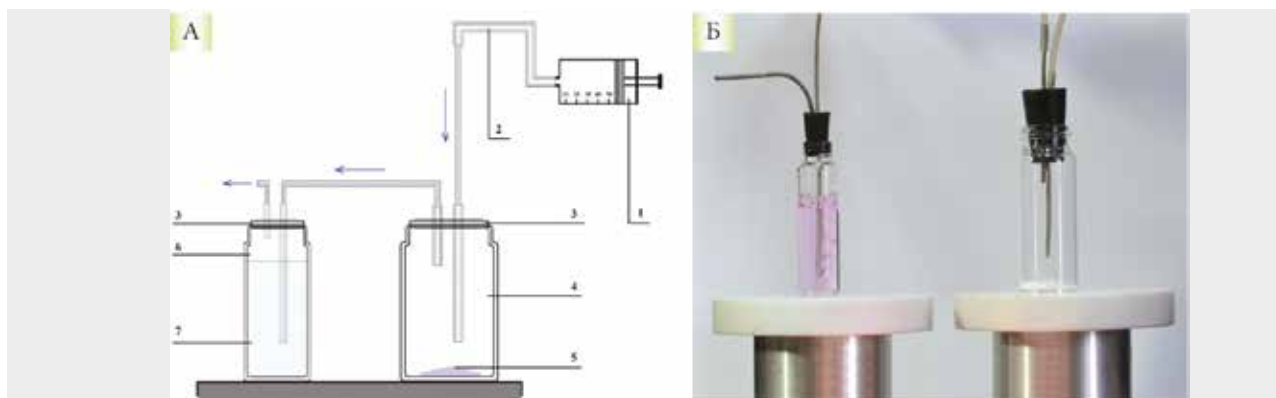


Рисунок 3. Схема установки (А) и результат качественного анализа (Б) на газообразный аммиак растертой таблетки препарата Эскейп (1, 2 – система продувки воздухом, 3 – резиновые пробки со стальными капиллярами, 4 – флакон (Sci/Spec, B69308; объем 25 мл) с образцом (растертая таблетка (5)), 6 – флакон (Sci/Spec, B75592; объем 11 мл) с раствором индикатора (фенолфталеин)

Таблица 3. Сравнение составов таблеток Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис на основании инструкций к препаратам*

Параметр	Де-Нол	Новобисмол	Эскейп	Улькавис
Ядро	Висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута Bi_2O_3 120 мг) Крахмал кукурузный 70,6 мг Повидон К30 17,7 мг Полиакрилат калия 23,6 мг Макрогол 6000 6,0 мг Магния стеарат 2,0 мг	Висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута Bi_2O_3 120,0 мг) Крахмал кукурузный 70,6 мг Повидон К30 17,7 мг Полиакрилат калия 23,6 мг Макрогол 6000 6,0 мг Магния стеарат 2,0 мг	Висмута трикалия дицитрат 300,0 мг (в пересчете на висмута оксид 120,00 мг) Крахмал кукурузный 54,22 мг Повидон К25 42,00 мг Полакрилин (калия полакрилин) 20,0 мг Магния стеарат 3,78 мг	Висмута трикалия дицитрат 303,03 мг (эквивалентно оксиду висмута 120 мг) Крахмал кукурузный 72,17 мг Повидон К30 18 мг Поликрилин калия 23,8 мг Макрогол 6000 6 мг Магния стеарат 2 мг
Оболочка	« <i>Онадрей ОУ-S-7366</i> » Гипромеллоза «5мПа с» 3,2 мг Макрогол 6000 1,1 мг	« <i>Онадрей ОУ-S-7366</i> » Гипромеллоза «5мПа с» 3,2 мг Макрогол 6000 1,1 мг	« <i>AquaPolish P white 019.49 MS</i> » Гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 464) 7,80 мг Гидроксипропилцеллюлоза (Е 463) 1,30 мг Стеариновая кислота (Е 570) 0,91 мг Тальк (Е 553b) 1,3 мг Полиэтиленгликоль 0,39 мг Титана диоксид 1,30 мг	« <i>Опадры II прозрачный</i> » Поливиниловый спирт 4,505 мг Макрогол 4000 2,295 мг Тальк 1,7 мг Титана диоксид (Е 171) 1,5 мг
Масса таблетки согласно инструкции, мг	428,8	428,8	431,7	434,5

* Все обозначения соответствуют приведенным в инструкциях.

диффузных гало от аморфной фазы (в диапазоне 2 θ : 24–32°) на дифрактограммах присутствуют рефлексы переменной интенсивности (от одного до четырех) от кристаллической фазы/фаз, что свидетельствует о непостоянстве фазового состава таблеток этих препаратов.

Анализ материала ядер и отделенных пленочных оболочек табле-

ток Эскейп и Улькавис показал, что материал ядер таблеток является аморфным. Полученные порошковые дифрактограммы материала пленочных оболочек позволили идентифицировать кристаллическую фазу как тальк (согласно инструкциям, входит в состав пленочных оболочек этих препаратов (табл. 3)). Кроме того, было показа-

но отсутствие связанных асбестов (амфиболов и серпентинов) в образцах материалов пленочных оболочек таблеток обоих препаратов. Несмотря на то что присутствие некоторых наполнителей в грануляте улучшает технологичность процесса таблетирования (улучшение скользящих свойств и т.д.), целесообразность включения в состав

пленочной оболочки нерастворимых и несмачивающихся наполнителей (талк (Эскейп, Улькавис), стеариновая кислота (Эскейп)) вызывает сомнения вследствие их возможности негативно влиять на время распадаемости таблеток, что может снизить гастропротекторные свойства препаратов.

В ходе экспериментов по определению механической прочности, а также при приготовлении образцов для экспериментов с использованием порошковой рентгеновской дифрактометрии отмечалось наличие резкого запаха аммиака при растирании таблеток Эскейп и Улькавис. Наличие газообразного аммиака в атмосфере над образцами растертых таблеток было подтверждено методом качественного анализа с использованием кислотно-основного индикатора фенолфталеина (рис. 3А). Растворение аммиака в воде приводит к изменению кислотности среды. В результате окраска раствора меняется от бесцветной до ярко-розовой (дистиллированная вода – рН=5, изменение окраски при рН>8,2). В рамках использованной методики обнаружения аммиака для препарата Эскейп (табл. 4, рис. 3) зафиксировано значительное выделение аммиака при разламывании таблетки. Отмечалось также наличие газообразного аммиака в атмосфере над растертыми образцами таблеток препарата Улькавис. Мы предполагаем, что выделение аммиака при разрушении таблетки может происходить из-за твердофазной реакции между цитратом калия-аммония-висмута и следовыми количествами гидроксида калия, поскольку одним из способов получения исходной субстанции является распылительная сушка раствора цитрата висмута в растворе гидроксидов калия и аммония.

Распадаемость (способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией) таблеток в водной среде определяет-

Таблица 4. Результаты качественного анализа на газообразный аммиак растертых таблеток препаратов

Препарат	Запах	Окрашивание раствора фенолфталеина при барботировании (рН≥8,2)
Де-Нол	-/+	Нет
Новобисмол	-/+	Нет
Эскейп	++	Есть
Улькавис	+	Нет

Примечание. «-/+» – запах слабый либо отсутствует, «+» – выраженный запах аммиака, «++» – сильный запах аммиака.

Таблица 5. Обобщение результатов теста на распадаемость (среда: вода и 0,1 М НСl)

Показатель	Де-Нол	Новобисмол	Эскейп	Улькавис
0,1 М НСl				
15 мин.	+ (7 мин.)	-	-	-
30 мин.	+	- [18]	- [10]	- [3]
Вода				
15 мин.	+ (6 мин.)	+ (9 мин.)	- [5]	+ (6 мин.)

Примечание. 15 минут – для желудочно-растворимых таблеток без оболочки/покрытых пленочной оболочкой; 30 минут – для желудочно-растворимых таблеток с оболочкой, нанесенной методом наращивания.

«+»/«-» – не менее 16 из 18 таблеток препарата распадаются/не распадаются на мелкие частицы в сроки, установленные нормативной документацией. В круглых скобках указано среднее время распадаемости образцов таблеток, в квадратных – суммарное число нерастворившихся таблеток (из 18).



Рисунок 4. Вид таблеток Эскейп после теста на распадаемость (одна из серий, среда исследования – вода, 15 минут)

ся не только механической прочностью, но также гидрофильностью таблетки (и ее пленочной оболочки), свойствами и количеством вспомогательных веществ – дезинтеграторов. Увеличение концентрации связующих веществ приводит к ухудшению распадаемости таблеток (при увеличении механической прочности и снижении давления прессования) и снижению скорости высвобождения лекарственного вещества (например, уменьшение количества крахмала приводит к увеличению времени распадае-

мости таблеток, а увеличение – к уменьшению прочности таблеток и увеличению истираемости таблеток) [31].

Исследования с использованием в качестве среды растворения дистиллированной воды показали, что таблетки Де-Нол, Новобисмол и Улькавис распадаются в течение установленного времени (табл. 5). В то же время 13 из 18 таблеток Эскейп не распались в течение 15 минут (рис. 4). Поскольку препараты данной группы являются желудочно-растворимыми, которые

рекомендовано принимать за 30 минут до еды, мы изучили время распадаемости таблеток в модели желудочного сока (0,1 М соляной кислоты). Сравнительные испытания с использованием в качестве среды растворения 0,1 М соляной кислоты показали, что только таблетки Де-Нол распадаются в течение установленного времени (7 минут) (табл. 5). Ни одна из 18 таблеток Новобисмол (три серии по шесть таблеток) не распалась в течение 30 минут. После эксперимента таблетки аккуратно извлекали из прибора «качающаяся корзинка» пинцетом (состояние таблеток Новобисмол после теста «распадаемость» проиллюстрировано на рис. 5). Кроме набухшей и отслоившейся на нескольких таблетках пленочной оболочки таблетки не имели иных повреждений и практически сохранили исходную прочность. Вследствие не характерных для желудочно-растворимых таблеток результатов теста и состояния пленочной оболочки мы провели исследование времени распадаемости таблеток Новобисмол в переменных средах, имитирующих движение таблетки по желудочно-кишечному тракту (один час в 0,1 М HCl с последующим промыванием водой и помещением в 1,5%-ный раствор NaHCO₃). Следует отметить, что увеличение продолжительности выдерживания (один час) не привело к изменению состояния таблеток по сравнению с представленным на рис. 5. В щелочном растворе таблетки Новобисмол распались менее чем за 20 минут после выдерживания в течение часа в 0,1 М HCl, что свидетельствует о желудочно-резистентном характере оболочки таблетки, то есть неуказанном изменении состава пленочного покрытия либо наличии существенных нарушений технологии его нанесения (например, большей вязкости распыляемого раствора либо изменении температурного режима).



Рисунок 5. Вид таблеток Новобисмол после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М HCl, 30 минут)

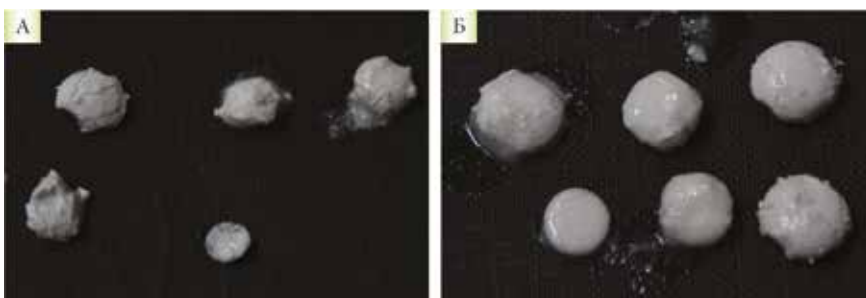


Рисунок 6. Вид таблеток Эскейп после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М HCl, одна из серий, 30 минут (А), дополнительная серия, 15 минут (Б))

Эксперименты по исследованию распадаемости таблеток Эскейп показали, что по истечении 30 минут во всех сериях оставались нераспавшиеся таблетки. После эксперимента таблетки аккуратно извлекали из прибора «качающаяся корзинка» пинцетом (вид таблеток после эксперимента приведен на рис. 6А). Образцы в некоторых случаях сохраняли форму исходной таблетки и имели достаточную прочность, чтобы не быть раздавленными стеклянной палочкой. Дополнительно была проведена четвертая серия измерений, в которой таблетки были извлечены из корзинки через 15 минут (рис. 6Б).

Эксперименты по исследованию распадаемости таблеток препарата Улькавис показали (табл. 5), что в каждой серии одна таблетка не распалась даже за время, рекомендованное для желудочно-растворимых таблеток, покрытых оболочкой, нанесенной методом наращивания (30 минут). Между тем среднее время распадаемости



Рисунок 7. Вид таблеток Улькавис после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М HCl) (три серии, 30 минут)

остальных пяти таблеток в каждой серии составило 7 минут. Вид таблеток после эксперимента приведен на рис. 7. Нераспавшиеся образцы сохраняли форму исходной таблетки, не имели повреждений пленочного покрытия и обладали достаточной прочностью, чтобы не быть раздавленными стеклянной палочкой.

Разное время распадаемости таблеток может быть обусловлено не только использованием больших усилий пресования (при одинаковой рецептуре таблеточной массы и способе ее приготовления), но и различиями кислотно-основных характеристик пленочного покрытия, неоптимальным выбором либо нарушением режимов нанесения и сушки.

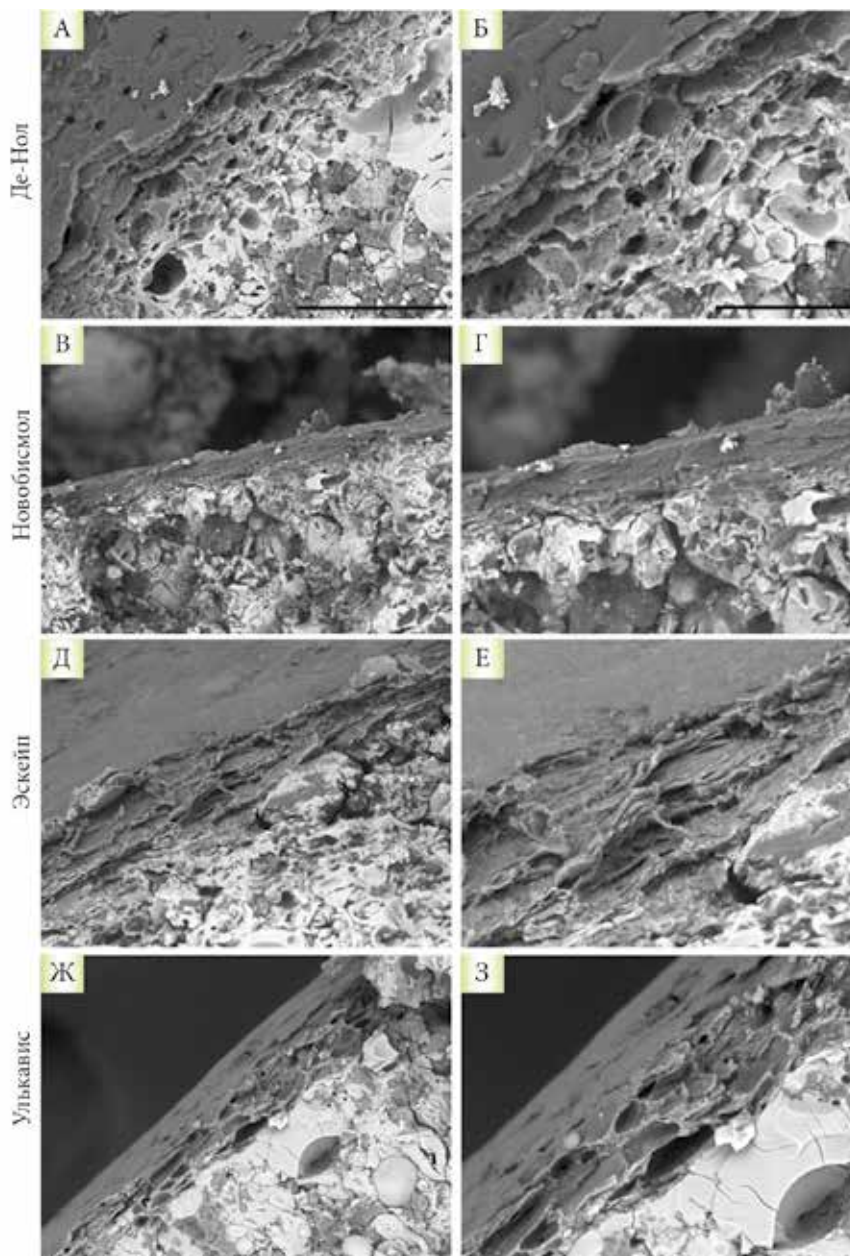


Рисунок 8. Электронные микрофотографии пленочных оболочек таблеток Де-Нол (А, Б), Новобисмол (В, Г), Эскейп (Д, Е), Улькавис (Ж, З), масштабный отрезок 100 мкм (А, В, Д, Ж), 50 мкм (Б, Г, Б, З)

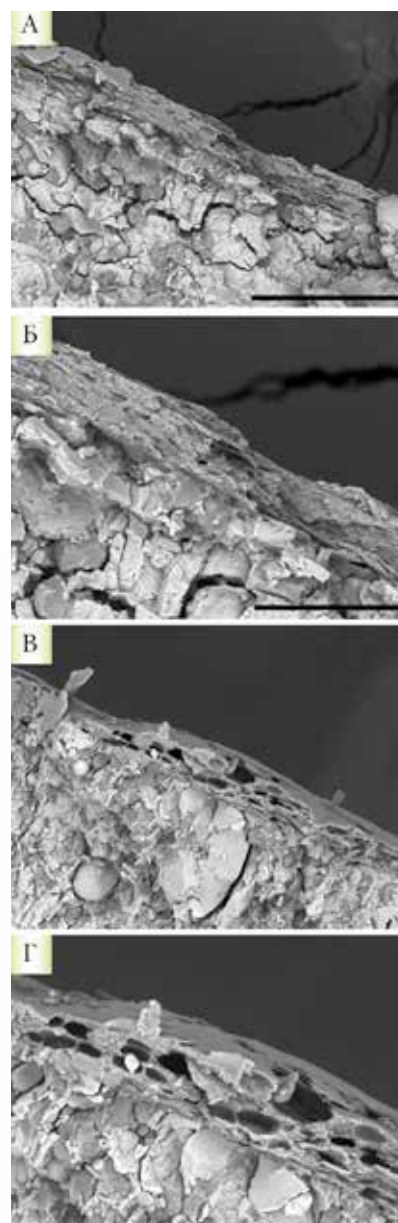


Рисунок 9. Электронные микрофотографии пленочных оболочек таблеток Улькавис. Масштабный отрезок 100 мкм (А, В), 50 мкм (Б, Г)

Сравнение инструкций к препаратам (табл. 3) показало, что таблетки Де-Нол и Новобисмол имеют одинаковый тип и состав пленочного покрытия, включающего только растворимые полимеры. Следует особо отметить важность выбора вспомогательных веществ, которые способны не только осуществлять технологические функции, но и влиять на характеристики лекарственных препаратов. Например, водонерастворимые скользкие вещества снижают эффективную площадь

контакта лекарственного препарата со средой растворения, что может сказаться на биодоступности [37]. В состав пленочных покрытий препаратов Эскейп и Улькавис входят нерастворимые вспомогательные вещества (так называемые скользкие вещества – тальк, стеариновая кислота, пигментный краситель – диоксид титана), которые способны оказывать существенное влияние на биофармацевтические свойства лекарственных форм. Диоксид титана, согласно результатам исследований, клас-

сифицируется как потенциальный канцероген, что ставит под сомнение целесообразность его включения в состав препарата [38–40]. Для выяснения причины столь различного поведения таблеток препаратов в ходе теста «распадаемость» мы провели сравнительное исследование морфологии пленочных оболочек образцов таблеток (более десяти таблеток каждого препарата) методом сканирующей электронной микроскопии. Сравнение наиболее характерных для каждого препарата электронных

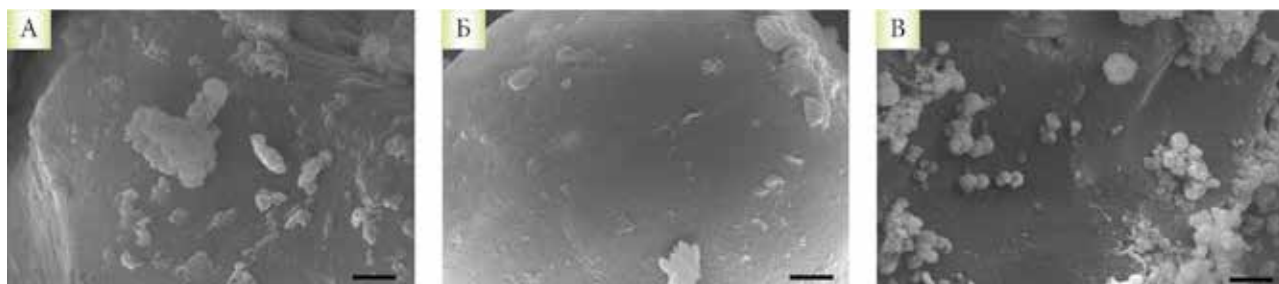


Рисунок 10. Характерный вид частиц осадков после экспериментов по определению времени распадаемости (Де-Нол (А), Улькавис (Б), Эскейп (В), масштабный отрезок 1 мкм)

микрофотографий пленочных оболочек таблеток приведено на рис. 8. Толщина пленочных покрытий примерно одинакова для всех образцов (Де-Нол, Эскейп, Улькавис: ~25–30 мкм, Новобисмол: ~20 мкм), однако следует обратить внимание на следующие моменты.

1. Выявлены существенные различия морфологии пленочных покрытий образцов таблеток Де-Нол и Новобисмол, имеющих один тип и состав оболочки. Для оболочек образцов таблеток Де-Нол характерна ячеистая пленочно-канальная структура, в которой отдельные ячейки (поперечное сечение до 20 мкм) разделены перфорированными тонкими пленками (рис. 8А и Б), что обеспечивает высокую площадь контакта со средой растворения. Для оболочек образцов таблеток Новобисмол характерна плотная структура с небольшим количеством не сообщающихся друг с другом ячеек существенно меньшего размера (поперечное сечение до 10 мкм) (рис. 8В и Г), что может быть следствием использования раствора полимеров с большей, чем необходимо, вязкостью.

2. Морфология оболочек таблеток Эскейп сходна с таковой оболочек таблеток Новобисмол (рис. 8Д и Е).

3. Несмотря на то что в общем морфология оболочек таблеток Улькавис (рис. 8Ж и З) сходна с таковой образцов таблеток Де-Нол (ячеистая пленочно-канальная структура), оболочки некоторых таблеток имели внутреннее строение, характерное для таблеток Новобисмол (рис. 9). Это объясняет столь различное поведение отдель-

ных таблеток препарата Улькавис в экспериментах по определению времени распадаемости.

Для изучения свойств коллоидных растворов, образуемых активным ингредиентом таблеток препаратов, в воде и модели желудочного сока измеряли размеры (гидродинамический диаметр) частиц в получаемом коллоидном растворе методом фотон-корреляционной спектроскопии. Кроме того, выполняли рентгенографическое и микроскопическое исследования осадков, образуемых в экспериментах по определению времени распадаемости.

Результаты рентгенографического исследования осадков, образовавшихся при проведении экспериментов по определению времени распадаемости таблеток, показали, что во всех случаях, когда таблетки распались в результате эксперимента (Де-Нол, Эскейп, Улькавис), осадки представляли собой основной хлорид висмута. Характер порошковых дифрактограмм (наличие аморфного гало, уширение пиков) позволяет сделать вывод о размерах частиц осадков порядка сотен нанометров. Данные сканирующей электронной микроскопии предоставляют возможность охарактеризовать осадки (Де-Нол, Улькавис) как совокупность плоских частиц с линейными размерами до 200–300 нм (толщина менее 20 нм) (рис. 10А и Б), что согласуется с данными, полученными методом рентгенофазового анализа. Для препарата Эскейп характерно также наличие более крупных сферических частиц размером до 500 нм (рис. 10В). Эти данные согласуют-

ся с результатами, полученными методом фотон-корреляционной спектроскопии. Различия в характере поведения таблеток препаратов при помещении в модель желудочного сока проиллюстрированы на рис. 11. Как видим, даже без использования перемешивания либо качания (фармакопейные тесты) в случае препарата Де-Нол менее чем за 10 минут после начала эксперимента было зафиксировано образование взвеси мелкокристаллического основного хлорида висмута с образованием коллоидного раствора.

Для проверки этой гипотезы мы провели второй эксперимент в серии визуализации различного характера распадаемости таблеток. Образцы одинаковой массы (с примерно одинаковыми размерами и формой) таблеток препаратов с аккуратно отделенными пленочными оболочками (ядра) одновременно поместили в среду, имитирующую желудочный сок. Сразу же после помещения в раствор было зафиксировано начало механического разрушения ядер таблеток Де-Нол и Улькавис (вероятно, вследствие набухания входящего в состав крахмала [31]) с образованием хлопьевидного осадка в объеме раствора и взвеси мелкокристаллического осадка в нижней части флаконов (рис. 12А). Это свидетельствовало о высвобождении активного ингредиента из таблеток и его гидролизе с образованием коллоидного раствора [5, 11, 12]. Образование взвеси на дне флакона, не сопровождающееся при этом механическим разрушением таблетки даже после 30 минут эксперимента, было заре-

гистрировано при использовании ядра таблетки Новобисмол (рис. 12Б и В). Что касалось таблетки Эскейп, даже 50-минутное выдерживание привело лишь к небольшому помутнению на дне флакона без изменения размеров и формы ядра. Это говорило о крайне незначительной диффузии раствора вглубь таблетки и гидролизе ВТД исключительно в приповерхностном слое. В совокупности с чрезвычайно высокими значениями прочности таблеток Эскейп на раздавливание данный эксперимент подтверждает наше предположение об использовании чрезмерных усилий прессования. Кроме того, в случае препарата Эскейп это также может быть следствием уменьшения количества крахмала и двукратного увеличения количества поливинилпирро-

лидона (по сравнению с таблетками препаратов других производителей), широко используемого наполнителя для увеличения прочности таблеток [41]. Встряхивание флаконов через 50 минут показало, что достаточно крупные хлопьевидные частицы, образующиеся при механическом разрушении таблеток Де-Нол и Улькавис (рис. 12В), образуют стабильный в течение как минимум последующих 25 минут коллоидный раствор (рис. 12Г и Д). Ядра таблеток препаратов Новобисмол и Эскейп полностью не распались за аналогичное время (рис. 12Г и Д). Таким образом, даже при удалении или повреждении пленочной оболочки таблетки Новобисмол и Эскейп полностью не распадаются в модели желудочного сока за 75 минут. Это может приводить к тому, что образуемый ими колло-

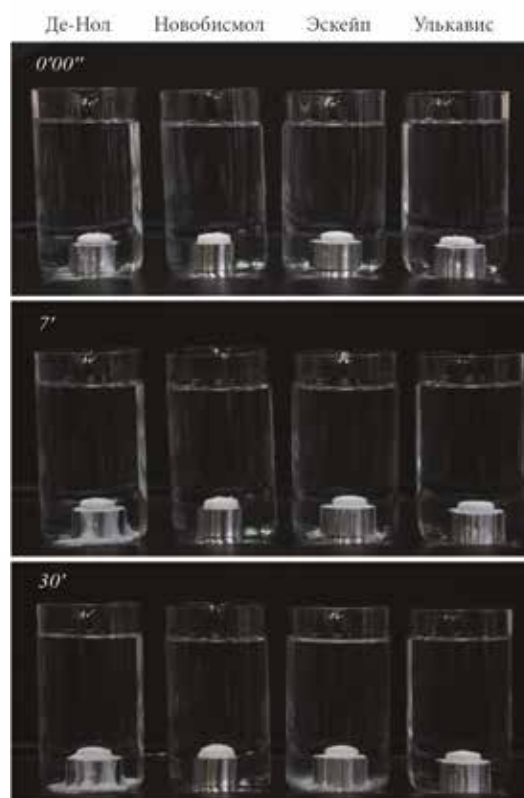


Рисунок 11. Сравнение характера поведения таблеток препаратов при помещении в модель желудочного сока

Таблица 6. Обобщение: основные выявленные различия

Физико-химические характеристики		Де-Нол	Новобисмол	Улькавис	Эскейп
Состояние вещества	фаза	аморфное	аморфное	аморфное*	аморфное*
	прочность, Н/наличие внутренних напряжений	104/-	104/+	137/+	208/+
Распадаемость	в воде (15 минут)	+ (6 мин.)	+ (9 мин.)	+ (6 мин.)	частично
	в модели желудочного сока (15 минут)	+ (7 мин)	-	-	-
	в модели желудочного сока (30 минут)	+	-	-	-
	морфология пленочного покрытия/растворимость	пористая/растворимая	сплошная/желудочно-резистентная	пористая, растворимая/сплошная, нерастворимая	пористая, растворимая/сплошная, нерастворимая
Распадаемость (отличие в серии)	в модели желудочного сока (30 минут)	нет отличий	не распадается	есть отличия между таблетками в серии (15%)	есть отличия между таблетками в серии (15-85%)
Аммиак	окрашивание раствора фенолфталеина	не окрашивает	не окрашивает	слабое окрашивание	интенсивное окрашивание
	наличие запаха аммиака	-/+	-/+	+	++
Характеристики коллоидных растворов	стабильность	стабильный раствор	не образует	стабильный раствор**	стабильный раствор**

* Наличие нерастворимых и несмачиваемых наполнителей в оболочке.

** Выявлен ряд факторов, существенно влияющих на образование стабильного коллоидного раствора.



Рисунок 12. Динамика поведения ядра таблеток (без оболочек) препаратов Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис в модели желудочного сока

идный раствор будет содержать недостаточное количество действующего вещества.

Полученные результаты позволяют предположить, что как в случае таблеток Новобисмол, имеющих желудочно-резистентную оболочку, так и в случае таблеток Эскейп, обладающих чрезвычайно высокой прочностью и уменьшенным количеством разрыхляющего вещества, времени нахождения препарата в желудке может оказаться недостаточно для образования коллоидного раствора с необходимыми характеристиками.

Заключение

Перечислим выявленные отклонения, потенциально влияющие на эффективность терапевтического действия лекарственной формы.

1. Рентгенофазовый анализ показал, что в оболочках таблеток Эскейп и Улькавис присутствуют нерастворимые и несмачивающиеся наполнители, такие как тальк (Эскейп, Улькавис) и стеариновая кислота (Эскейп). Их наличие может приводить к изменению времени распадаемости таблеток, что может снизить гастропротективные свойства препаратов.

2. Чрезвычайно высокое значение прочности таблеток Эскейп (208 Н), равно как и разбрасывание осколков таблеток Новобисмол и Улькавис, свидетельствуют об использовании больших усилий прессования, что может негативно влиять на время распадаемости таблеток. Изменение давления прессования происходит из-за существенных различий в способе приготовления или физико-химических свойствах таблетированной массы.

3. Избыточное выделение аммиака при разрушении таблеток Эскейп и Улькавис и растворение его в желудочном соке приводят к значительному изменению рН среды, что может способствовать снижению эффективности образования коллоидного раствора в приязвенной зоне и нарушению механизма действия препаратов.

4. Для таблеток Эскейп и Улькавис показано, что в каждой серии имеются таблетки, не распавшиеся в модели желудочного сока за 15 и 30 минут. Более того, от партии к партии количество нераспавшихся таблеток варьируется от 15 до 85%. Нераспавшиеся таблетки сохраняют форму исходной таблетки и имеют

достаточную прочность, что может снижать количество действующего вещества в желудке и влиять на эффективность терапевтического действия.

5. Только для пленочных оболочек таблеток Де-Нол и Улькавис характерна ячеистая пленочно-канальная структура, обеспечивающая высокую площадь контакта со средой растворения. Кроме того, для препарата Улькавис зафиксированы случаи нехарактерной внутренней структуры пленочного покрытия (плотная структура, с небольшим количеством не сообщающихся друг с другом ячеек), что объясняет столь различное поведение отдельных таблеток Улькавис в тесте «распадаемость».

6. Таблетки Новобисмол не распадаются в течение часа в модели желудочного сока. Это свидетельствует о желудочно-резистентном характере оболочки таблетки, изолирующей действующее вещество, что не позволяет препарату оказывать защитное действие на слизистую оболочку желудка.

7. Для таблеток препаратов Де-Нол и Новобисмол с одинаковым типом и составом оболочки выявлены существенные различия в морфологии оболочек, что в случае препарата Новобисмол может быть следствием изменения состава либо неоптимального выбора/нарушения параметров процесса нанесения оболочки, приводящее к чрезмерному увеличению времени распадаемости.

8. Способность препаратов висмута в желудке образовывать стабильные коллоидные растворы является ключевой для эффективного цитопротективного эффекта. Новобисмол не образует коллоидного раствора. Образование коллоидного раствора без перемешивания для таблеток

Эскейп и Улькавис требует более часа. Электронно-микроскопическое исследование осадков показало, что для таблеток Эскейп и Улькавис характерны большие размеры частиц в осадках.

Все вышеописанные эффекты могут приводить к неравномерному распределению действующего вещества и снижать вероятность доставки необходимого количества действующего вещества к эрозивно-язвенным зонам в желудке и, как следствие, снижать эффективность гастропротективного и антихеликобактерного действия.

В результате проведенных физико-химических и технологических экспериментов был вы-

явлен ряд существенных отличий (табл. 6), способных отражаться на клинической эффективности лекарственных препаратов. Для экспериментальной проверки значимости выявленных отклонений и факторов необходимы дальнейшие сравнительные исследования в моделях язв желудка *in vivo*. В частности, в моделях язв желудка *in vivo* на лабораторных животных необходимо проверить следующие гипотезы:

■ таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис значительно отличаются по растворимости в желудке и способности образовывать защитную пленку, ассоциированную с язвенными дефектами;

■ таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис отличаются по терапевтической эффективности, что приводит к различной скорости заживления язвенных дефектов и продолжительности терапии. Это является важным показателем безопасности и эффективности для препаратов на основе тяжелых металлов.

Авторы выражают благодарность к.ф.-м.н. А.С. Юношеву (ИГиЛ СО РАН), к.б.н. А.А. Огиенко (ИЦиГ СО РАН), А.А. Красникову (ЦСБС СО РАН), д.х.н. А.Ю. Манакову (ИНХ СО РАН), к.х.н. Т.Ю. Подлипской (ИНХ СО РАН) за помощь в проведении исследований. ■

Список литературы

1. www.gastroscan.ru/literature/authors/7829.
2. Marshall B.J. *Helicobacter* connections. Nobel Lecture, December 8, 2005 // www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-lecture.pdf
3. Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B. et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – №4. CD 003840.
4. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – №2. – P. 493–496.
5. Briand G.G., Burford N. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance // *Chem. Rev.* – 1999. – Vol. 99. – №9. – P. 2601–2657.
6. Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy // *Ther. Adv. Gastr.* – 2012. – Vol. 5. – №2. – P. 103–109.
7. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Русский медицинский журнал.* – 2001. – Т. 3. – №1. – С. 10–15.
8. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.М. *Химия висмутовых соединений и материалов.* Новосибирск: СО РАН, 2001.
9. Wagstaff A.J., Benfield P., Monk J.P. Colloidal bismuth sub-citrate – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic-ulcer disease // *Drugs.* – 1988. – Vol. 36. – №2. – P. 132–157.
10. Lee S.P. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate; diffusion barrier to hydrochloric acid // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 17. – №80. – P. 17–21.
11. Williams D.R. Analytical and computer simulation studies of a colloidal bismuth citrate system used as an ulcer treatment // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1977. – Vol. 39. – №4. – P. 711–714.
12. Hollanders D., Morrissey S.M., Mehta J. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrate bismuthate (De-Nol) // *Br. J. Clin. Pract.* – 1983. – Vol. 37. – №3. – P. 112–114.
13. Konturek S.J., Bilski J., Kwicien N. et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut.* – 1987. – Vol. 28. – №12. – P. 1557–1563.
14. Crampton J.R., Gibbons L.C., Rees W.D. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 21. – №125. – P. 113–118.
15. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. I. Interaction with sulfhydryls // *Pharmacology.* – 1993. – Vol. 47. – №2. – P. 135–140.
16. Wagner S., Beil W., Mai U.E. et al. Interaction between *Helicobacter pylori* and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs // *Pharmacology.* – 1994. – Vol. 49. – №4. – P. 226–237.
17. 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. – Vol. 43. – №5. – P. 659–666.
18. Ge R.G., Sun H.Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs // *Acc. Chem. Res.* – 2007. – Vol. 40. – №4. – P. 267–274.
19. Ge R.G., 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. – №6. – P. 831–842.

20. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта // Клиническая фармакология. – 2015. – №10. – С. 67–73.
21. Однородность массы дозированных лекарственных форм (ОФС 42–0130–09). XII Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Ч. 2. – М., 2010.
22. Прочность таблеток на раздавливание (ОФС 42–0132–09). XII Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Ч. 2. – М., 2010.
23. Руководство по инструментальным методам исследования при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, М.И. Харченко, А.Б. Белова, И.Е. Шохина, Е.А. Дориной. – М.: Перо, 2014.
24. Распадаемость таблеток и капсул (ОФС 42–0134–09). Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Ч. 2. – М., 2010.
25. Ковалева Е.Л., Багирова В.Л. Гармонизация подходов к оценке распадаемости таблеток и капсул // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – №41 (4). – С. 52–54.
26. X-ray Diffraction, General Chapter (941), USP 24/NF 19. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD. – 2000. – P. 2005–2007.
27. Brittain H.G., Harry G.B. X-ray diffraction of pharmaceutical materials // Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Academic Press. – 2003. – Vol. 30. – P. 271–319.
28. US Pharmacopeia, USP31-NF26 (official 12/1/08-4/30/09) general chapter <1181>, Scanning Electron Microscopy.
29. Neilly J.P., Vogt A.D. Pharmaceutical compliance applications of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy // J. GXP Compliance. – 2009. – Vol. 13. – №3. – P. 38–49.
30. Bootz A., Vogel V., Schubert D., Kreuter J. Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2004. – Vol. 57. – №2. – P. 369–375.
31. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. – Т. 1. – М.: БИНОМ, 2012.
32. Брандон Д., Каплан У. Микроструктура материалов. Методы исследования и контроля. – М.: Техносфера, 2006.
33. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25. – №5. – P. 999–1022.
34. Бернштейн Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов. – М.: Наука, 2007.
35. Hancock B.C., Parks M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? // Pharm. Res. – 2000. – Vol. 17. – №4. – P. 397–404.
36. Craig D.Q.M., Royall P.G., Kett V.L., Hopton M.L. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems // Int. J. Pharm. – 1999. – Vol. 179. – №2. – P. 179–207.
37. Levy G., Guntow R.H. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. III. Tablet lubricants // J. Pharm. Sci. – 1963. – Vol. 52. – №12. – P. 1139–1144.
38. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – 2010.
39. Swidwinska-Gajewska A.M., Czerczak S. Titanium dioxide nanoparticles – biological effects // Med. Pr. – 2014. – Vol. 65. – №5. – P. 651–663.
40. Iavicoli I., Leso V., Bergamaschi A. Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: a review of in vivo studies // Eur. Rev. Med. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 15. – №5. – P. 481–508.
41. Garekani H.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Rajabi-Siahboomi A.R. Highly compressible paracetamol – II. Compression properties // Int. J. Pharm. – 2000. – Vol. 208. – №1–2. – P. 101–110.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология», №2 (34), 2016 г., стр. 2–15.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Де-Нол®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 120 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – висмута трикалия дицитрат 304,6 мг, в пересчете на висмута оксид Bi_2O_3 120 мг
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, повидон К30, калия полиакрилат, макрогол 6000, магния стеарат
состав оболочки: опадри ОУ-S-7366 (гипромеллоза 5 мПа с, макрогол 6000)

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой кремово-белого цвета, с надписью «gbr 152», выдавленной на одной стороне, и графическим рисунком в виде квадрата с прерывистыми сторонами и закругленными углами, выдавленным на другой, без запаха или с легким запахом аммиака.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса (GORD). Висмута трикалия дицитрат. Код АТХ А02ВХ05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. Де-Нол® является поверхностно-активным агентом, ничтожно малые количества висмута, производные субцитрата висмута, абсорбируются в ходе лечения (менее 0,2% дозы).
Распределение

Висмут главным образом откладывается в почках, остальные органы также содержат следы висмута.

Биотрансформация. Де-Нол® откладывается в желудке в нерастворимые комплексные соединения висмута, возможно в оксихлорид висмута и цитрат висмута.

Выделение. Основная часть висмута, принимаемого внутрь, выводится с калом. Клиренс мочи при небольшом количестве абсорбированного висмута составляет приблизительно 50 мл/мин. Однако, большая часть абсорбированного висмута выводится в период полураспада, составляющий 5–11 дней.

Фармакодинамика

Де-Нол® – противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Обладает также противовоспалительным и вяжущим действием. В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуются хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивая синтез простагландинов Е, образование

слизи и секрецию гидрокарбоната, стимулирует активность цитопротекторных механизмов, повышает устойчивость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к воздействию пепсина, соляной кислоты, ферментов и солей желчных кислот. Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Снижает активность пепсина и пепсиногена.

Показания к применению

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Helicobacter pylori*

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым Де-Нол® назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки за 30 минут до приема пищи и на ночь или по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи. Максимальная разовая доза 240 мг, максимальная суточная 480 мг.

Таблетки следует принимать за 30 мин. до еды и запивать небольшим количеством воды.

Продолжительность курса лечения 4–8 недель. В течение следующих 8-ми недель не следует применять препараты, содержащие висмут. Для эрадикации *Helicobacter pylori* целесообразно применение Де-Нола® в комбинации с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингибиторами протонной помпы, так называемая квадротерапия.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута, однако его можно легко отличить от мелены
- Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- тошнота, рвота, запор, диарея
- аллергические реакции: умеренные аллергические кожные реакции

Очень редко ($< 1/10000$), неизвестно

- анафилактические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- тяжелое нарушение функции почек
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

В течение получаса после приема Де-Нола® не рекомендуется применение внутрь других лекарственных средств, а также прием пищи и жидкости, в частности, антацидов, молока, фруктов и фруктовых соков. Это связано с тем, что они при одновременном приеме внутрь могут оказывать влияние на эффективность Де-Нола®. Де-Нол® уменьшает всасывание тетрациклина.

Особые указания

Длительный прием соединений висмута в высоких дозах не рекомендуется, поскольку были случаи развития обратимой энцефалопатии.

Риск развития обратимой энцефалопатии, яв-

ляется минимальным, при условии применения препарата Де-Нол® в рекомендованных дозах. Не рекомендуется применять препарат в комбинации с другими висмутсодержащими лекарственными средствами.

При применении Де-Нола® возможно окрашивание кала в темный цвет вследствие образования сульфида висмута. Иногда отмечается потемнение языка.

Не рекомендуется детям до 18 лет.

Не рекомендуется во время терапии прием алкоголя.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: диспепсия, сыпь, воспаление слизистой оболочки рта, характерное потемнение в виде голубых линий на деснах, нарушение функции почек.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием активированного угля, солевых слабительных средств. Показан контроль функции почек, концентрации висмута в крови и моче. В дальнейшем проводят симптоматическую терапию. При нарушении функции почек, сопровождающихся высоким уровнем висмута в плазме крови, можно ввести комплексобразователи – димеркаптоянтарную и димеркаптопропан-сульфоновую кислоты. При тяжелой почечной недостаточности показан гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой ламинированной.

По 7 или 14 упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

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

Срок хранения

4 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Наименование и страна

организации-производителя

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна

организации-упаковщика

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Диабетический гастропарез



В.М. Махов, Г.А. Мельниченко, И.Ю. Буденная,
В.Т. Володина, И.В. Глинкина, А.В. Зилов
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Моторно–эвакуаторная функция (МЭФ) желудка – важнейшая составляющая пищеварительного процесса. Нарушения МЭФ определяют клинические проявления, прогноз и лечебную тактику при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), функциональной диспепсии. Нарушения МЭФ желудка сопровождаются многими заболеваниями системы пищеварения, метаболическими расстройствами, эндокринными, психическими болезнями, побочными эффектами ряда лекарств.

Термин «диабетический гастропарез» (ДГ) употребляют как синоним нарушения МЭФ желудка при сахарном диабете (СД). Это понятие – «gastroparesis diabetorum» – ввел Kassandra в 1958 г. [1]. Voas в 1925 г. впервые описал клинику снижения МЭФ желудка при СД [2]. Ferroir в 1937 г. представил рентгенологическую картину нарушения МЭФ [3]. ДГ рассматривают как разной степени выраженности замедление поступления содержимого из желудка в ДПК при отсутствии механического препятствия [4]. При этом второе значение термина «гастропарез» – это тяжёлая форма нарушения МЭФ желудка, отсутствие перистальтики и эвакуации.

В комплекс нарушений МЭФ входят и изменение резервуарной, перемешивающей, измельчающей пищу функции желудка, но наибольшее значение имеет замедление (урежение) эвакуации. Основными составляющими элементами этой дисфункции являются нарушения перистальтики, аккомодации и антрально-дуоденальной координации.

При рассогласованности компонентов МЭФ возникают разнообразные ощущения: при расстройстве аккомодации – раннее насыщение, при нарушении антрально-дуоденальной координации – тяжесть в эпигастрии и ощущение переполнения, при нарушении перистальтики – тошнота и рвота.

В качестве основной причины ДГ рассматривают диабетическую автономную (вегетативную) neuropathic (ДАН) [5–8]. В 1945 г. Rundles при проведении рентгенографии впервые отметил связь диабетической периферической полинейропатии и замедленной эвакуации взвеси сульфата бария из желудка [9].

Неоднозначным остается и вопрос о корреляции между собой различных форм ДАН: так, было показано, что при наличии у пациента кардиальной формы ДАН целесообразно проводить скрининг нарушения МЭФ желудка [10, 11], другие авторы такую связь не выявили [12, 13].

Известно, что хроническая гипергликемия играет основную роль в развитии большинства поздних осложнений СД. Однако вклад декомпенсации углеводного обмена в нарушение МЭФ желудка при СД не столь однозначен. В ряде исследований уровень HbA_{1c} был назван фактором риска нарушения МЭФ желудка [12, 14], тогда как другие исследования не выявили эту связь [10, 13, 15]. Ряд исследователей отметил, что длительность течения СД не влияет на МЭФ желудка [11–13, 15].

Замедление МЭФ у больных СД может приводить к ухудшению показателей углеводного обмена, что проявляется эпизодами гипо- и гипергликемии. Гипогликемия в пост-

прандиальном периоде вызвана замедлением поступления углеводов в тонкую кишку. В постабсорбтивном периоде рассогласование всасывания и эффекта инсулина приводит к гипергликемии. Скачки уровня гликемии потенцируют развитие поздних осложнений СД, и они плохо переносятся пациентами. Медленная эвакуация также негативно влияет на эффективность принимаемых пероральных лекарств и осложняет послеоперационный период. Можно считать, что симптомы нарушения МЭФ серьёзно ухудшают качество жизни. Убедительных исследований влияния ДГ на продолжительность жизни больных СД нет. Можно отметить только статью, где сообщается, что наличие ДГ не влияет на этот показатель [16].

Распространенность нарушения МЭФ желудка при СД составляет 25–65% [12, 13, 15]. Такие расхождения можно объяснить разнородностью контингента обследованных и использованием различных по информативности методов диагностики. На скорость эвакуации также влияют уровень гликемии во время исследования [17, 18] и прием многих лекарственных препаратов.

В клинической практике ДГ нередко своевременно не диагностируют. В значительной мере это связано с отсутствием клинических критериев и сложностью объективной диагностики. В перечень



симптомов, наблюдаемых при ДГ, включают: снижение аппетита, ощущение тяжести после еды, раннее чувство насыщения, тошноту, рвоту, ощущение вздутия живота, изжогу, отрыжку, боль и дискомфорт в эпигастральной области, чередование периодов гипо- и гипергликемии, снижение массы тела.

Вместе с тем следует отметить, что патогномичных симптомов нарушения МЭФ мало. Nowak et al. продемонстрировали, что пациенты с СД и нарушением МЭФ желудка с большей вероятностью будут испытывать чувство раннего насыщения, тошноту и рвоту [19]. В ходе исследования, проведенного К. Jones et al., было показано, что единственным симптомом, который коррелирует с нарушением МЭФ желудка, является вздутие живота [13]. У части пациентов с нарушением МЭФ желудка имеются сопутствующие признаки кишечной дисфункции, проявляющиеся запором и/или диареей. В тяжелых случаях – при гастропарезе отмечаются постоянная рвота, электролитные расстройства и потеря веса.

Обращает на себя внимание то, что часть симптомов, вероятнее всего, обусловлена гастроэзофагальным рефлюксом. Для ГЭРБ при СД имеется много предпосылок [20–25]. Главной считают недостаточность нижнего пищеводного сфинктера как следствие ДАН. Известно, что замедленная эвакуация сама является значимым фактором развития ГЭРБ.

Развитие ЯБ желудка и ДПК влияет на эвакуацию. Нередко ЯБ при СД протекает без типичных болей [26]. Показано, что у 28% пациентов при сочетании ЯБ и СД отмечены «немые» язвы [27]. Отмечено, что при сочетании ЯБ и СД в 20–30% случаев наблюдают ДГ [28].

Весьма непрым остается вопрос о необходимости проведения эрадикации *Helicobacter (H.) pylori* при выявлении его колонизации. Наличие язвы, подтвержденной морфологически или при исследовании в крови пепсиногена I, II и гастрин-17, хронического атрофического гастрита, необходимость

длительного приема ингибиторов протонной помпы при сосуществовании ГЭРБ и СД, приём нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антикоагулянтов, несомненно, требуют эрадикации *H. pylori*. Колонизация слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией у больных СД не отличается от встречаемой в популяции [29, 30].

Диагностический поиск у больных СД при выявлении диспептических жалоб соответствует действиям при необследованной диспепсии. В первую очередь исключают опухоли и язву желудка, а также ДПК, НПВП-гастропатию, механическую причину, портальную гипертензию. Инструментальная диагностика ДГ позволяет определить генезис симптомов и выявить ДГ при отсутствии жалоб. Естественно, что эти исследования проводят после исключения органической патологии.

Сцинтиграфия желудка с технецием является «золотым стандартом» диагностики нарушения МЭФ желудка. В 2000 г. был утвержден стандартизированный метод: при проведении сцинтиграфии пациент употребляет маркированную технецием пищу, в дальнейшем проводится измерение ее эвакуации из желудка каждые 15 мин. в течение 4 ч. Прием препаратов, влияющих на МЭФ желудка, должен быть прекращен за 48–72 ч. до исследования. Задержка более 60% пищи в желудке через 2 ч. и более, 10% через 4 ч. после приема пищи является диагностическим критерием нарушения МЭФ. Чувствительность метода составляет 93%, специфичность – 62% [31].

Дыхательный тест с использованием ^{13}C -октановой (каприловой) кислоты, меченной стабильным изотопом углерода или ^{13}C -октаноата натрия, – альтернативный метод диагностики скорости эвакуации пищи из желудка. В основе этого метода лежит анализ данных об изменении изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом воздухе после приема препаратов, меченных изотопом ^{13}C [32]. Использование в тесте стабильных

изотопов и малых доз диагностических препаратов делает его безопасным. Перед началом теста пациент делает выдох в пробирку для сбора образцов выдыхаемого воздуха: этот образец будет использован для последующего сравнения. Затем пациент принимает стандартный завтрак, смешанный с ^{13}C -октановой (каприловой) кислотой (или ^{13}C -октаноатом натрия), после чего каждые 15 мин. в течение 4 ч. делает выдохи в пробирки. Октановая кислота не разлагается в кислой среде желудка, при поступлении в тонкий кишечник быстро всасывается, а затем подвергается расщеплению и окислению в печени. В результате образуется ^{13}C -бикарбонат, который приводит к увеличению доли ^{13}C в выдыхаемом углекислом газе. Анализ изотопного соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом углекислом газе проводится с помощью специализированного масс-спектрометра. Информативность дыхательного теста коррелирует со сцинтиграфией [32]. Чувствительность метода составляет 86%, специфичность – 80% [31]. Преимуществами дыхательного теста являются простота выполнения и безопасность: отсутствие радиационного воздействия позволяет применять его даже у беременных и детей.

УЗИ желудка позволяет косвенно определить эвакуацию жидкости из желудка, последовательно оценивая остаточный объем его содержимого в течение 4 ч. после приема пищи [33].

Рентгенологическое исследование с сульфатом бария для оценки МЭФ желудка используют только в нашей стране, т.к. оно является наиболее доступным методом диагностики в связи с относительно небольшой стоимостью и возможностью проведения практически в любом лечебном учреждении. Недостатки метода: во-первых, возможность выявления только поздней стадии нарушения МЭФ – гастропареза; во-вторых, значительная лучевая нагрузка, которой подвергается пациент во время исследования. Так, принятый сульфат бария в просвете желудка у пациентов, страда-

ющих одновременно ЯБ и СД, обнаруживают спустя 20–24 ч. [28].

Мы провели исследование МЭФ желудка с помощью дыхательного теста у 84 больных СД 1-го типа. Женщин было 50 (59,5%), мужчин – 34 (40,5%), возраст – 38 (29, 47) лет, длительность течения СД – 22,5 (16, 30,8) года. Все пациенты имели ДАН.

По данным изотопного дыхательного теста нарушение МЭФ желудка ($T_{1/2} > 75$ мин.) определено у 38 из 84 (45,2%) обследованных (средняя $T_{1/2} = 102,6 \pm 31,1$ мин.). Умеренное замедление эвакуации пищи из желудка в ДПК (75 мин. $< T_{1/2} < 120$ мин.) выявлено у 30 (35,7%) пациентов (средняя $T_{1/2} = 90,6 \pm 11,4$ мин.), выраженное ($T_{1/2} > 120$ мин.) – у 8 (9,5%) пациентов (средняя $T_{1/2} = 147,7 \pm 40,2$ мин.). Эвакуация менее 75 мин. (средняя $T_{1/2} = 52,5 \pm 10,2$ мин.) отмечена у 46 из 84 больных.

Нами проведен анализ гастроинтестинальных жалоб в зависимости от состояния МЭФ желудка (табл. 1).

При анализе встречаемости симптомов установлено, что в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка статистически значимо преобладают симптомы желудочной диспепсии: ощущение жжения в эпигастриальной области (39,5% против 19,6%, $\chi^2 = 4,041$, $p=0,044$),

тошнота/рвота (68,4% против 37,0%, $\chi^2 = 0,108$, $p=0,004$), отрыжка (86,8% против 56,5%, $\chi^2 = 0,108$, $p=0,002$).

При включении в многофакторный анализ всех возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД мы не установили статистически значимых различий в возрасте, поле, длительности течения СД, распространенности поздних осложнений СД, показателях углеводного обмена между группами пациентов с нарушением МЭФ желудка и нормальной МЭФ желудка. Были выявлены 3 маркера нарушения МЭФ желудка: тошнота/рвота – отношение шансов 2,8 (1,0; 7,6; 95% ДИ) и отрыжка – отношение шансов 3,8 (1,1; 12,8; 95% ДИ). Можно отметить сочетанность проявлений желудочной, пищеводной и кишечной дисфункций при СД. Это может быть следствием единого этиопатогенетического фактора – ДАН.

Ассоциация проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и постпрандиальной диспепсии, видимо, связана с нарушением МЭФ желудка – ДГ.

В нашем исследовании при оценке уровня гликированного гемоглобина не было отмечено статистически значимых различий между пациентами с нарушением МЭФ и без нарушения МЭФ желудка: ме-

диана 8,4 (6,4; 9,5) против 8,0 (7,3; 9,0) мин. ($p=0,216$). Уровень гликемии натощак по данным нашего исследования также не оказывает влияния на МЭФ желудка: медиана 9,2 (4,4; 11,8) у пациентов с нарушением МЭФ желудка против 8,2 (5,7; 10,6) мин. у пациентов с нормальной МЭФ желудка ($p=0,611$).

Лечение ДГ включает лечебное питание и медикаментозную терапию. Диета при ДГ предполагает исключение продуктов, требующих длительного механического воздействия в желудке (грубая сырая клетчатка, жилистое мясо, твёрдые копчёные колбасы), замедляющих эвакуацию (жиры); рекомендовано 5–6-разовое питание.

Основными препаратами, которые применяют в терапии нарушений МЭФ, являются прокинетики. Лекарства этой подгруппы, помимо нормализации перистальтики желудка, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. В арсенал врачей входят неселективные блокаторы допаминовых рецепторов 2-го типа (метоклопрамид), селективные 1-го поколения (домперидон) и прокинетик с комбинированным механизмом действия (итоприд).

Метоклопрамид – агонист 5-НТ4-рецепторов, антагонист допаминовых D_2 -рецепторов и прямой стимулятор гладкомышечных

Таблица 1. Гастроинтестинальные симптомы при нормальной и нарушенной МЭФ желудка

Гастроинтестинальные симптомы	Пациенты с нарушением МЭФ желудка, $n_1=38$	Пациенты с нормальной МЭФ желудка, $n_2=46$	p
Пищеводные симптомы			
Изжога	22	20	0,188
Регургитация	6	4	0,318
Симптомы желудочной диспепсии			
Ощущение тяжести после еды	29	27	0,088
Ощущение быстрого насыщения	19	23	1,000
Боль в эпигастрии	17	17	0,470
Жжение в эпигастрии	15	9	0,044
Тошнота/рвота	26	17	0,004
Отрыжка	33	26	0,002
Вздутие живота	31	29	0,367
Симптом кишечной диспепсии			
Диарея или обстипация	30	29	0,113

Итомед®

итопринд

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

Итопринд

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 поливинилловый, 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. Итопринд. 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. Итопринд 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.

Итопринд метаболизируется в печени под действием флавинозависимой монооксигеназы 3 (FMO3). Количество и эффективность изоферментов флавинозависимой 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*, итопринд не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на CYP2C19 и CYP2E1.

Терапия итопридом не влияет на CYP или активность уридиндифосфатилглукоронилтрансферазы.

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 допаминными D2-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Итопринд 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. Итопринд оказывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином.

Итоприда гидрохлорид не влияет на концентрацию гастрина 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. Итопринд 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. итопринд метаболизируется под действием флавинозависимой монооксигеназы (FMO), а не изоферментов системы цитохрома P450. При одновременном применении препарата Итомед® с варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, тиклопидином гидрохлоридом, нифедипином и никардипином гидрохлоридом изменений связывания с белками не наблюдалось. Итопринд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Противозачаточные средства, такие как циметидин, ранитидин, тепренон и цетраксат, не влияют на прокинетическое действие итоприда. Антихолинергические средства могут ослабить эффект Итомед®.

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. Данные о длительном применении препарата не имеются. 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 Лапг 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. Итопринд 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/поливинилдихлоридной 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:

ООО «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.

клеток стенки желудка [34]. Препарат усиливает моторику желудка, улучшает антродуоденальную координацию, а также обладает независимым противорвотным действием за счет блокирования допаминовых рецепторов триггерной зоны центра рвоты [35]. Эффективность применения метоклопрамида при нарушении МЭФ желудка доказана в ряде исследований [34]. Однако у 30% пациентов на фоне терапии метоклопрамидом развиваются серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, сонливость, депрессия, гиперпролактинемия. Это вызвано его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что ограничивает его широкое применение [34].

Комитет по контролю лекарственных средств Европейского агентства по лекарственным средствам рекомендует не применять метоклопрамид для коррекции каких-либо нарушений моторики и назначать его только онкологическим больным с тяжелой рвотой при химиотерапии курсом не более 5 дней и не более 30 мг/сут. [36].

Домперидон – высокоселективный антагонист периферических допаминовых D_2 -рецепторов, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат повышает давление нижнего пищеводного сфинктера, активизирует перистальтику пищевода и антрального отдела желудка [34]. Обладает противорвотным эффектом за счет

подавления активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудка вне пределов гематоэнцефалического барьера.

Препарат не одобрен управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (Food and Drug Administration, FDA) из-за сообщений о повышенном риске внезапной смерти при его применении [37].

Итоприд – прокинетики с комбинированным механизмом действия. Итоприд усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает противорвотный эффект за счет взаимодействия с D_2 -допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны, находящимися на дне четвертого желудка вне пределов гематоэнцефалического барьера [33, 34]. Препарат обладает двойным механизмом прокинетики действия (блокирование D_2 -рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы). При приеме итоприда не выявлено серьезных побочных эффектов, характерных для других прокинетики [33], в частности, нет удлинения QT интервала [38]. Препарат обладает способностью минимально проникать через гематоэнцефалический барьер. Метаболизм итоприда позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450 [35].

В клинических исследованиях доказана эффективность применения итоприда в гастроэнтерологической практике и при лечении ДГ. В исследование Noritake et al. были включены 12 пациентов с СД 2-го типа с диабетической периферической полинейропатией, нарушением МЭФ желудка и отсутствием органических заболеваний желудка по данным эзофагогастродуоденоскопии [38, 39]. В течение двух недель пациенты получали итоприд в дозе 150 мг/сут. Было установлено, что терапия итопридом приводит к увеличению числа рентгеноконтрастных меток, выделяемых из желудка. Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном Basque et al. [40]. Следует отметить, что Stevens et al., также изучавшие влияние итоприда на МЭФ желудка у пациентов с длительным анамнезом СД, отметили только незначительное ускорение эвакуации пищи из желудка на фоне 7-дневной терапии итопридом по сравнению с плацебо [41]. Не было отмечено различия влияния итоприда и плацебо на клинические симптомы. Позитивный опыт лечения итопридом в гастроэнтерологической практике позволяет рекомендовать препарат при ДГ.

Своевременная диагностика и терапия нарушения МЭФ желудка позволят уменьшить выраженность симптомов гиперинсулинемии, улучшить компенсацию углеводного обмена и тем самым снизить риск развития и прогрессирования поздних осложнений СД и повысить качество жизни пациентов. ■

Список литературы

1. Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (Gastroparesis Diabeticorum) // Ann Int Med. – 1958. – Vol. 48. – P. 797–812.
2. Boas I. Diseases of the Stomach // Ninth Edition. Leipzig, Georg Thieme. – 1925. – P. 200.
3. Ferroir J. The diabetic stomach // Thesis in medicine. Paris. – 1937.
4. Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 25–37. Review.
5. Погромов А.П., Батурова В.Ю. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения // Фарматека. – 2011. – №5 (218). – С. 42–45.
6. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. – М., 2009.
7. Jones K.L., Russo A., Stevens J.E. et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (7). – P. 1264–1269.
8. Moldovan C., Dumitrascu D.L., Demian L. et al. Gastroparesis in diabetes mellitus: an ultra-sonographic study // Rom J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 14 (1). – P. 19–22.
9. Rundles R.W. Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases // Medicine. – 1945. – Vol. 24. – P. 111–160.
10. Kojkar M.C., Kayahan I.K., Bavbek N. Diabetic Gastroparesis in Association with Autonomic Neuropathy and Microvasculopathy // Acta Med. Okayama. – 2002. – Vol. 56. – №5. – P. 237–243.



DR. BARES AWARD

Idea

Руководство фармацевтической компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.» объявляет в 2017 году Международный конкурс в категории «ИДЕЯ».

Категория «ИДЕЯ» призвана стимулировать инновационные начинания, которые могут привести к разработке новых более действенных и безопасных способов лечения пациентов.

«Идея» означает любое предложение, которое на основании теоретических предположений, доклинических или клинических исследований, индивидуальных наблюдений или опыта использования «off-label» приводит к новому применению существующих препаратов.

Десять лучших идей получают призы на общую сумму

47 500 ЕВРО

Заявление на участие в категории «ИДЕЯ» пришлите на английском или русском языках посредством онлайн-формы не позднее 15.04.2018.

Перед регистрацией, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с правилами участия в Конкурсе. Правила Конкурса и форма заявления доступны на сайте компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», www.promedcs.com

11. Merio R., Festa A., Bergmann H. et al. Slow gastric emptying in type 1 diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose and glycemic control // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P. 419–423.
12. De Block C.E., De Leeuw I.H., Pelckmans P.A. et al. Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25 (5). – P. 912–927.
13. Jones K.L., Russo A., Stevens J.E. et al. Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 1264–1269.
14. Cucchiara S., Franzese A., Salvia G. et al. Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 438–443.
15. Punkkinen J., Frkkila M., Mtzke S. et al. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy // *Diabet. Med.* – 2008. – Vol. 25. – P. 570–577.
16. Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L. et al. Natural History of Diabetic Gastroparesis // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22. – P. 503–507.
17. Russo A., Stevens J.E., Chen R. et al. Insulin-induced hypoglycaemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in longstanding type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 448–4495.
18. Samsom M., Akkermans L.M., Jebbink R.J. et al. Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycemia induced delayed gastric emptying in type 1 diabetes mellitus // *Gut*. – 1997. – Vol. 40. – P. 641–646.
19. Nowak T.V., Johnson C.P., Kalbfleisch J.H. et al. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus // *Gut*. – 1995. – Vol. 37. – P. 23–29.
20. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // *Consilium Medicum*. – 2007. – №2.
21. Басиева З.К., Басиева О.О., Шавлохова Э.А., Кехоева А.Ю., Кусова А.Б. Диагностика рефлюкс-эзофагита с использованием 24-часовой рН-метрии пищевода у больных ГЭРБ пищевода с сахарным диабетом // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – №6.
22. Федорченко Ю.Л. ГЭРБ при сахарном диабете и при его сочетании с язвенной болезнью // *Pacific Medical Journal*. – 2005. – №1. – С. 20–23.
23. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Витько Л.Г., Маренин С.Н. Сахарный диабет и патология пищевода // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – №6. – С. 22–25. – 2009.
24. Федорченко Ю.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при сахарном диабете // *Новости медицины и фармации*. – 2012. – №407 (Гастроэнтерология). – С. 13.
25. Корнеева Н.В., Федорченко Ю.Л., Богатков С.Д. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 26. – №3. – Вып. 1. – С. 57–61.
26. Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2003. – №5. – С. 17–24.
27. Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* – 2002. – №2. – С. 82–88.
28. Кулешов Е.В., Кулешов С.Е. Сахарный диабет и хирургические заболевания. – М., 1996. – 216 с.
29. De Luis D.A., Cordero J.M., Caballero C. et al. Effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in Type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 52 (1). – P. 1.
30. Gentile S., Turco S., Oliviero B. et al. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with Type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1998. – Vol. 42 (1). – P. 41.
31. Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 25–37. Review.
32. Лейтес Ю.Г., Невмержицкий В.И., Клефторгова И.И. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа // *Сахарный диабет*. – 2007. – №2. – С. 25–32.
33. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. – М., 2008.
34. Hasler W.L. Gastroparesis – current concepts and considerations // *Medscape J. Med.* – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 16. Review.
35. Шептулин А.А. Нарушение двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 9. – №7. – С. 9–13.
36. Лазебник Л.Б. Коррекции моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения прокинетики // *Медицинский вестник*. – 2014. – №7 (656). – С. 13.
37. Strauss S.M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S. et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2007–2012.
38. Seema Gupta, Vinod Kapoor et al. Effect of itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers // *JK-Practitioner*. – 2005. – Vol. 12. – N.4.
39. Noritake M. et al. Effect of itopride hydrochlorid on diabetic gastroparesis // *Kiso to Rinsho*. – 1997. – Vol. 31 (8). – P. 2785–2791.
40. Basque J.-R., Noritake M., Mizogami H. et al. Efficacy of itopride hydrochlorid on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 969.
41. Stevens J.E., Russo A., Maddox A.F. et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus // *Neurogastroenterol Motil.* – 2008. – Vol. 2 (5). – P. 456–463.

Впервые опубликовано в «РМЖ», №15, 2014 г., стр. 1133-1136.

Клинический случай болезни Крона: сложный путь к диагнозу



М.И. Скалинская¹, М.Ф. Осипенко¹, А.П. Надеев¹, Ю.А. Кулыгина¹, И.С. Беккер²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

² Клиника НИИ физиологии СО РАН, г. Новосибирск

Приведенная клиническая ситуация – это случай болезни Крона у мужчины, верифицированный спустя 30 лет от дебюта заболевания, демонстрирующий сложности диагностического поиска даже при классическом варианте течения болезни, необходимость тщательного сбора анамнеза и проведения дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: болезнь Крона, диагностика, обоснование диагноза, стандарты терапии.

M.I. Skalinskaya¹, M.F. Osipenko¹, A.P. Nadeev¹, Y.A. Kuligina¹, I.S. Bekker²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

² State Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Clinical case of Crohn's disease: a difficult path to diagnosis

This article presents a case of Crohn's disease in a man who was veracity of 30 years from the onset of the disease. This case demonstrating complexity of diagnostic search, even with the classic version of the disease. And it demonstrates the need for a thorough medical history, differential diagnosis.

Keywords: Crohn's disease, diagnosis, study the diagnosis, treatment standards.

Введение

Болезнь Крона – хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при котором возможно наличие воспалительных повреждений в любом его отделе от ротовой полости до ануса. По данным литературы, распространенность этого заболевания в России составляет 201 случай на 100 тысяч взрослого населения. Средний возраст пациентов с болезнью Крона к моменту диагностирования – 20–30 лет, это молодой, трудоспособный возраст [1, 2, 3].

Наиболее частые симптомы болезни Крона – это абдоминальная боль, диарея, лихорадка, гастроинтестинальные кровотечения, потеря массы тела. Возможно появление и внекишечных проявлений, таких как периферическая полиартропатия, осевая артропатия, афтозный стоматит,

узловая эритема, гангренозная пиодермия и другие [2, 4].

Клиническое наблюдение

Пациент – 44-летний мужчина, житель Хакассии, который предъявляет жалобы на: диарею с эпизодами до 15 раз в сутки (в том числе и ночью), без примесей крови и слизи; периодические разлитые боли в животе, без связи с приемом пищи, или дефекацией; снижение массы тела (суммарно с момента появления выраженных симптомов на 18 кг, за последние 2 года на 6 кг); выраженную слабость, сухость кожи, умеренное выпадение волос; метеоризм; редко беспокоящие жжение и дискомфорт в области ануса.

Из анамнеза известно, что дебют клинических симптомов возник в 14 лет: пациент стал отмечать рецидивирующую диарею

до 3–6 раз в сутки, без примесей крови и слизи. Периодически отмечал «светлые» промежутки иногда при приеме симптоматических средств (сорбентов), и бифидопрепаратов. Пациент наблюдается амбулаторно с диагнозом «дисбактериоз». Обследований кишечника в этом возрасте не проводилось, лабораторный синдром воспаления не выявлялся.

В возрасте 24 лет (спустя 10 лет от первых симптомов), наряду с диареей, стал отмечать незначительное снижение массы тела. При обследовании выявлен лямблиоз, по поводу чего был проведен курс терапии метронидазолом. Сразу же после антибактериальной терапии синдром диареи прекратился вплоть до 30-летнего возраста, но пациент продолжал постепенно терять массу тела. В возрасте 30 лет (16 лет от начала первых симптомов)

пациент впервые отметил появление болевого синдрома. Болевой синдром носил интенсивный характер, с локализацией в эпигастрии и околопупочной области, в том числе и в ночное время. Абдоминальная боль сопровождалась возобновлением диарейного синдрома (без примесей) и выраженной слабостью. При обследовании диагностирована язвенная болезнь желудка, по поводу чего проводится курс терапии H_2 -блокаторами в сочетании с антацидами – с положительным эффектом в виде уменьшения боли и диареи. Схожий эпизод абдоминальной боли с рецидивом диареи отметил в возрасте 36 лет (22 года после появления первых симптомов). При обследовании был выявлен язвенный дефект в двенадцатиперстной кишке и выставлен диагноз язвенной болезни. Проводился курс терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), антацидами, препаратами висмута. После курса лечения и рубцевания язвенного дефекта сохранялся болевой синдром, диарея, слабость и прогрессировала потеря веса. Кроме того, пациент впервые отметил появление небольшого количества крови в стуле, в связи с чем проведено эндоскопическое исследование толстой кишки.

Результатом фиброколоноскопии (возраст пациента 36 лет) стало выявление во всех отделах толстой кишки, вплоть до слепой – эрозий диаметром 1–2 мм, кровоточивости и отека слизистой оболочки. При лабораторном исследовании – в этот же период времени впервые зафиксирован синдром лабораторного воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 34 мм/ч.; лейкоцитоз до 12×10^9 /л.

Сформулирован диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение толстой кишки, обострение. Назначена терапия Сульфасалазином в дозировке 3 грамма в сутки per os в течение 2 месяцев, на фоне которой пациент отметил значительное улучшение: купи-

рование диареи, абдоминальной боли, ректального кровотечения. Из жалоб сохранялись слабость, метеоризм, пациент продолжал худеть.

В течение 6 лет после окончания рекомендованного курса лечения сульфасалазином пациент отмечал нечастое рецидивирование диареи без крови и периодическое появление абдоминальной боли в околопупочной области и мезогастррии. Для купирования симптомов самостоятельно возобновлял прием сульфасалазина в дозе 1,5–3 грамма курсами по 1–3 месяца. При амбулаторном контроле общего анализа крови – всегда отмечались высокие значения СОЭ (23–45 мм/ч.).

В 42 года (28 лет от начала первых симптомов) отмечается резкое ухудшение состояния. Стул участился до 10 раз в сутки, вновь появилась примесь крови. Пациента беспокоят интенсивные боли в мезогастррии, эпигастрии, впервые появляется лихорадка до фебрильных значений. При проведении фиброколоноскопии выявляются эрозии во всех отделах толстой кишки, ранимость, кровоточивость слизистой.

Выставляется диагноз: «Язвенный колит, рецидив, тотальное поражение толстой кишки». Назначается терапия преднизолоном, сульфасалазином, цiproфлорксацином – с отчетливым клиническим эффектом: уменьшился болевой синдром, сократились эпизоды диареи до 3–4 раз в сутки без примеси крови. Но сохранялась субфебрильная лихорадка, выраженная слабость, пациент продолжал худеть.

При проведении контрольного эндоскопического исследования на фоне 3-месячной терапии кортикостероидами определяется полное заживление поврежденной слизистой оболочки толстой кишки. При этом визуализируется устье аппендикса в виде полусферовидного инфильтрата с яркой гиперемией. Высказано подозрение об остром аппендиците, в связи с чем выполняется

лапароскопическая аппендэктомия без гистологического исследования. Заключительный послеоперационный диагноз: «Острый аппендицит, флегмонозный, осложненный аппендикулярным инфильтратом». В послеоперационном периоде больному рекомендовано продолжить терапию сульфасалазином 2 грамма в сутки per os длительно.

На фоне выполняемых рекомендаций пациент отмечает рецидивы диареи, очень редко с примесью крови в небольшом количестве, эпизоды умеренных болей в животе. Подобные симптомы купирует увеличением дозы сульфасалазина до 3 грамм в сутки; периодически к лечению самостоятельно добавляет цiproфлорксацин, после чего самочувствие улучшается.

В сентябре 2012 года (43 года) – самостоятельно не смог справиться с эпизодом диареи без крови, сопровождавшимся абдоминальной болью. При обследовании в стационаре получены следующие результаты: фиброколоноскопия с осмотром до слепой кишки – слизистая оболочка кишки без патологии. Исключается диагноз глютенной энтеропатии на основании отрицательных результатов антител антиглиадиновых и к транслугтаминазе; отрицательные результаты повторных тестов на кишечные инфекции; выявление лабораторного синдрома воспаления (СОЭ 37 мм/ч.; лейкоцитоз до 13×10^9 , С-реактивный белок 7 г/л (норма <6 г/л)); синдром анемии легкой степени (гемоглобин 112 г/л), снижение показателя панкреатической эластазы в кале – 190 мкг/г (при норме >200 мкг/г).

На основании клинических данных (абдоминальная боль, диарейный синдром, мальабсорбция) данных эндоскопического исследования, умеренно выраженного воспалительного синдрома, а также сниженного значения панкреатической эластазы кала поставлен диагноз: «Хронический панкреатит, с

внешнесекреторной недостаточностью, обострение».

Пациенту рекомендован прием ИПП, ферментов, спазмолитиков, отменен сульфасалазин, прием которого пациент самостоятельно возобновил в связи с усилением диареи.

Таким образом, у пациента в течение 30 лет (с 14-летнего возраста): рецидивирующий синдром диареи с нарастанием частоты рецидивов и к моменту обращения – диарея практически постоянная; единичные эпизоды примеси крови в кале; эпизоды лихорадки; нарастание частоты эпизодов абдоминальной боли и их интенсивности. С 24-летнего возраста прогрессирует потеря массы тела и слабость. Позднее присоединились – сухость кожи, умеренное выпадение волос, анемия легкой степени, что можно расценить как проявление мальабсорбции. Отмечается усиление лабораторного синдрома воспаления.

Анамнез, динамика симптомов, а также диагнозы, сопровождающие больного с момента дебюта симптомов, представлены на рисунке 1.

Обоснование диагноза

Более всего сочетание выявленных клинических синдромов, а именно: синдрома хронической диареи (с минимальным количеством крови в стуле); синдрома абдоминальной боли (длительного); синдрома мальабсорбции; синдрома анемии легкой степени с сентября 2012 г.; лабораторного синдрома воспаления (СОЭ и СРБ выше нормы); наличия афтозных эрозий в ротовой полости; в анамнезе – эрозивные изменения слизистой толстой кишки; в анамнезе аппендэктомия по поводу острого аппендицита, осложненного аппендикулярным инфильтратом (2010 г.) – были схожи с воспалительным заболеванием кишечника, и более всего с болезнью Крона.

Обращаясь к международным и российским стандартам диагностики болезни Крона, мы видим, что «золотой» стандарт для диагностики болезни Крона отсутствует [2, 3, 4, 14] (рис. 2).

Симптомы болезни Крона являются гетерогенными, но обычно включают диарею длительностью более 6 недель, абдоминальную боль и потерю массы тела. Для

болезни Крона характерна прерывистость (сегментарность) поражения, с возможным вовлечением всех отделов ЖКТ [2, 14]. В момент обследования пациента в феврале 2013 года в нашей клинике выявлены: синдром анемии легкой степени тяжести (Эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 119 г/л; лабораторный синдром воспаления (лейкоциты – $11,1 \times 10^9/л$; СОЭ 42 мм/ч.; СРБ 22 г/л (3,5 N); небольшое снижение альбуминов (общий белок 65 г/л, альбумин 29%), железа сыворотки 8,9 мкмоль/л; значительное превышение референсных значений концентрации фекального кальпротектина – 1300 мкг/г (26 норм); отрицательные результаты исследований на кишечные инфекции, в том числе *Clostridium difficile* (токсины A, B), отрицательные тесты на туберкулез, в т.ч. диаскин-тест (тесты выполнены в соответствии с российскими и международными рекомендациями) [1, 2].

Итак, на момент обращения в нашу клинику в феврале 2013 года, пациенту 44 года, т.е. 30 лет с момента дебюта симптомов заболевания. Из анамнеза жизни: родил-

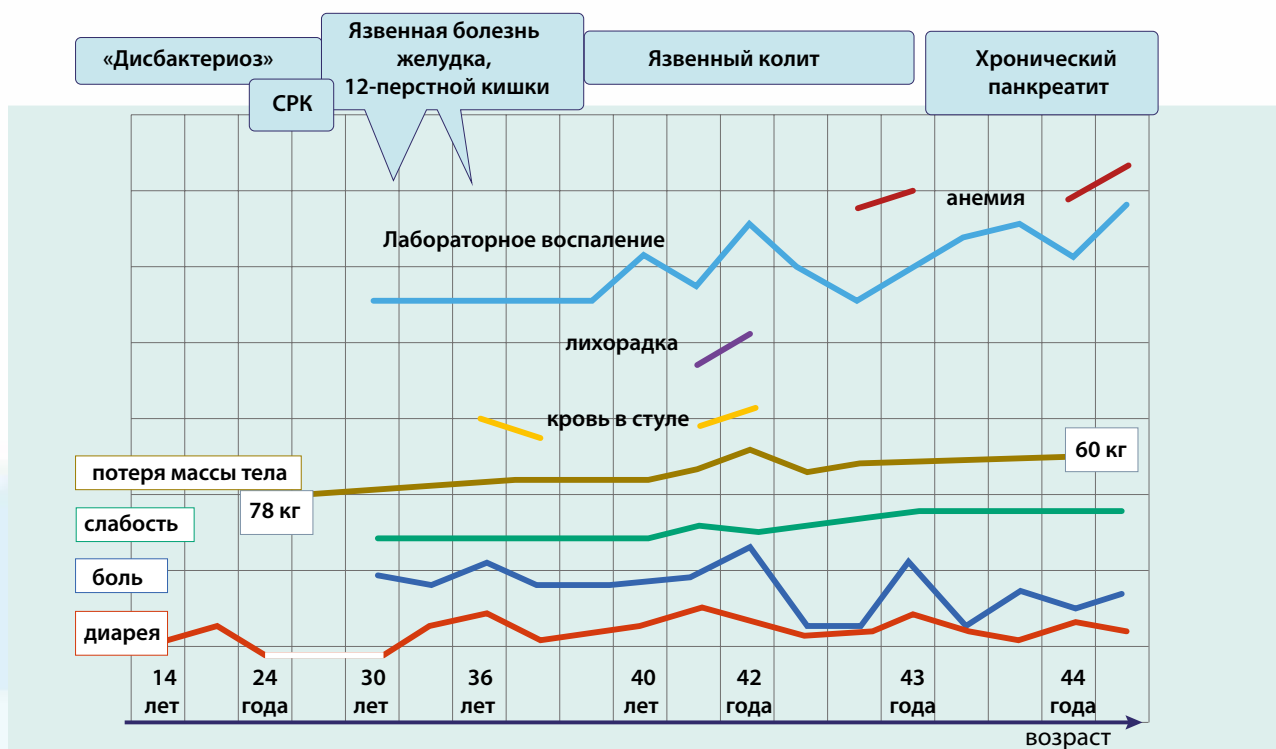


Рисунок 1. Anamnesis morbi: динамика симптомов с момента дебюта

ся и вырос в Абакане; туберкулез, венерические инфекции, вирусные гепатиты отсутствуют (ранее неоднократно обследован); травм, гемотрансфузий не было; алкоголь, наркотики не употребляет, не курит; в генеалогическом древе единичные случаи артериальной гипертензии.

При *общем осмотре*: правильного телосложение, нормостеник, индекс массы тела (ИМТ) 19,1 кг/м². Кожные покровы бледные, сухие, чистые. На слизистой ротовой полости – единичные афты без воспаления. Живот умеренно вздут, при поверхностной пальпации болезненный в правой подвздошной области, мезогастррии, околопупочной области. При глубокой пальпации определяются спазмированные и болезненные сигмовидная и слепая кишки. Периаанальная зона не изменена. Пальцевое исследование прямой кишки без особенностей.

При выполнении фиброколоноскопии: слизистая толстой кишки умеренно отечна, легко ранима, отмечается минимальная контактная кровоточивость, сосудистый рисунок сглажен. При илеоскопии – отмечается выраженная гиперемия баугиниевой заслонки, отечность и ранимость ее слизистой. На слизистой баугиниевой заслонки и на протяжении 30 см подвздошной кишки определяются единичные язвенные дефекты, разнообразны по форме, размером до 5 мм – с налетом фибрина в дне (рис. 3).

На рисунке 3 представлены фотографии, выполненные во время колоноскопии, где отчетливо видно эрозивно-язвенное поражение подвздошной кишки, а также отечность, гиперемия, нарушение сосудистого рисунка во всех отделах, но в большей степени в подвздошном отделе.

При рентгенологическом исследовании тонкой кишки – выявлены сегменты сужения – 3 участка – протяженностью до 3 см, что расценено как стенотические сужения. При эндоскопии верхних отделов эрозивно-язвенных де-

...«золотой» стандарт для диагностики болезни Крона отсутствует.

Диагноз подтверждается клиническими проявлениями и/или комбинацией эндоскопических, гистологических, радиологических и/или биохимических исследований [УД – 5, СР D].

Симптомы болезни Крона являются гетерогенными, но обычно включают диарею в течение более 6 недель, абдоминальную боль и/или потерю веса.

Также часто встречаются анорексия, или лихорадка [УД – 5, СР D].

...прерывистое поражение кишки, вовлечение как толстой, так и тонкой кишки. Пациенту с признаками болезни Крона, выявленными при илеоколоноскопии, рекомендуется дальнейшее обследование для определения распространенности болезни Крона в тонкой кишке (УД – 1b; СР A).

Рисунок 2. Международные и российские стандарты: диагностика болезни Крона (ECCO, on CD, 2006, 2010)

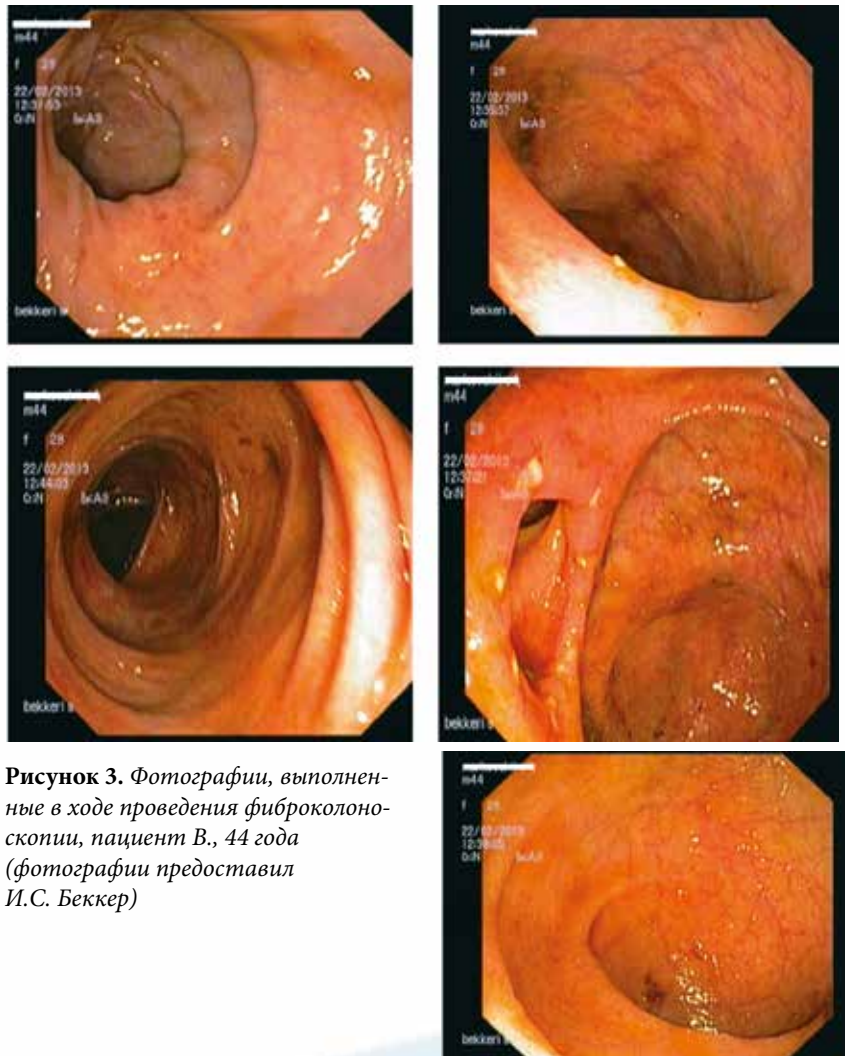


Рисунок 3. Фотографии, выполненные в ходе проведения фиброколоноскопии, пациент В., 44 года (фотографии предоставил И.С. Беккер)

фектов обнаружено не было, взята мультифокальная биопсия.

При выполнении морфологического исследования также выполнен ряд фотографий, они представлены на рисунках ниже (рис. 4, 5, 6).

Воспалительная инфильтрация подслизистого слоя была выявлена при морфологическом исследовании во всех отделах толстой кишки, включая прямую, в подвздошной кишке, в подслизистом слое 12-перстной кишки. Выявлены

крипт – абсцессы в слизистой поперечного, нисходящего отделов ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки (рис. 6).

При гистологическом исследовании биоптатов выявлены гранулемы саркоидного типа во всех отделах толстой кишки, включая прямую, в подвздошной кишке, баугиниевой заслонке, а также в слизистой 12-перстной кишки (рис. 7).

Согласно российским и международным рекомендациям по диагностике болезни Крона, гранулема является общепринятым морфологическим признаком, позволяющим поставить диагноз болезни Крона. В соответствии с международными и российскими рекомендациями, дифференциальная диагностика болезни Крона должна быть проведена с большим кругом заболеваний, в том числе инфекционными заболеваниями ЖКТ, обследования на которые неоднократно выполнялись [2, 5, 12, 13, 14].

Из воспалительных заболеваний кишечника необходимо проводить дифференциальную диагностику с язвенным колитом. Но, доминирование в клинике абдоминальной боли, диареи без крови, прогрессирующее снижение массы тела – позволили склониться в пользу диагноза болезнь Крона.

Таким образом, на основании: Синдромов хронической диареи с эпизодической небольшой примесью крови; абдоминальной боли, в том числе ночной; мальабсорбции (анемия легкой степени, прогрессирующее снижение массы тела, снижение уровня железа сыворотки, общий белок, альбумины на нижней границе нормы).

Анамнеза: длительность заболевания около 30 лет, рецидивирующее течение; положительный эффект от сульфасалазина; аппендэктомия в 2010 г.; поражение тонкой кишки (изменения при рентгенологическом исследовании тонкой кишки (сегменты сужения)); язвенные дефекты желудка (1998 г.) и 12-перстной кишки (2004 г.). *Результатов объ-*

ективного осмотра: афтозные эрозии слизистой ротовой полости; спазмированные, болезненные сегменты толстой кишки.

Результатов инструментального исследования: лабораторного синдрома воспаления (СОЭ 45 мм/ч., СРБ 3,5 N), повышение фекального кальпротектина до 26 норм; наличие сегментарного поражения (12-перстная кишка, сегменты тонкой кишки, толстая кишка).

Результатов гистологического исследования: воспалительная лимфо-, плазмоцитарная инфильтрация, гранулемы в биоптатах из 12-перстной, подвздошной кишки, толстой кишки.

Выставлен диагноз болезни Крона. С учетом требований к верифи-

кации диагноза и необходимости охарактеризовать локализацию процесса, форму заболевания, характер течения болезни, активность, рассчитанную по шкале Беста (CDAI), а также внекишечные проявления,

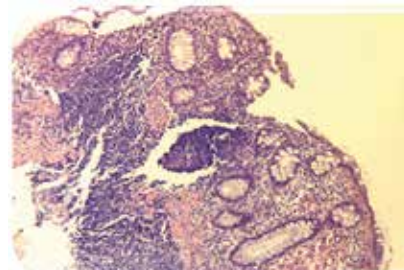


Рисунок 4. Морфологическая картина: щелевидные язвы в слизистой подвздошной кишки, слизистой восходящего и поперечного отделов толстой кишки

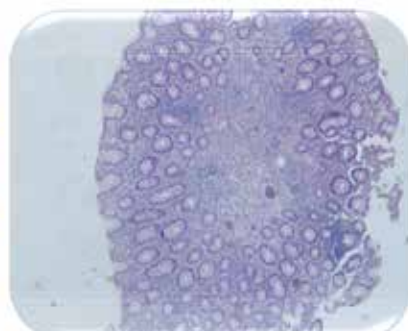
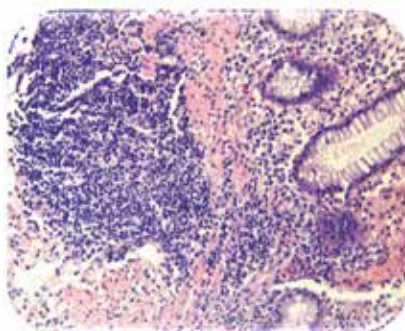


Рисунок 5. Морфологическая картина воспалительная инфильтрация подслизистого слоя

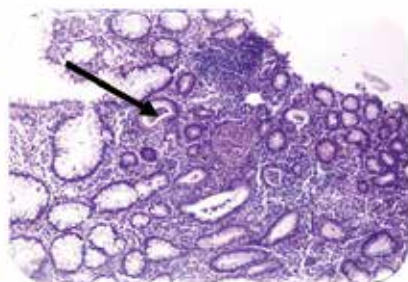
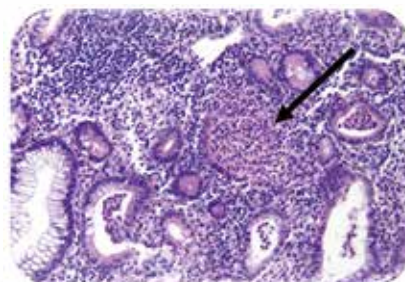


Рисунок 6. Морфологическая картина: крипт абсцессы слизистой оболочки

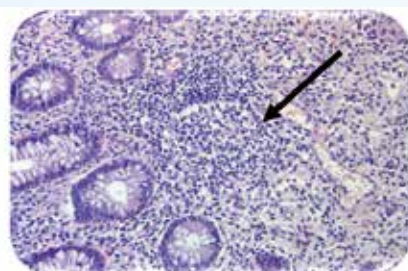
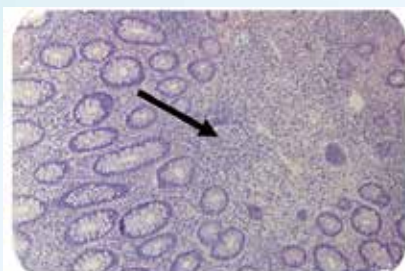


Рисунок 7. Морфологическая картина: Гранулемы саркоидного типа, состоящих из эпителиоидных клеток, гигантской многоядерной клетки и расположенных по периферии лимфоцитов. (Все фотографии, выполненные во время проведения морфологического исследования предоставлены проф. А.П. Надеевым)

диагноз выглядит следующим образом: *Болезнь Крона с поражением толстой и тонкой кишок, в том числе двенадцатиперстной кишки, желудка (подтвержденная эндоскопически, рентгенологически, морфологически) стенозирующая форма (стенозы тонкой кишки). Дебют с 14 лет, рецидивирующее течение, осложненное периаппендикулярным инфильтратом в 2010 г. (аппендэктомия). Умеренная клиническая активность, индекс CDAI 270 баллов, умеренная эндоскопическая активность, высокая лабораторная активность (кальпротектин 26 N, СРБ 3,5 N, СОЭ 45 мм/ч.).*

Синдром мальабсорбции легкой степени. Анемия легкой степени, сложного генеза (железодефицитная, хронического воспаления).

Согласно российским и международным рекомендациям по медикаментозной терапии болезни Крона, должны быть учтены локализация процесса, а также степень активности (рис. 8).

Так, при умеренной активности болезни с локализацией в иле-

оцекальном отделе к препаратам первой линии относят будесонид, или системные кортикостероиды, а также иммуносупрессоры: азатиоприн/6-меркаптопурин [2, 4, 6, 11, 13, 14].

При болезни Крона толстой кишки рекомендован месалазин, системные кортикостероиды, иммуносупрессоры. При вовлечении в процесс пищевода, желудка или 12-перстной кишки рекомендовано назначение ИПП, если необходимо совместно с системными кортикостероидами/азатиоприном/6-меркаптопурин [2, 6, 9, 11, 13, 14]. При распространенной тонкокишечной локализации при умеренной активности необходимо назначать системные кортикостероиды, иммуносупрессоры: азатиоприн/6-меркаптопурин, нутритивную поддержку [2, 4, 9, 11, 13, 14].

В терапии больного были поставлены следующие цели: 1) индукция ремиссии; 2) поддержание ремиссии без стероидов; 3) предупреждение осложнений.

Для достижения поставленных целей, помимо рекомендаций по образу жизни и питанию (избегать инсоляции, приема нестероидных противовоспалительных препаратов, вакцинации живыми вакцинами; ограничивать продукты, вызывающие вздутие живота, цельное молоко, избыток сладостей), терапия подобрана с учетом умеренной степени активности болезни Крона и с распространенной локализацией (тонкая и толстая кишка, 12-перстная кишка).

В качестве базисной терапии был выбран азатиоприн 2,5 мг на кг массы тела. На период развертывания полного эффекта азатиоприна (12 недель) выбрана терапия «купирования обострения»:

- Топический кортикостероид будесонид 9 мг в сутки (купирование активного воспаления, преимущественная зона действия – подвздошная кишка, илеоцекальный отдел) с постепенной отменой;
- Месалазин 3,6 г в сутки (месалазин ММХ замедленного высвобождения, активно купирующий воспалительный процесс в илеоцекальном отделе, толстой и прямой кишке, оказывающий канцеропревентивный эффект) с последующей возможностью снижения дозы до 2,4 грамм в сутки;
- Рабепразол 20 мг в сутки утром за 30 минут до еды – с учетом вовлечения верхних отделов (на продолжительный период).

С марта 2013 по июнь 2014 года пациент выполняет все рекомендации, являлся для контрольных исследований. После назначения терапии в соответствии с российскими и международными стандартами в клинической картине отмечается: купирование абдоминального болевого синдрома, диареи (стул 1–2 раза в сутки без примесей), симптомов слабости. Нормализовалась температура, исчезли проявления мальабсорбции: сухости кожи, выпадение волос. При лабораторном контроле нормализация уровня СРБ, СОЭ,

При умеренной активности с локализацией в илеоцекальном отделе – ...Будесонид в дозе 9 мг в сутки [УД – 1а, СР А], или системные кортикостероиды [УД – 1а, СРА]. Целесообразно назначение иммуносупрессоров: азатиоприна/меркаптопурина в комбинации с КС. Следует рассматривать анти ФНО препараты... (УД – 1, СР D).

Легкая атака болезни Крона толстой кишки может лечиться сульфасала Месалазин более эффективен по сравнению с плацебо в лечении активной болезни Крона с поражением подвздошной кишки или толстой кишки. [УД – 1b, СР А], или системные кортикостероиды [УД – 1а, СР А].

Целесообразно назначение иммуносупрессоров: азатиоприна/меркаптопурина в комбинации с КС. Следует рассматривать анти ФНО препараты... (УД – 1, СР D).

При вовлечение в процесс **пищевода, желудка или 12-перстной кишки** оптимальным методом является назначение **ингибиторов протонной помпы** [УД – 5, СР D], если необходимо совместно с системными кортикостероидами [УД – 4, СР С] и **азатиоприном/меркаптопурин**ом, ... [УД – 4, СР D]. Инфликсимаб – альтернатива при рефрактерном течении болезни.

При **распространенной тонкокишечной локализации при умеренной активности** необходимо назначать системные кортикостероиды [УД – 1а, СР В]. Рекомендовано назначение **иммуносупрессантов: Азатиоприн/меркаптопурин** рекомендованы [УД – 1b, СР В], с нутритивной поддержкой [УД – 4, СР С]. Инфликсимаб должен быть рассмотрен при неэффективности предшествующего лечения [УД – 1b, СР В].

Рисунок 8. Международные и российские стандарты: лечение болезни Крона (ECCO, on CD 2010)

уровень гемоглобина и эритроцитов. Пришла в норму концентрация фекального кальпротектина. При эндоскопическом контроле (март 2014 года) через 1,5 года терапии – отмечалось полное заживление повреждений слизистой оболочки толстой кишки.

Данной клинической демонстрацией хотелось бы обратить внимание, что при наличии классической картины диагноз болез-

ни Крона был выставлен спустя 30 лет от дебюта симптомов. Поэтому, при хронической диарее, особенно в сочетании с абдоминальной болью и симптомами «тревоги» (снижение массы тела) необходимо включать в круг дифференциальной диагностики болезнь Крона, имея в виду возможность вовлечения всех отделов ЖКТ, что и было у нашего пациента. Грамотно выполненная

мультифокальная биопсия продемонстрировала в данном случае важное диагностическое значение и в очередной раз подтвердила свою диагностическую важность. Правильно выбранная терапия с учетом протяженности болезни Крона, активность процесса, наличия осложнений эффективности предшествующей терапии позволила добиться клинической и эндоскопической ремиссии. ■

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной / ГЭОТАР Медиа. – 2008. – 754 с.
2. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона / Фарматека. – 2009 г. – №13. – С. 38–44.
3. Валуцких Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И. // Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. – Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. – Т. 29. – №2. – С. 81–89.
4. Ливзан М.А., Макейкина М.А. // Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. – Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – №2. – С. 60–65.
5. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И. // Роль кальпротектина в диагностике болезней кишечника. – Гастроэнтерология. – Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – №2. – С. 38–40.
6. Peyrin-Biroulet L., et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* – 2009. – 104 (8). – P. 2089–96.
7. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. // Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. – *Am J Gastroenterol.* – 2011. – 106: 661–673.
8. Pearson D.C., May G.R., Fick G.R., Sutherland L.R. // Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. – *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000 (2): CD000067.
9. Bresci G., Petrucci A., Banti S. // 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a longterm study. – *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1991. – 11: 200–2.
10. Prefontaine E., Sutherland L.R., MacDonald J.K., et al. // Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. – *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – 1: CD000067.
11. Benchimol E.I., Seow C.H., Steinhart A.H., Griffiths A.M. // Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. – *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – 2: CD006792.
12. Tromm A., Bunganic I., Tomsova E. et al. // Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4,5 g) in moderately active Crohn's disease patients. – *Gastroenterology.* – 2009. – 139 (Suppl 1): 391.
13. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. // IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. – *Gut.* – 2004. – 53 (Suppl 5): V1–V16.
14. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. // The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010. – P. 28–58.

Впервые опубликовано в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», Выпуск 15, №3, 2015 г., стр. 106–110.

УДК: 616.33/34-002.44-059-07-08

Комплексный подход к диагностике и лечению симптоматической гастродуоденальной язвы: случай из практики



Т.В. Власова, В.В. Шкарин, Е.А. Кизова, Т.Ю. Макарова, Е.Г. Кравец
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород

В статье описан клинический случай своевременно диагностированного и адекватно излеченного симптоматического гастродуоденального язвенного поражения (СГДЯ) с помощью индивидуального комплексного подхода к назначению лечебно-диагностических мероприятий у пациентки, страдающей хронической патологией внутренних органов. На примере случая из практики отражена значимость СГДЯ как коморбидного проявления. Акцентировано внимание практического врача на важности соблюдения тщательного сбора анамнеза, проведения объективного обследования, составления плана лабораторно-инструментальных исследований согласно канонам пропедевтики внутренних болезней для постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения. Описаны особенности клинического ведения коморбидного пациента с подозрением на развитие СГДЯ. Разобран вариант эффективной терапии вторичных язв желудка, развившихся на фоне хронической соматической патологии. Изложенный вариант комплексного подхода к диагностике СГДЯ и его медикаментозной терапии является полезным в медицинской практике для формирования благоприятного прогноза течения заболевания и предотвращения развития дальнейших осложнений.

Ключевые слова: коморбидность, симптоматические гастродуоденальные язвенные поражения, нестероидные противовоспалительные препараты, гипертоническая болезнь, ингибиторы протонной помпы.

The article describes a clinical case of timely diagnosed and adequately treated symptomatic gastroduodenal ulcer lesions (SGDU) in a female patient suffering a chronic pathology of internal organs using an individual integrated approach to medical and diagnostic procedures. For example, the case study reflects the importance of the SGDU as comorbid symptoms. The attention of practitioners on the importance of keeping careful medical history, conduct physical examination, plan laboratory and instrumental studies according to the canons of propaedeutics of internal diseases for correct diagnosis and appointment of adequate treatment. Describes the features of the clinical management of comorbid patient with suspicion on development of SGDU. The disassembled version of effective secondary therapy of stomach ulcers, developed on the background of chronic somatic pathology. Presented the option of an integrated approach to the diagnosis of SGDU and drug therapy is useful in medical practice for formation of a favorable prognosis of the disease and prevent development of further complications.

Keywords: comorbidity, symptomatic gastroduodenal ulcerative lesions, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hypertension, proton pump inhibitors.

Целью настоящей работы является акцентирование внимания практических врачей на необходимости осуществления комплексного подхода к своевременной диагностике симптоматических гастродуоденальных язв (СГДЯ), как можно более раннему назначению адекватного лечения и эффективной профилактике жизнеугрожающих осложнений.

Реалии практического здравоохранения свидетельствуют об очевидной необходимости повсеместного внедрения комплексного подхода к диагностике и лечению заболеваний внутренних органов как необходимого условия для осуществления профилактики развития осложнений, формирования благоприятного прогноза, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. Особую актуальность проблема индивидуального подхода к своевременно-му комплексному обследованию больного и назначению медикаментозной терапии при-

обретает в эпоху современной медицины, характеризующейся частой встречаемостью коморбидности в клинике внутренних болезней [1, 2]. Не вызывает сомнений значительный вклад коморбидности в утяжеление течения основного заболевания, присоединение осложнений, неадекватность подбора лекарственных препаратов, вынужденное одновременное назначение больному множества медикаментов [1, 2, 3]. Полипрагмазия может привести к невозможности контроля эффективности лечения, увеличить риск побочных эффектов, снизить комплаенс и повысить стоимость терапии. Сегодня коморбидность становится междисциплинарным явлением. Заболевания разных органов и систем способны взаимно отягощать друг друга [1, 2, 3].

В большом проценте случаев встречается патогенетическая взаимосвязь между заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других внутренних органов. Достаточно часто вторично поражаются желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), тонкий кишечник, печень [4, 5, 6]. Причем изменения в указанных органах могут носить характер и лекарственно индуцированных, в частности, вызываться приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [7, 8, 9]. Наибольшее распространение именно как коморбидные гастроэнтерологические проявления имеют симптоматические гастродуоденальные язвенные поражения [4, 5, 6, 9].

Приведенное ниже клиническое наблюдение может служить классическим примером СГДЯ, возникшего на фоне хронической соматической патологии, а также индуцированного приемом лекарственных препаратов с формированием осложненной и ятрогенной коморбидности.

23.08.2014 г. в одну из медицинских клиник Нижнего Новгорода на прием к гастроэнтерологу обратилась пациентка Е., 65 лет, пенсионерка, с основными жалобами на слабость, быструю утомляемость, сонливость, одышку при физической нагрузке, головокружение и головные боли, тяжесть и онеме-

ние в нижних конечностях, снижение массы тела, нестабильность глюкозы крови при ее самоконтроле. В дополнительных жалобах отмечались: дискомфорт в эпигастриальной области, возникающий после еды, незначительное вздутие живота, плохой аппетит, изжога не менее трех раз в неделю на протяжении нескольких лет.

Е. считала себя больной около 10 лет, на протяжении которых постепенно были диагностированы гипертоническая болезнь, церебральный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение II степени. По поводу указанных заболеваний пациентка длительно ежедневно получала антигипертензивную (козаар, 50 мг утром), противосклеротическую (липримар, 20 мг после ужина), дезагрегантную (кардиомагнил, 75 мг на ночь) и пероральную сахароснижающую (сиофор, 850 мг в ужин) терапию, курсами – витаминотерапию (магний В₆-форте по 3–4 таблетки в сутки в 2–3 приема во время еды в течение 1 мес.). Ухудшение самочувствия произошло за полгода до обращения к гастроэнтерологу, причем в течение этого периода времени, а именно 17.06.2014, Е. перенесла геморрагический инсульт в левой гемисфере с частичной моторной афазией, умеренно выраженным правосторонним гемипарезом. На консультацию к гастроэнтерологу больная была направлена врачом-кардиологом с целью исключения заболеваний органов пищеварения, как осложнений основной сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и назначаемой дезагрегантной терапии с учетом наличия ряда характерных для гастродуоденальных поражений жалоб. Диагноз при направлении: «Гипертоническая болезнь III стадии, степень АГЗ, восстановительный период геморрагического инсульта в левой гемисфере (от 17.06.2014 г.) с частичной моторной афазией, умеренно выраженным правосторонним гемипарезом, церебральный атеросклероз, стеноз 40%, риск 4 (очень высокий). Сахарный диабет 2-го типа, целевой HbA_{1c} менее 7%, субкомпенсированный. Диабетическая дистальная полиней-

ропатия нижних конечностей. Ожирение II ст.».

Анамнез жизни свидетельствовал о том, что в прошлом Е. – работник умственного труда. Другие перенесенные заболевания и привычные интоксикации отрицала. Наследственность отягощена по гипертонической болезни по материнской линии. Гинекологический, аллергологический и эпидемиологический анамнезы спокойные.

Общее состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Рост – 152 см, вес – 83 кг, индекс массы тела 36 кг/м². Тип конституции – нормостенический. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Кожа сухая, тургор ее снижен. Отеки отсутствуют. Периферические лимфоузлы и миндалины не увеличены. Щитовидная железа нормальных размеров и консистенции, безболезненная. Опорно-двигательный аппарат – без особенностей.

Частота пульса – 78 ударов в 1 мин. АДd=148/90 mmHg. Верхушечный толчок расположен в V межреберье на 1 см кнутри от левой срединноключичной линии. Патологическая пульсация в прекардиальной области не наблюдается. Ритм сердечной деятельности правильный, частота сердечных сокращений – 78 ударов в 1 мин. Тоны сердца приглушены, сердечные шумы не выслушиваются.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания – 18 в 1 мин.

Язык влажный, обложен белым налетом. При пальпации живот мягкий, болезненный в пилородуоденальной зоне. Размеры печени и селезенки по Курлову в норме. При пальпации печень не выходит из-под реберной дуги.

Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Физиологические отправления в норме.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания и объективного обследования больной Е., 65 лет, был выставлен предварительный диагноз:

Основное заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, степень

АГЗ, восстановительный период геморрагического инсульта в левой гемисфере (от 17.06.2014 г.) с частичной моторной афазией, умеренно выраженным правосторонним гемипарезом, риск 4 (очень высокий).

Фоновые заболевания: сахарный диабет 2-го типа, целевой HbA_{1c} менее 7%, субкомпенсированный. Диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей. Ожирение II ст.

Осложнения: симптоматическая гастродуоденальная язва.

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

С целью верификации диагноза и выбора тактики ведения для пациентки был составлен план обследования, включающий в себя назначение общего анализа крови и мочи; биохимического исследования крови с анализом общего билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, альфа-амилазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы общей, липидного спектра; ЭГДС, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

По данным лабораторных исследований отклонений анализируемых показателей от нормы выявлено не было.

Результаты ЭГДС свидетельствовали о наличии у Е. аксиальной диафрагмальной грыжи; рефлюкс-эзофагита I ст. по Savary-Miller; язвы желудка с локализацией в нижней трети тела размером 4 мм и пилорическом канале – 14×7 мм, язвы передней стенки луковицы ДПК размером 2×3 мм; кровотечения по FORRESTIb; рубцово-язвенной деформации привратника и ДПК. Пилорический хеликобактер (*H. pylori*) ++ (быстрый уреазный тест Pivalahema).

При морфологическом исследовании биоптата (окраска по Романовскому-Гимзе) обнаружена колонизация *H. pylori* на поверхности эпителиального пласта в толще слоя слизи.

В заключении УЗИ органов брюшной полости отмечены умерен-

ные диффузные изменения по типу печеночного стеатоза, перегиб желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза заболевания, объективного обследования и результатов лабораторных и инструментальных исследований больной Е., 65 лет, был выставлен окончательный диагноз:

Основное заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, степень АГЗ, восстановительный период геморрагического инсульта в левой гемисфере (от 17.06.2014.) с частичной моторной афазией, умеренно выраженным правосторонним гемипарезом, риск 4 (очень высокий).

Фоновые заболевания: сахарный диабет 2-го типа, целевой HbA_{1c} менее 7%, субкомпенсированный. Диабетическая дистальная полинейропатия нижних конечностей. Ожирение II ст.

Осложнения: симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенное кровотечение по FORRESTIb.

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; рефлюкс-эзофагит I ст. Неалкогольный стеатоз печени.

Анализ вышесказанного позволяет сделать вывод о том, что патология находившейся под наблюдением пациентки характеризуется как коморбидная. В настоящее время коморбидность является независимым фактором риска развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и связанных с ними осложнений. В конкретной ситуации хронически текущая сердечно-сосудистая патология как таковая, с одной стороны, и дезагрегантная терапия как один из компонентов ее комплексного лечения, с другой, а также сахарный диабет способствовали прогрессирующему ослаблению факторов защиты в слизистой оболочке желудка и ДПК, приведшему к превалированию факторов агрессии в отношении эпителиоцитов верхних отделов ЖКТ.

Формированию и/или осложненному течению язвенных дефектов в желудке и ДПК также могло способствовать и остро развившееся

у больной Е. нарушение мозгового кровообращения.

Нельзя недооценивать роль *H. pylori* как независимого самостоятельного фактора риска язвообразования в гастродуоденальной области, препятствующего рубцеванию, а также способствующего рецидивированию процесса и развитию осложнений.

В силу наличия нескольких этиопатогенетических факторов развития СГДЯ у наблюдавшейся пациентки выделить какой-то один их вид представилось затруднительным, ибо возникшие язвенные дефекты явились результатом сочетания нескольких причин (хроническая патология сердечно-сосудистой системы, осложнившаяся острой мозговой катастрофой, сахарный диабет, побочное действие НПВП).

С учетом особенностей этиологии и патогенеза основного заболевания, СГДЯ как его осложнений, фоновых заболеваний больной Е. было назначено следующее лечение: инфузионная терапия (октолипен, 30 мг/мл – 10 мл, цитофлавин, 10 мл, церебролизин, 5,0 мл, тиогамма, 600 мг, также мильгамма, 2,0 внутримышечно); рабепразол (хайрабесол), 20 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки за 30 мин. до завтрака и ужина; висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), 120 мг 4 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи; итоприда гидрохлорид (ганатон), 50 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки за 15–30 мин. до основных приемов пищи. Через 7 дней от начала терапии – контрольная явка на прием.

На повторном приеме гастроэнтеролога пациентка отмечала значительное улучшение в виде облегчения основных и дополнительных жалоб. К лечению были присоединены амоксициллин (флемоксин солютаб), 1000 мг 2 раза в сутки с началом еды, и кларитромицин (кларид), 500 мг 2 раза в сутки после еды в течение десяти дней. Контрольная явка после семи дней антибиотикотерапии показала ее хорошую субъективную переносимость. Лечение Де-Нолом и рабепразолом в указанных дозировках продлено до одного месяца. ЭГДС в динамике назначена на 24.09.2014 г.

Заключение контрольной ЭГДС свидетельствует об аксиальной диафрагмальной грыже, о рефлюкс-эзофагите I ст. по Savary-Miller, стадии рубцевания язвы пилорического канала желудка и луковицы ДПК, гастрите без признаков атрофии слизистой, язвенной деформации привратника и слизистой луковицы ДПК.

Лечение рабепразолом и итоприда гидрохлоридом продлено до одного месяца. К указанным препаратам добавлены пангрол, 25 тыс. ЕД по 1 капсуле 3 раза в сутки во время основных приемов пищи, и пробиотика (флорасан А по 1 капсуле 2 раза в сутки до еды в течение трех недель).

Выбранная антисекреторная терапия может быть оценена как эффективная, так как в достаточно короткие сроки было достигнуто рубцевание множественных осложненных гастродуоденальных язвенных дефектов разных размеров. Несомненно, достижению положи-

тельной динамики в лечении способствовало назначение Де-Нола.

После окончания основного курса лечения больной Е. были рекомендованы: длительный поддерживающий курс ингибиторами протонной помпы в стандартной дозе в сутки (рабепразол, 20 мг или пантопразол, 40 мг до шести мес.) по поводу рефлюкс-эзофагита и в случае возобновления назначения дезагрегантов; контроль эффективности эрадикационной терапии через 4–6 недель после ее окончания; ультразвуковая доплерография брюшного отдела аорты и мезентериальных сосудов с целью исключения атеросклеротического процесса в них как одного из возможных механизмов развития симптоматических язв; динамическое наблюдение кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога и невролога.

Заключение

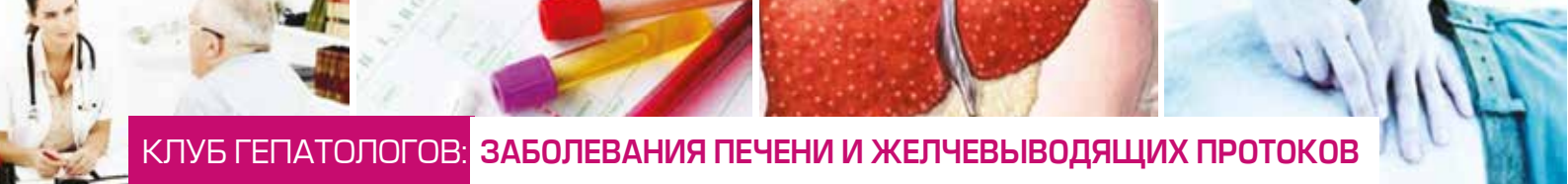
Таким образом, представленный клинический случай является

подтверждением того факта, что в современной медицине практическим врачам необходимо все больше уделять внимание комплексному подходу к диагностике заболеваний, в частности, симптоматических гастродуоденальных язв, ее своевременности и индивидуализированному лечению пациентов, страдающих несколькими патологиями. Тщательное соблюдение канонов пропедевтики, детальный сбор жалоб, анализ анамнеза заболевания и жизни, назначение необходимого комплекса современных методов лабораторно-инструментальных обследований, консультаций специалистов позволяют достаточно быстро диагностировать у больного сразу несколько патологий, в частности вторичные эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, выбрать правильную лечебную тактику и профилактировать развитие нередко уже жизнеугрожающих осложнений. ■

Список литературы

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. – 2013. – №6. – С. 66–69. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Komorbidnost'. Lechashchii vrach. – 2013. – №6. – S. 66–69.
2. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. – 2013. – №8. – С. 78–82. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Komorbidnost'. Lechashchii vrach. – 2013. – №8. – S. 78–82.
3. Белялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов. Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 44–47. Belyalov F.I. Problema komorbidnosti pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov. Vestnikovremennoy klinicheskoy mediciny. – 2010. – Т. 3. – Вып. 2. – S. 44–47.
4. Аргунова И.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы (лекция для врачей общей практики). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т. 13. – №3. – С. 125–134. Argunova I.A. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy (lekcija dlja vrachej obshhej praktiki). Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2014. – Т. 13. – №3. – S. 125–134.
5. Шептулин А.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Медицинский Совет. – 2015. – №4. – С. 72–75. Sheptulin A.A. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye jazvy. Medicinskij Sovet. – 2015. – №4. – S. 72–75.
6. Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. Русский медицинский журнал. – 2016. – №17. – С. 1153–1157. Kostjuevich O.I., Karnuta G.G. Simptomaticheskie (vtorichnye) gastroduodenal'nye jazvy v klinicheskoy praktike. Russkij medicinskij zhurnal. – 2016. – №17. – S. 1153–1157.
7. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – №2. – С. 27–33. Trukhan D.I. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoj bezopasnosti: v fokuse – amtolmetin guatsil. Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17. – №2. – S. 27–33.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. – 2016. – №2 (315). – С. 49–54. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Parcvania-Vinogradova E.V. Gastropatii, indutsirovannye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami: patogeneticheski obosnovannye podhody k profilaktike i terapii. Farmateka. – 2016. – №2 (315). – S. 49–54.
9. Шкарин Вл.В., Власова Т.В., Кизова Е.А., Попова Н.А., Горбунова М.Л., Макарова Т.Ю., Кравец Е.Г. НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта. Учебное пособие для врачей. Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2016. – 56 с. Shkarin V.I., Vlasova T.V., Kizova E.A., Popova N.A., Gorbunova M.L., Makarova T. Ju., Kravets E.G. NPVP-associirovannaja patologija zheludочно-kishechnogo trakta. Uchebnoe posobie dlja vrachej. N. Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA, 2016. – 56 s.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский альманах», №1 (46), март 2017 г., стр. 37–40.



Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Опыт применения



В.М. Махов¹ – д.м.н., профессор, Т.В. Володина² – к.б.н.,
А.С. Панферов¹ – к.м.н., Т.В. Турко¹ – к.м.н.

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

² Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва

В статье даны сведения о сфере применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Наиболее доказательные позитивные эффекты терапии при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и при желчнокаменной болезни (ЖКБ). Обсуждена вероятность использования УДХК как средства профилактики ЖКБ при билиарном сладже (БС) и в группе риска – у лиц пожилого и старческого возраста. Представлены данные собственного исследования результатов применения УДХК у 32 больных с дисформией желчного пузыря (ДЖП) и БС. Прием препарата УДХК Гринтерол продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: УДХК, Гринтерол, первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, дисформия желчного пузыря.

V.M. Makhov¹ – MD, Professor, T.V. Volodina² – PhD in biology, A.S. Panferov¹ – PhD in medicine, T.V. Turko¹ – PhD in medicine

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR)

Polynosological effects of ursodeoxycholic acid (UDCA)

Practice of using. The article tells about the indications for use of ursodeoxycholic acid (UDCA). The most significant positive effects were demonstrated in primary biliary cirrhosis (PBC) and cholelithiasis (CL). The possibility of using UDCA for CL prophylaxis during biliary sludge (BS) and in risk groups – people of elderly and senile age – is discussed. The article presents the results of the authors' study of UDCA administration in 32 patients with gallbladder deformity (GD) and BS. Grinterol (UDCA) demonstrated high clinical efficacy, safety and no side effects.

Keywords: UDCA, Grinterol, primary biliary cirrhosis, cholelithiasis, biliary sludge, gallbladder deformity.

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) является активно используемым средством. С семидесятых годов XX в., когда началось ее применение для лизиса камней при желчнокаменной болезни, прослеживается явная тенденция к расширению показаний ее применения. УДХК – третичная холевая кислота, ее содержание в общем объеме желчных кислот (ЖК) составляет 1–3%.

Соли желчных кислот в пузырной желчи составляют 12%. Из общего количества желчных кислот 97–99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные

свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения: эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов, всасывании и ресинтезе триглицеридов, участии в гидролизе и всасывании белков и углеводов в ассимиляции жирорастворимых витаминов, холестерина, солей кальция. Важнейшей функцией ЖК является создание условий стабильности холестерина и бактерицидный эффект.

При вирусных, аутоиммунных, токсических воздействиях происходит изменение адекватности

реакции гепатоцитов, холангиоцитов на ЖК, возникает ситуация, при которой гидрофобные ЖК индуцируют апоптоз клеток печени. Патологический эффект гидрофобные ЖК оказывают и воздействуя на слизистую пищевода, вызывая билиарный рефлюкс-эзофагит, и на слизистую желудка, приводя к рефлюкс-гастриту (гастриту С). При постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС), дисфункции внепеченочных желчевыводящих путей несинхронизированное с пищей поступление ЖК в тонкую кишку вызывает холлагенную диарею. Гидрофобными



ЖК являются хенодесоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая.

УДХК обладает в отличие от других ЖК максимальными гидрофильными свойствами и минимальными липофильными свойствами.

Это качество позволяет быть конкурентом гидрофобных (токсичных) ЖК. При всасывании в тонкой кишке в процессе энтеро-гепатической циркуляции, а также встраиваясь в клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и энтероцитов, УДХК предотвращает токсический эффект липофильных ЖК.

Рассматривается, помимо цитопротективного эффекта, антиоксидантное и антифибротическое действие УДХК.

Единственный способ снизить токсическое воздействие гидрофобных ЖК – изменить качественный состав циркулирующих ЖК. К такому результату приводит прием УДХК. Так, ежедневное употребление УДХК в суммарной дозе 10–15 мг/кг массы тела повышает ее концентрацию с 1–3 до 40–50%, а содержание ХДХК снижает с 45 до 15%.

УДХК – единственное лекарственное средство с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза.

Способность УДХК снижать литогенность желчи, индуцировать холерез, улучшать реологические свойства, стимулировать пассаж желчи по желчевыводящим путям широко используют в гастроэнтерологической практике.

Частота растворения камней составляет 30–60%. Этот показатель во многом зависит от соблюдения критериев успешности литолиза.

К условиям успешной терапии ЖКБ относят [1]: проходимость внепеченочных желчных путей, сохранность сократительной функции желчного пузыря (ЖП), нормальная концентрационная способность ЖП, холестериновые камни диаметром менее 8 мм, единичные камни, если множественные, то их объем менее 50% ЖП.

Следовательно, из четырех стадий ЖКБ: первой – предкаменной, с возможным формированием билиарного сладжа, второй стадии – формированием желчных камней и третьей стадии – хронического рецидивирующего калькулезного холецистита, а иногда стадией осложнений, урсоллизису подлежат больные только 1-й стадии и некоторые больные 2-й стадии.

В то же время частота рецидивов камнеобразования после успешного растворения довольно высока. У 30–50% пациентов рецидив отмечается в течение 5 лет, при дальнейшем наблюдении частота рецидивов продолжает расти [2].

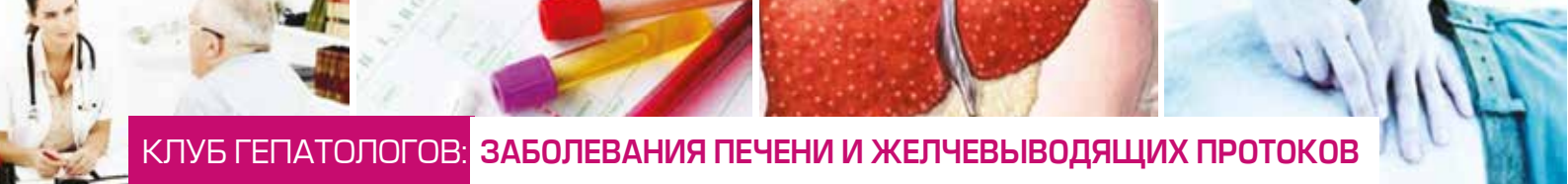
Помимо возможности растворения небольших холестериновых камней на фоне длительной терапии препаратами УДХК, обсуждается возможность первичной профилактики камнеобразования в желчном пузыре при попытке резкого снижения массы тела под действием диет или хирургических вмешательств. Так, у пациентов, принимавших УДХК, частоту появления камней в желчном пузыре на фоне снижения массы тела удается уменьшить с 23 до 5% [3]. В небольшом исследовании японских авторов сравнивалась частота рецидивов холедохолитиаза после удаления камней из общего желчного протока: в группе пациентов, получавших УДХК, рецидив холедохолитиаза отмечался в 6,6% случаев, а у пациентов, не получавших лечения – в 18,6%. Хотя эти различия не были статистически достоверны, отсутствие приема УДХК в многофакторном анализе оказалось независимым предиктором рецидива холедохолитиаза [4].

При ЖКБ назначение УДХК не ограничивается литолитическим эффектом. Вне зависимости от результата попытки растворения камней использование УДХК имеет позитивное влияние на дальнейшее течение болезни: реже возникают боли, уменьшается количество последующих холецистэктомий. Все это связывают с противовоспалительным, антиапоптозным эффектом УДХК [5].

Отмечено, что эффективный лизис желчных камней возможен при суточной дозе 10 мг/кг массы тела, а увеличение дозы не оптимизирует результат [5]. Пациент и врач должны быть готовы к рецидиву камнеобразования и проведению повторных курсов.

Оптимально применение УДХК при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Ведущим клиническим проявлением у большинства пациентов ПБЦ является холестатический синдром. Многочисленные исследования демонстрируют положительное влияние препаратов УДХК на больных с ПБЦ: под их влиянием улучшаются биохимические показатели (снижается уровень билирубина, ЩФ, трансаминаз), уменьшается уровень IgG, продемонстрировано также положительное влияние терапии препаратами УДХК на такие клинические проявления ПБЦ, как желтуха и асцит. При этом влияния на кожный зуд эти препараты не оказывают. Кроме того, продемонстрировано положительное влияние длительной терапии препаратами УДХК на морфологические изменения в печени. По данным, полученным из одних источников, применение УДХК при ПБЦ приводит к снижению смертности больных [8]. По данным из других источников, у пациентов с ПБЦ не отмечено влияния терапии УДХК на выживаемость и необходимость в трансплантации печени [13–15]. Возможно, это связано с тем, что часть исследований имела небольшой (менее 2 лет) срок наблюдения, а эффект улучшения выживаемости начинает проявляться при более длительном приеме препарата. В таком случае прием препаратов УДХК пациентам с ПБЦ должен быть рекомендован как можно раньше.

Способность УДХК снижать литогенность желчи, индуцировать холерез, улучшать реологические свойства, стимулировать пассаж желчи по желчевыводящим путям широко используют в гастроэнтерологической практике



КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОВОК

Терапия УДХК рекомендована при ПБЦ РГА как обязательное лечебное средство [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013, пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны получать терапию УДХК из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1) длительно (II-2/B1).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени, прием препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг/день показан всем пациентам с ПБЦ с измененным уровнем печеночных ферментов независимо от гистологической стадии заболевания (IA) [16].

Заболевание, при лечении которого также активно применяют УДХК, – первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, проявляющееся воспалением, фиброзом и облитерацией, внутри- и внепеченочных желчных протоков с последующим развитием цирроза печени.

Поскольку ведущим проявлением ПСХ является холестатический синдром, в лечении данного заболевания используют препараты УДХК. Как правило, их прием сопровождается улучшением лабораторных показателей, уменьшением выраженности клинических и лабораторных проявлений холестатического синдрома, при этом мета-анализ исследований применения препаратов УДХК у пациентов с ПСХ не продемонстрировал влияния этой терапии на выживаемость и потребность в трансплантации печени [17].

В клинических рекомендациях по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013 констатируется, что прием УДХК (15–20 мг/кг/день) улучшает печеночные пробы и суррогатные маркеры (I/B1), но не обладает доказанным влиянием на выживаемость больных ПСХ (III/C2).

Применение высоких (более

25 мг/кг/сут.) доз УДХК у пациентов с ПСХ неоправданно, поскольку сообщается о большом количестве побочных эффектов при их использовании [18]. До 70% пациентов с ПСХ страдают воспалительными заболеваниями кишечника, чаще всего – язвенным колитом. У этих пациентов значительно повышен риск развития колоректального рака. На основании мета-анализов исследований препаратов УДХК у этих больных высказываются предположения о возможной защитной роли малых доз УДХК в развитии колоректального рака [19]. Однако имеющиеся данные пока недостаточны для рекомендации широкого использования препаратов УДХК с целью профилактики колоректального рака у пациентов с ПСХ и воспалительными заболеваниями кишечника.

При ПСХ отмечено сложение позитивных эффектов УДХК на холангиоциты и на состояние кишечника. Отдельно обращено внимание на негативные последствия применения высоких доз препарата (3 из 50). Возможно, это обусловлено трансформацией УДХК в кишечнике в высокотоксичную литохолевую кислоту.

Отмечен позитивный эффект УДХК при внутрипеченочном холестазе беременных – относительно доброкачественном заболевании, которое развивается в III триместре беременности. Клиническая картина проявляется кожным зудом, желтухой и лабораторными признаками холестаза, которые самостоятельно разрешаются через несколько дней после родов и часто рецидивируют при последующих беременностях. По данным мета-анализа 11 РКИ по применению УДХК для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, у 73% женщин отмечено уменьшение зуда, а у 82% – улучшение печеночных проб на фоне терапии УДХК [20].

Клинические рекомендации по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013 для лечения клинически манифестных холе-

статических заболеваний печени у беременных разрешают использовать УДХК во втором и третьем триместрах (I/B1).

Неоднозначно мнение об эффекте УДХК при гепатитах. Отмечено, что у пациентов с острыми вирусными гепатитами В и С применение препаратов УДХК сопровождается значительным снижением уровня трансаминаз, но не ведет к элиминации вируса [10]. Данных о влиянии препаратов УДХК на течение хронических вирусных гепатитов, включая риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также смертность, недостаточно [11].

В мета-анализе исследований, где проводилось сравнение эффективности УДХК и S-аденозил-L-метионина, первая показала большую эффективность в смысле улучшения лабораторных показателей при лечении пациентов с холестазом и вирусными гепатитами [21]. Возможно, что препараты УДХК эффективны не только в отношении проявлений холестатического синдрома, но также могут уменьшать проявления астенического синдрома, в первую очередь слабости и утомляемости, весьма характерных для пациентов с заболеваниями печени. В одном РКИ прием препаратов УДХК в течение двух месяцев сопровождался достоверным уменьшением выраженности этих симптомов (оцениваемых по специально разработанным шкалам) по сравнению с группой плацебо. Частота побочных эффектов в группах была сопоставима [22].

Назначение УДХК нормализует в желчи соотношение ХС/ЖК, улучшает реологические свойства желчи, способствует оптимизации эвакуации желчи и нормализации бактериального пейзажа в кишечнике

Учитывая наличие у УДХК притововоспалительного и антиоксидантного эффектов ее применение при НАСГ вполне оправданно. Исследования продемонстрировали положительное влияние УДХК на биохимические показатели у



больных НАСГ, достоверное снижение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ, а также уменьшение выраженности стеатоза и фиброза печени. При этом комбинации УДХК с другими препаратами, используемыми в терапии НАСГ, были более эффективны, чем монотерапия препаратами УДХК. Имеющихся результатов пока недостаточно, чтобы судить о влиянии терапии УДХК на выживаемость больных с НАЖБП [12].

Определенную роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета могут играть гидрофобные желчные кислоты, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками пищевода, усиливая апоптоз, а также способствуя экспрессии генов, связанных с развитием метаплазии эпителия. В связи с потенциальной возможностью изменения состава желчных кислот в желудочном соке на фоне приема препаратов УДХК, обсуждается возможность их применения для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета [23].

Продемонстрировано, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг в течение полугода приводит к увеличению доли УДХК среди желчных кислот желудочного сока до 98%, однако это не сопровождается достоверными изменениями показателей оксидативного повреждения ДНК, пролиферации и апоптоза эпителия пищевода [24].

Ряд факторов позволяет считать, что лица пожилого и старческого возраста являются пациентами, которым целесообразно рекомендовать прием УДХК.

С увеличением возраста увеличивается встречаемость конкрементов в желчном пузыре, достигая 30% популяции семидесятилетних и более старших. Известно, что в таком возрасте хирургическое пособие, особенно в urgentных ситуациях, сопряжено с высоким риском. Следовательно, у этих лиц предупреждение литогенеза – весьма актуальная

задача. При этом на некоторые звенья развития ЖКБ у пожилых можно позитивно влиять, назначая УДХК, основываясь на ее эффектах.

Риски образования желчных камней у пожилых включают повышение уровня холестерина (ХС) в крови и возрастание секреции ХС в желчь. В сочетании со снижением синтеза желчных кислот это комплексно приводит к интенсивной литогенности. Способность УДХК ингибировать всасывание ХС в кишечнике, снижать секрецию ХС в желчь – весомый довод использовать ее для профилактики ЖКБ.

Пожилые и старые люди нередко используют редуцированные диеты с резким ограничением жиров и белков, придерживаясь рекомендованных врачом или надуманных «пищевых барьеров». С возрастом увеличивается количество лиц с абдоминальной формой ожирения. Все это приводит к снижению сократительной функции ЖП – важнейшему фактору литогенеза. Инволюционное снижение кислотопродукции, запоры, избыточный бактериальный рост в кишечнике – возможные факторы нуклеации желчи и литогенеза.

Назначение УДХК нормализует в желчи соотношение ХС/ЖК, улучшает реологические свойства желчи, способствует оптимизации эвакуации желчи и нормализации бактериального пейзажа в кишечнике.

Ряд авторов считает, что УДХК обладает доказанным позитивным воздействием на реологию желчи, что позволяет рекомендовать ее применение при различных видах функциональных расстройств билиарного тракта [25–27], включая ПХЭС [28]. Профилактическое применение УДХК – достойная альтернатива холецистэктомии.

Билиарный сладж (БС) в практику терапевтов и гастроэнтерологов вошел по мере внедрения и совершенствования метода трансабдоминального ультразвукового

исследования (ТУЗИ). Возможности ультразвуковой диагностики (УЗД) мигрирующих камней и БС напрямую зависят от разрешающей способности аппаратуры и соблюдения необходимых условий исследования.

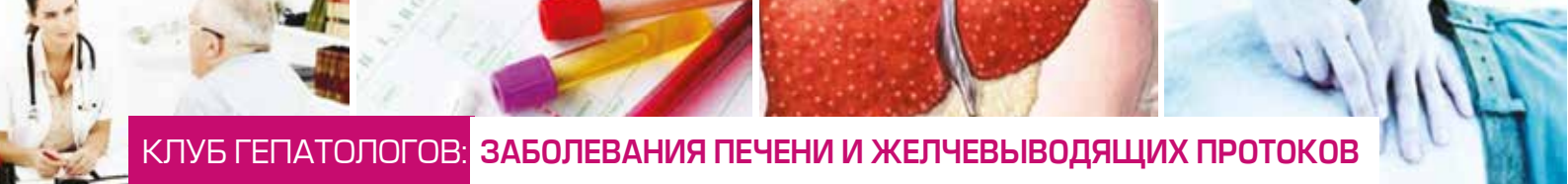
Клиническое значение БС заключается не только в том, что он является субстратом камнеобразования, его рассматривают как предкаменную стадию ЖКБ. БС может быть причиной болей, желчной диспепсии и даже некоторых осложнений.

ТУЗИ примерно в 70% выявляет вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц, определяемых точечными единичными или множественными гиперэхогенными частицами без акустической тени (в отличие от одномиллиметровых конкрементов). Частицы смещаются при изменении положения тела больного. ТУЗИ обладает чувствительностью при диагностике БС 55–65% и специфичностью 90% [29].

Высказано мнение, что врачи – специалисты по ультразвуковой диагностике недооценивают значимость выявления БС, что является одной из причин отсутствия назначения УДХК, что и ведет к образованию желчных камней.

Судьба выявленного БС весьма разнообразна. БС у 5–15% больных трансформируется в желчные камни, что и позволяет определить его стадией ЖКБ. БС может длительно персистировать. Отмечено, что БС самостоятельно исчезает у 50% носителей. Это обстоятельство, видимо, и определяет неактивное, «прохладное» отношение к БС врачей и больных.

Развитие осложнений при БС происходит в 10–15%. С ним связывают развитие т.н. криптогенного острого и хронического панкреатита. Считают, что прохождение микролитов сладжа может сопровождаться повреждениями слизистой дистального отдела ВЖП, спазмом сфинктера Одди с развитием желчной колики и повышением давления в



панкреатической дуктальной системе. Папиллит и стенозирование отверстия большого дуоденального сосочка также могут быть обусловлены БС.

Таким образом, около 30–50% лиц с диагностированным БС находится в «зоне риска». Выделение трех вариантов БС – взвеси гиперэхогенных частиц, эхонеоднородной желчи со сгустками и замазкообразной желчи позволяет прогнозировать динамику БС и тактику терапии. Наименее благоприятным является сладж в виде замазкообразной желчи.

О влиянии БС на функциональное состояние желчевыводящей системы и клиническую симптоматику говорят данные по выявляемости БС. Так, в общей популяции БС наблюдают в 1,7–4%, а среди обследованных по поводу жалоб, характерных для билиарной диспепсии, БС обнаруживают у 24–55% обследованных.

Единого положения по тактике ведения в отношении БС нет. Часто после констатации БС терапевтические действия не проводятся [29]. Так, предлагают начинать терапию, если БС персистирует 3 мес. По нашему мнению, ждать саморазрешения нецелесообразно, и подход должен быть идентичен терапии при лизисе желчных камней. Убедившись в проходимости внепеченочных желчевыводящих протоков и сохранной сократительной способности ЖП, следует начать терапию УДХК по 10–15 мг/кг на ночь с ежемесячным контролем.

Эффективность терапии УДХК составляет за 3 мес. 75–85%. Отмечена целесообразность назначения миотропных спазмолитиков для снятия гипертонуса сфинктера Одди. Рецидивы БС купируют по такой же схеме. Важной является рекомендация по включению в завтрак пищевых холецистокинетиков.

Эффективность терапии УДХК при БС обусловлена тем, что она является единственным средством, обладающим доказанным воздействием на основные зве-

Таблица 1. Характер дисформии ЖП

Характер дисформии ЖП	Количество пациентов (n=32)	%
Перегиб в шейке ЖП	21	66
Перегиб в теле ЖП	9	28
Удлиненный ЖП	2	6

Таблица 2. Динамика жалоб/симптомов

Жалоба/симптом	До лечения (n=32)		После лечения (n=32)	
	n	%	n	%
Боль и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии	17	53%	3	9
Горечь во рту	12	37,5%	3	9
Запоры	17	53%	2	6
БС	32	100%	12	37,5

ня образования холестериновых микролитов. Уменьшение литогенности желчи, улучшение ее реологических свойств в сочетании с оптимизацией кинетики ЖП – условие успеха терапии БС. УДХК снижает количество рецидивов панкреатита у больных с БС [6]. При ПХЭС прием УДХК сопровождался уменьшением приступов боли по билиарному типу [7].

Нами было проведено изучение эффективности и безопасности курсового лечения препаратом УДХК Гринтерол (производитель АО «Гриндекс») у пациентов с дисформией желчного пузыря (ДЖП) и БС.

В открытое несравнительное исследование было включено 20 женщин и 12 мужчин. Возрастной диапазон был от 16 до 62 лет, средний возраст 35,4±9,3 года. Дисформия ЖП в виде перегиба в шейке выявлена у 21 пациента, перегиб в теле пузыря найден у 9 больных, значительно удлиненный ЖП диагностирован у 2 пациентов (табл. 1).

Вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц определен у 28 больных, вариант эхонегативной желчи со сгустками – у 4. Последний вариант был у 3 больных с перегибом в теле и у 1 – с удлиненным ЖП.

Жалобы на умеренные боли в правом подреберье и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии предъявляли 17 человек. Горечь во рту испытывали 12 пациентов. 17 больных жаловались на легкое возникновение вздутия живота и эпизоды алиментарно обусловленного урежения стула. При ЭГДС у 12 больных диагностирована ГЭРБ, 15 пациентам поставлен диагноз жировой болезни печени, из них у 4 была повышена активность АЛТ (не более 2,5 нормы), из них у 2 была повышена γ -ГТП (не более 2 норм).

Все больные получали препарат УДХК Гринтерол 10–15 мг/кг, в один прием в капсулах по 250 мг (2–3 капсулы в день в зависимости от массы тела) на ночь. Средний курс лечения составил 1,5 мес. Боли и дискомфорт в правом подреберье исчезли у 14 из 17, горечь во рту у 9 из 12, у 15 из 17 нормализовался стул. В течение 1,5 месяцев приема препарата Гринтерол побочных эффектов не наблюдали. УЗИ определило исчезновение БС у 20 больных из 32 (табл. 2).

Прием Гринтерола привел к нормализации уровня γ -ГТП в крови, не произошло повышения трансаминаз. Таким образом, 1,5-месячный курс приема Гринтерола привел к улучшению клини-



ческой картины, обусловленной дисформией ЖП и БС, и сопровождался лизисом последнего у 62,5% пациентов.

Выводы

1. Применение препарата Гринтерол у 32 больных с ДЖП и БС в течение 1,5 мес. в дозе 10–15 мг/кг массы тела привело к исчезновению болей в правом подреберье у 82% пациентов, к отсутствию желчной диспепсии у 75% и нормализации стула у 88%, разрешению БС у 62,5% пациентов.

2. В процессе терапии препаратом Гринтерол не отмечено возникновения каких-либо побочных эффектов и нежелательных

явлений, связанных с его приемом.

3. Препарат УДХК Гринтерол имеет доступную ценовую категорию в сравнении с аналогичными средствами.

Полученные результаты применения препарата Гринтерол при ДЖП и БС показали его высокую эффективность (даже при длительности терапии 1,5 мес.) в купировании синдрома абдоминальной боли, желудочной и желчной диспепсии, уменьшении клинических проявлений ГЭРБ.

Гринтерол является препаратом полного цикла производства – предприятие АО «Гриндекс» само производит субстанцию УДХК из экологически чистого, сертифи-

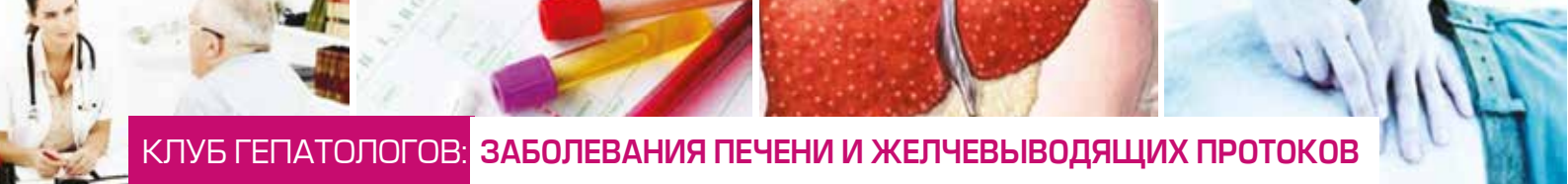
цированного сырья, подвергает ее микронизации и использует для выпуска готовой формы (капсулы 250 мг). Препарат УДХК АО «Гриндекс» имеет европейский сертификат исследования биоэквивалентности.

Заключение

Терапевтическая эффективность препарата Гринтерол, хорошая переносимость и выгодные ценовые характеристики позволяют рекомендовать его широкое применение при дисформии желчного пузыря, а также при дисформии желчного пузыря, сочетающейся с билиарным сладжем, ГЭРБ и НАЖБП. ■

Список литературы

1. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике. Медицинский совет. – 2010; 1–2: 12–16. / Minushkin O.N. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in clinical practice. Meditsinskiy Sovet. – 2010; 1–2: 12–16.
2. Guarino M.P.L., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J. Gastroenterol. – 2013 Aug 21; 19 (31): 5029–5034.
3. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. – 2014 Jul; 12 (7): 1090–1100.
4. Yamamoto R., Tazuma S., Kanno K., Igarashi Y. et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. J. Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2016 Feb; 23 (2): 132–6.
5. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J. Gastroenterol. – 2013; 19 (31): 5029–34.
6. Saraswat V.A., Sharma B.C., Agarwal D.K., Kumar R., Negi T.S., Tandon R.K. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. J. Gastroenterol Hepatol. – 2004 Oct; 19 (10): 1206–11.
7. Okoro N., Patel A., Goldstein M., Narahari N., Cai O. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. Gastrointest Endosc. – 2008 Jul; 68 (1): 69–74.
8. Shi J., Wu C., Lin Y., Chen Y.X., Zhu L., Xie W.F. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J. Gastroenterol. – 2006 Jul; 101 (7): 1529–38.
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015; 2: 41–57. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. – 2015; 2: 41–57.
10. Wijaya I. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Acute Viral Hepatitis: an Evidence-based Case Report. Acta Med Indones. – 2015 Oct; 47 (4): 352–7.
11. Chen W., Liu J.P., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – Issue 4. Art. No.: CD003181.
12. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., Li Y.M., Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol. – 2013 Sep 23; 13: 140.
13. Goulis J., Leandro G., Burroughs A.K. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Lancet. – 1999 Sep 25; 354 (9184): 1053–60.
14. Gluud C., Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. – 2002; (1): CD000551.
15. Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. Am J. Gastroenterol. – 2007 Aug; 102 (8): 1799–807.



16. Lindor K.D., M. Gershwin E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. – 2009; 50 (1): 291–308.
17. Othman M.O., Dunkelberg J., Roy P.K. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J. Gastroenterol.* – 2012 Sep; 13 (3): 103–10.
18. Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A., Harrison M.E., McCashland T., Befeller A.S. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. – 2009; 50: 808–14.
19. Singh S., Khanna S., Pardi D.S., Loftus E.V. Jr., Talwalkar J.A. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* – 2013 Jul; 19 (8): 1631–8.
20. Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J. Obstet Gynaecol Can.* – 2014 Jul; 36 (7): 632–41.
21. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu O. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. – 2015 Mar 16; 10 (3): e0122124.
22. Oh B., Choi W.S., Park S.B., Cho B., Yang Y.J., Lee E.S., Lee J.H. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.* – 2016 Apr; 70 (4): 302–11.
23. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B., Souza R., Spechler S.J. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011 Jul; 34 (2): 146–65.
24. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A. et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. – 2016 Feb 23. pii: canprevres.0276.2015.
25. Щербенков И.М. Возможности терапии дискинезии желчевыводящих путей. *Медицинский совет*. – 2013; 3: 47–51. / Scherbenkov I.M. Possibilities of treatment of biliary dyskinesia. *Meditsinskiy Sovet*. – 2013; 3: 47–51.
26. Немцов Л.М. Фармакотерапия функциональных расстройств билиарного тракта. *Вестник фармации*. – 2014; 4 (60): 86–100. / Nemtsov L.M. Pharmacotherapy of functional disorders of the biliary tract. *Vestnik Farmatsii*. – 2014; 4 (60): 86–100.
27. Иванова О.И., Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы. Эффективная фармакотерапия. – 2015; 37. / Ivanova O.I., Elizavetina G.A., Minushkin O.N., Ardatskaya M.D. Therapeutic approach in combined functional disorders of the intestine and the biliary system. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. – 2015; 37.
28. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. *Consilium medicum*. – 2009; 2: 26–28. / Il'chenko A.A. Management approach for postcholecystectomy syndrome. *Consilium medicum*. – 2009; 2: 26–28.
29. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. *Consilium medicum (Гастроэнтерология)*. – 2012; 2: 14–18. / Il'chenko A.A. Biliary sludge: causes, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum (Gastroenterology)*. – 2012; 2: 14–18.



ГРИНТЕРОЛ®

урсодезоксихолевая кислота

Торговое название: ГРИНТЕРОЛ®

Международное непатентованное название:
Урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма: капсулы 250 мг

Показания к применению:

- растворение холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре,
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическая терапия),
- муковисцидоз.

Способ применения и дозы.

Внутрь. Капсулы принимают вечером, не разжевывая, заливая небольшим количеством воды. Растворение холестериновых камней желчного пузыря: средняя суточная доза – 10 мг/кг, что соответствует:

Масса тела (кг)	Количество капсул
До 60	2
61-80	3
81-100	4
Свыше 100	5

Курс лечения – 6-12 месяцев. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется прием препарата в течение еще нескольких месяцев после растворения камней.

Симптоматическое лечение первичного билиарного цирроза при отсутствии признаков декомпенсации: 10-15 мг/кг (при необходимости – до 20 мг/кг) в сутки в 2-3 приема в первые 3 месяца лечения. После улучшения печеночных показателей суточную дозу можно применять один раз вечером. Рекомендуется следующий режим применения:

Масса тела (кг)	Суточная доза	Утром	Днем	Вечером
47-62	3	1	1	1
63-78	4	1	1	2
79-93	5	1	2	2
94-109	6	2	2	2
Свыше 100	7	2	2	3

Продолжительность курса лечения не ограничена. В редких случаях в начале лечения могут ухудшиться клинические симптомы (участься зуд). В этом случае следует применять по одной капсуле ежедневно, далее следует постепенно повышать дозировку (еженедельно увеличивая суточную дозу на одну капсулу) до тех пор, пока не будет достигнут рекомендованный режим дозирования.

Дети в возрасте 6-18 лет.

Муковисцидоз: суточная доза составляет 20 мг/кг, с дальнейшим увеличением до 30 мг/кг, при необходимости.

Побочные действия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: неоформленный стул или диарея.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата,
- рентгеноположительные (с высоким содержанием Ca^{2+}) желчные камни,
- нефункционирующий желчный пузырь,
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника, змиема желчного пузыря,
- цирроз печени в стадии декомпенсации,
- выраженная печеночная и/или почечная недостаточность,
- панкреатит,
- непроходимость желчных протоков (общих желчных протоков или пузырных протоков),
- частые эпизоды печеночных колик,
- дети до 6 лет,
- дети с атрезией желчевыводящих путей: неудачная порто-энтеростомия, не восстановлен нормальный ток желчи.

Лекарственные взаимодействия.

Антациды, содержащие алюминия гидроксид, алюминия оксид и ионообменные смолы (колестирамин, колестипол), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике. Урсодезоксихолевая кислота может усилить поглощение циклоспорина из кишечника, поэтому при одновременном применении следует скорректировать дозу циклоспорина.

Урсодезоксихолевая кислота может снижать всасывание ципрофлоксацина. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин или прогестины, пероральные контрацептивы увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты.

Особые указания.

Лечение должно осуществляться под наблюдением врача. При назначении с целью растворения желчных камней необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, концентрации билирубина.

Беременность и лактация

Применение во время беременности возможно только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует отказаться от кормления грудью.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационное удостоверение
РК-ЛС-5N№022956 от 04.05.2017г. до 04.05.2022г.

Представительство АО «Гриндекс»

050010, г. Алматы, пр. Достык,
угол ул. Богенбай батыра,
д. 34а/87а, офис № 1
т./ф. 291-88-77, 291-13-84
эл. почта: grindex.asia.kz@mail.ru

10.21518/2079-701X-2017-11-120-124

Дифдиагноз СРК, или еще раз к вопросу о «мусорной корзине»



И.В. Егоров¹ – д.м.н., профессор, М.А. Попова² – к.м.н.

¹ Институт интегративной семейной терапии, г. Москва

² Поликлиника ООО «АСПЭК-Медцентр», г. Ижевск

Клинические критерии синдрома раздраженной толстой кишки очерчены и хорошо известны. Однако нередко врачи-практики приходят к данному суждению, не ориентируясь на критерии. Между тем диагноз хронического колита «вышел из моды», не ставится клиницистами, дабы не прослыть отставшими от современных тенденций. Это приводит к гипердиагностике одного состояния и гиподиагностике другого и, как следствие, к неверному лечебному подходу. Представленный ниже случай демонстрирует ошибочно выставленный диагноз и те последствия, к которым это привело.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, хронический колит, меланоз толстой кишки, психосоматика.
I.V. Egorov¹ – MD, Professor, M.A. Popova² – PhD in medicine

¹ Institute of Integrative Family Therapy, Moscow

² Polyclinic of LLC ASPEK-Medcenter, Izhevsk

Differential diagnosis of irritated bowel syndrome (IBS) or once more about dustbin

The clinical criteria of the irritated bowel syndrome are well-defined and well-known. But often practicing doctors come to this judgement without support of criteria. Meanwhile diagnosis of chronic colitis is out of fashion, is not established by clinicians to prevent their acknowledgement as doctors lagging behind modern trends. This leads to hyperdiagnosis of one state and hypodiagnosis of the other state and, as a consequence, to the erroneous therapeutic approach. The case further demonstrates an erroneous diagnosis and consequences to which it led.

Keywords: irritated bowel syndrome, chronic colitis, melanosis coli, psychosomatics.

Во все времена существовали диагнозы, которые оказывались удобной «отмазкой» для спешащего доктора. Чего стоит одна вегетососудистая дистония, под маской которой могли протекать миокардиты у подростков, ранние проявления эссенциальной гипертензии, неврогенные и психогенные расстройства у молодых людей? Вспоминается фраза М. Classen, написанная еще в 1994 г.: «Диагноз «хронический гастрит» часто выполняет роль «мальчика для битья» (Prügelknabe) и ставится при любых неясных жалобах, касающихся верхних отделов желудочно-кишечного тракта». Другими словами, в практике врача имеются диагнозы – «мусорные корзины», к

которым прибегают всякий раз, когда пациент кажется «типовым» и не требующим углубленного поиска.

Такая же участь в последние годы постигла «синдром раздраженного кишечника» (СРК), впервые описанный под названием «слизистого колита» в 1892 г. самим Уильямом Ослером, который выделил основные проявления болезни и обратил внимание на то, что они чаще наблюдаются у пациентов со склонностью к истерии и депрессии. Как только не обозначали проявления этого состояния за последние 100 лет: функциональная колопатия, кишечная колика, дискинезия толстой кишки, невроз кишечника, нервная диарея и т.д. Это лишь подчеркива-

ет, что заболевание такое есть и требует от врача знаний и внимания. Да вот только все чаще именно знаний и внимания оказывается маловато, и СРК выставляется совсем не там, где нужно. Ниже приведем клиническую демонстрацию такого случая.

Пациентка С., 25 лет, обратилась с жалобами на запоры по 6–7 дней, с которыми справляется при помощи слабительных препаратов. Отмечает давящие боли в животе после еды, вздутие живота. Периодически возникает тошнота, пару раз возникала рвота недавно съеденной пищей. Постоянно испытывает слабость.

При сборе анамнеза выяснилось, что пациентка «болеет, сколько себя

помнит». Страдает запорами с детства, позывов к дефекации не испытывала никогда. Сама связывает свое состояние с неправильным питанием и нервно-психическими переживаниями (живет по учебной визе в США, но медицинские консультации и исследования проводит в России). В последние годы раз в неделю использует различные аптечные слабительные средства, понимая, что «стул должен быть». В связи с болью в животе обращалась к врачам. Поскольку самочувствие улучшается после опорожнения кишечника, в основном выставляется диагноз «синдром раздраженного кишечника с запорами». При подробном опросе удалось детализировать характер «боли»: это, скорее, чувство тяжести, дискомфорта без четкой локализации. Однократно был выявлен повышенный уровень антител к тиреоглобулину, в связи с чем предположили, что запоры связаны с гипотиреозом (хотя уровень гормонов щитовидной железы был в норме); принимает 25 мкг эутирокса, однако динамики в состоянии от этого не произошло. За несколько лет перепробовала сеннаде, дульколак, гутгалакс, макрогол. По рекомендациям врачей использует ферментативные препараты, желчегонные травы. Хотя считает себя больной «всю жизнь», неприятным дополнением стало присоединение в последние месяцы периодической тошноты, дважды возникла рвота съеденной недавно пищей. Все время испытывает слабость, снижение аппетита (вес стабильный). Спит плохо: долгое засыпание, утром разбитость, сонливость днем.

С. окончила с золотой медалью школу с углубленным изучением иностранных языков, подтвердила международный уровень владения английским (TOEFL). Поступила на факультет международного менеджмента в Университет Массачусетса (Бостон). Обучение, которое необходимо сочетать с подработкой, проходит сложнее, чем она предполагала, занимает почти все время; признается, что «есть хвосты». В настоящее время проводит дома летние каникулы.

Менструальный цикл нерегулярный, menses обильные. Лишь в последние полгода на фоне приема фемостона цикл удалось стабилизировать, кровопотеря стала меньше. Перенесенные заболевания: цистит, дискинезия желчевыводящих путей. Тонзилэктомия в 12 лет. Наследственность: по материнской линии – ревматоидный артрит у матери, сахарный диабет у бабушки, по отцовской – запоры у бабушки. Вакцинацию не проводит.

В практике врача имеются диагнозы – «мусорные, корзины», к которым прибегают всякий раз, когда пациент кажется «типичным» и не требующим углубленного поиска. Такая же участь в последние годы постигла «синдром раздраженного кишечника» (СРК), впервые описанный под названием «слизистого колита»

Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 164 см, вес 51 кг. Кожные покровы и видимые слизистые бледноваты, чистые. Отеков нет. Язык обложен белым налетом. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, дующий систолический шум над верхушкой. АД 100/60 мм рт.ст., пульс 78 ударов в мин. Живот мягкий, несколько вздут (тимпанит над правыми отделами), болезненный по ходу толстой кишки, больше слева. Печень – по краю реберной дуги. Симптомы Ортнера и Пастернацкого отрицательные. Мочеиспускание – без особенностей.

Уже при первичном знакомстве с пациенткой возникли вполне оправданные сомнения в том диагнозе, с которым она велась многие годы. Как известно, правильно собранный анамнез – это 70%-ная гарантия верного диагностического суждения. Синдром раздраженного кишечника – это чаще всего психогенно обусловленный симптомокомплекс, и в этом отношении психологических предпосылок у С. было более чем достаточно: «комплекс отличницы», уязвленный за время учебы в США перфекционизм, жизнь вдали от дома и привычной социальной сре-

ды. К этому мы еще вернемся в дальнейшем. Но все эти факторы возникли позже имеющихся у нее проблем со здоровьем. Кроме того, появление запоров с раннего детства уже должно было натолкнуть на мысль об органической, а не функциональной причине симптомов. Не было сомнений в том, что она нуждается в обследовании толстой кишки. До проведения колоноскопии были проведены и некоторые другие исследования.

В клиническом анализе крови гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ в л, лейкоциты $8,1 \times 10^9$ в л (палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, эозинофилы 3%, лимфоциты 33%, моноциты 6%), тромбоциты 221×10^9 в л, СОЭ 21 мм/ч., умеренный анизоцитоз. В общем анализе мочи 2–5 лейкоцитов в п/зр. В биохимическом анализе ферритин 17,0 мкг/л, железо 15,85 мкмоль/л, в остальном – без отклонений от нормы. При анализе кала на фекальный кальпротектин – 186 мкг/г (норма <50 мкг/г). При гормональном исследовании ТТГ 1,64 мМЕ/л, ФСГ 2,6 мМЕ/л (снижен для 21 дня цикла), ЛГ 5,4 мМЕ/л, пролактин 124,2 мМЕ/л, СТГ 7,3 нг/мл.

При УЗИ внутренних органов – признаки диффузных изменений поджелудочной железы. При ЭГДС, проведенной за месяц до настоящей консультации, выявлен поверхностный гастрит.

Фиброколоноскопия: эндоскоп удалось провести до поперечного отдела ободочной кишки. В анальном канале виден внутренний одиночный геморроидальный узел до 5–6 мм диаметром. В просвете кишечника, на стенках кал типа пластилина. Водой не отмывается. В просвете кишечника много мутной клейкой слизи, образующей нити в просвете и напоминающей бронхиальную слизь (рис. 1). Водой слизь не отмывается. Сигма удлинена. Прохождение ее сопровождается болезненными ощущениями у пациентки. Перистальтика прослеживается, симметричная. Слизистая на всех видимых участках отечная, крипты заполнены густой

слизью. Видны белесоватые участки до 2–3 мм в диаметре, напоминающие кисты и заполненные слизью. Капиллярная сеть набухшая, типа внутрислизистых точечных кровоизлияний, поэтому вид слизистой синюшный с многочисленными вкраплениями коричневатых участков различного размера. Произведена биопсия двух участков слизистой сигмовидной кишки. Заключение: Признаки диффузного воспаления и меланоза левых (осмотренных) отделов толстой кишки. Долихосигма. Внутренний геморрой.

Морфологическое исследование: в образцах слизистой толстой кишки на фоне неактивного хронического воспаления в собственной пластинке кластеры крупных клеток без признаков атипии, содержащих в цитоплазме гранулы бурого цвета (рис. 2). Заключение: гистологическая картина не противоречит эндоскопическому диагнозу меланоза толстой кишки и неспецифического колита.

По результатам клинического, инструментального и морфологического исследований был выставлен клинический диагноз: *Долихосигма. Хронический неязвенный колит. Меланоз толстой кишки. Обстипационный синдром. Железодефицитная анемия легкой степени. Астеноневротический синдром.*

Рекомендовано:

1. Диета с кисломолочными продуктами, богатая зеленью, орехами. Вареная свекла три раза в неделю. Мюсли, отруби.
2. Расширение питьевого режима до 30 мл/кг массы тела.
3. Постепенный отказ от химических слабительных средств.
4. Мукофальк – одно саше дважды в день (месяц) с последующим переходом на одно саше ежедневно.
5. Дюфалак 20 мл – вечером ежедневно с последующей постепенной отменой.
6. Пангрол 25 000 ед., 1 капс. 2 раза в день во время обеда и ужина в течение месяца.
7. Сидерал Форте, 1 табл. в день – три месяца с первым контро-



Рисунок 1. Картина меланоза слизистой толстой кишки при колоноскопии

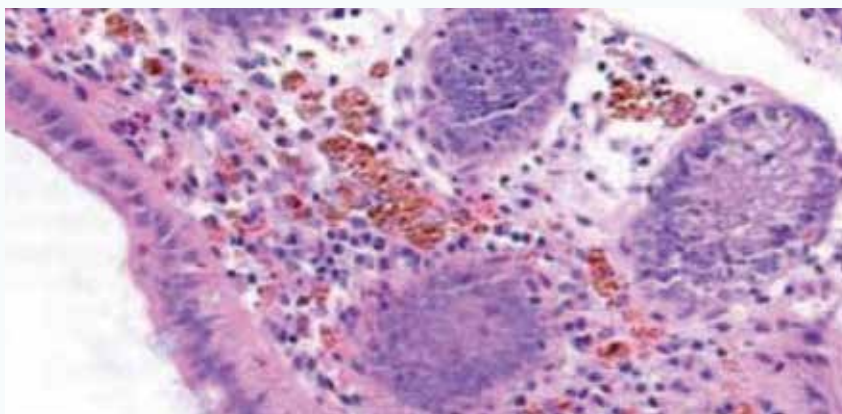


Рисунок 2. Гранулы меланина в биоптате из толстой кишки

лем ферритина через два месяца после начала терапии.

8. Адаптол 500 мг, 1 табл. 2 раза в день – три недели, затем одна таблетка в сутки до трех месяцев.

9. Йога-терапия, висцеральный массаж.

Уже через неделю пациентка отметила улучшение состояния: появились самостоятельные позывы к дефекации, стул мягкий однократный раз в 2–3 дня. Исчезла тяжесть в животе, тошноты нет. Улучшилось настроение, стала лучше спать.

С точки зрения диагностики нашу пациентку нельзя назвать сложной. Было достаточно одного лишь исследования, чтобы ответить на ключевой вопрос: отчего у нее запоры? Причина – в анатомической особенности толстой кишки, в долихосигме. Тогда почему С. так долго вели с неверным диагнозом?

Раньше общепринятым был диагноз «хронический колит», на счет которого относили и боли в

животе, и запоры, и метеоризм, и прочие симптомы, которые могли вовсе и не иметь воспалительной («ит») природы. Не то чтобы такого состояния теперь не было, но на сегодняшний день понятие «колит» принято использовать в более специфических случаях: туберкулезный колит, амебиазный колит, язвенный колит и т.д. Термин «хронический колит» в старом понимании сегодня не в чести. Ему на смену пришло понятие «синдром раздраженного кишечника». Однако от путаницы и своеобразного «диагностического бедлама» это не спасло. СРК превращен врачами, по большому счету, в некий «хронический гастрит для кишечника», в «мусорную корзину». Пожалуй, стоит снова напомнить условия, необходимые для данного клинического заключения [2].

Как уже упоминалось выше, пациентами оказываются молодые люди (от 15 до 45 лет) с эмоциональной нестабильностью. По складу темперамента: холерики и меланхолики (сангвиники и флегматики –

нет). Важный момент – пестрота жалоб: они предъявляются во множестве (и живот урчит, и сердце «колет», и щитовидка «душит»), а объективной картины почти никакой нет.

Согласно Четвертым Римским диагностическим критериям (2016 г.), СРК устанавливаются в случае, если рецидивирующая боль в животе, возникающая не менее 3 дней в месяц за последние 3 месяца, на протяжении не менее 6 месяцев перед постановкой диагноза, сочетается с двумя или более признаками:

- купирование или уменьшение боли после дефекации¹,
- начало ассоциируется с изменением частоты стула,
- начало ассоциируется с изменением консистенции кала.

Соответствует ли клиническая картина нашей больной этим критериям? Абсолютно не соответствует! Во-первых, не столько запоры появились на фоне «боли» (как это понимали встречавшиеся ей в прошлом врачи), сколько неприятные ощущения в животе сопровождали многолетний обстипационный синдром. Во-вторых, у С. по большому счету нет никакой боли. Есть вполне закономерная тяжесть, чувство переполненности, которая не может присутствовать у человека, который ежедневно ест, но в туалет не ходит по многу дней. В-третьих, разве можно брать в расчет то, что после опорожнения кишечника раз в неделю на фоне слабительного средства ей становилось легче? Кому же не будет лучше при «освобождении» после стольких дней «завала»? Разве это похоже на уменьшение болевого синдрома при СРК после самостоятельной дефекации? Другими словами, диагноз был совершенно неверным и способствовал развитию осложнений, которые и выявились при колоноскопии [3].

СРК – это диагноз исключения! Даже сама клиническая картина нашей больной «кричала», что заболевание у нее органическое. При лабораторном исследовании выявлен повышенный кальпротектин – сви-

детельство воспалительного компонента. Это вещество образуется нейтрофилами, выходящими в просвет кишечника, и обнаруживается лишь при наличии той или иной степени колита (или энтерита). При болезни Крона или неспецифическом язвенном колите кальпротектин оказывается очень высоким (более 500 мкг/г и даже выше 1000 мкг/г). При СРК он в норме [4]. У С. обнаружено повышение до 186 мкг/г. Данные колоноскопии в полной мере объясняли эту лабораторную «находку».

Что же было обнаружено эндоскопистом, кроме факта долихосигмы? Колит! Публикации последнего десятилетия постепенно сформировали у клиницистов впечатление, что ни колита, ни дисбиоза вроде как не существует, что это «устаревшие взгляды». На самом-то деле сами по себе длительные запоры не могут не привести к воспалительным вторичным изменениям в толстой кишке!

В патогенезе хронического колита большую роль играют ослабление неспецифических иммунологических механизмов, аллергический компонент, сенсibilизация к аутомикрофлоре, дисбактериоз, появление бактериальных штаммов с повышенной вирулентностью. Патологические изменения в толстой кишке неспецифичны и имеют стереотипный характер независимо от причин, ведущих к их развитию. Морфологически обнаруживаются дистрофические изменения эпителия толстой кишки, вплоть до атрофии, выраженная клеточная инфильтрация слизистой и мышечного слоя, расширение или атрофия крипт, увеличение бокаловидных клеток, полнокровие капилляров, соединительнотканное разрастание.

Обратимся снова к протоколу фиброколоноскопии. Специалист подчеркивает, что напоминающий пластилин кал не отмывается водой. Под ним неминуемо возникнет повреждение слизистой: на всех видимых участках она отечна, крипты заполнены густой слизью. Она же в большом количестве определяет-

ся в просвете, растягивается между стенками клейкими нитями. И хотя согласно МКБ 10 пересмотра выделяют радиационный, токсический, аллергический, паразитарный и протозойный, а также лекарственный варианты колита, вновь следует подчеркнуть, что важное значение имеют предшествующие функциональные нарушения в толстой кишке: дискинезии, избыточное отделение слизи, нервно-эндокринные нарушения и др.

Но, кроме воспаления, упорные запоры вызвали у С. еще одно осложнение: меланоз толстой кишки. К нему приводит не только обстипация, но и сопутствующее злоупотребление слабительными препаратами. Сам термин звучит тревожно, наводя на мысль об онкологическом процессе. Однако меланоз – доброкачественное состояние (хотя при длительном «стаже» увеличивается частота колоректального рака). Он характеризуется наличием глубокой пигментации, нарастающей от внутреннего конца анального сфинктера в проксимальном направлении. Происхождение и характер пигмента остаются спорными, хотя последние данные электронной микроскопии указывают на то, что это липофусцин, образующийся перерожденными митохондриями [5].

Большинство пациентов с меланозом толстой кишки предъявляют жалобы на запоры и имеют в анамнезе факт злоупотребления слабительными в больших дозах. С отменой слабительных препаратов меланоз толстой кишки может исчезать. Меланоз обнаруживается, как правило, случайно во время выполнения эндоскопического исследования по поводу симптомов какого-либо другого заболевания толстой кишки. Окраска слизистой оболочки, определяемая при эндоскопии, варьирует в широких пределах. Пигментация может быть светлой, серовато-коричневой, темно-коричневой или даже черной. Сплошной характер окрашивания отсутствует, имеется множество тонких желтоватых разделительных линий, обу-

¹ Так этот признак был сформулирован в Третьих Римских критериях (2006 г.) Четвертые заменили его на: «боль связана с дефекацией», однако мы сами ни разу не встречались с ситуациями, когда при СРК болевой синдром после дефекации усиливался. Он именно уменьшается либо полностью проходит.

словливающих мозаичную картину. Причина этой исчерченности заключается в поверхностных кровеносных сосудах кишечной стенки и лимфатических фолликулах, имеющих вид желтых пятен.

В патогенезе хронического колита большую роль играют ослабление неспецифических иммунологических механизмов, аллергический компонент, сенсибилизация к аутомикрофлоре, дисбактериоз, появление бактериальных штаммов с повышенной вирулентностью

Меланоз толстой кишки не требует лечения [6]. При прекращении использования химических (в т.ч. и растительных) слабительных средств заболевание проходит самостоятельно. Для нормализации стула следует соблюдать водный режим (пить не менее 2 литров воды в сутки) и диету, богатую растительной клетчаткой и кисломолочными продуктами. Таким пациентам необходимо регулярно заниматься спортом, а при необходимости использования слабительных применять объемные слабительные, например, содержащие шелуху семян подорожника. Наша пациентка прекрасно отреагировала на такой лечебный подход.

И еще об одном аспекте хотелось бы сказать несколько слов. Как мы уже указывали, С. в последнее время нередко тошнит, несколько раз была рвота. Ни «поверхностный гастрит», выявленный при ЭГДС, ни диффузные изменения в поджелудочной железе объяснить этого не могут. И вот тут-то следует вернуться к тому эмоциональному фону, в котором живет девушка в последние пару лет. Выяснилось, что она оказалась не готова к жизни в США,

где ритм обучения и требования Бостонского университета слишком разительно отличались от образа жизни на Родине.

Как это может быть связано с тошнотой? Самым прямым образом! Психосоматической природой тошноты чаще всего оказываются подсознательные страхи: перед новым событием, новыми идеями, каким-то человеком, перед нарушением своих планов или необходимостью покинуть безопасное и привычное место. Когда организм готовится сражаться или убежать, он должен облегчить себя и выбросить все лишнее и из желудка, и из кишечника, и из мочевого пузыря (с последней потребностью связано учащенное мочеиспускание на нервной почве, которое донимает многих невротиков). Кроме того, оборонительное тревожное восприятие мира всегда активизирует симпатическую нервную систему и ингибирует парасимпатическую, которая отвечает за нормальную перистальтику [1].

Другой причиной может быть мышечное перенапряжение, которое возникает в стрессовой ситуации. В первую очередь это касается скелетной мускулатуры, например, мышц живота, повышающих внутрибрюшное давление и вызывающих тошноту. Кроме того, на сильное волнение реагируют и мышцы верхних отделов пищеварительной системы, что заканчивается позывами к рвоте. Еще один механизм – аэрофагия: в состоянии тревоги человек, сам того не замечая, дышит ртом, заглатывая порой большие объемы воздуха. Стремясь наружу, он также может вызвать тошноту.

В состоянии острого волнения, сильной внезапной тревоги диспеп-

сические симптомы нарастают быстро, но и проходят сразу после того, как пациент перестает беспокоиться. Однако при наличии постоянного стресса или страха симптомы тошноты могут быть непривязанными к какому-то конкретному событию, поэтому оказываются «неясными», оказываются причиной обращения к гастроэнтерологу. Человеку, пребывающему в состоянии «хронической тревоги», кажется, что он спокоен, но на самом деле это далеко не так, и высокое вегетативное напряжение у него по-прежнему существует. Он как готовился «бороться или убежать», так и готовится. Только сам этого не замечает.

Психотерапевтическая работа не входила в возможности настоящей консультации, поэтому нашей пациентке была рекомендована работа с квалифицированным специалистом. Но существуют меры самопомощи, о которых ей было рассказано: медленное дыхание через нос в момент тошноты, расслабление мышц брюшного пресса, умывание прохладной водой. Кроме того, С. требовалось научиться опровергать мысли о собственной беспомощности. Для этого следует записать на листе бумаги от руки (это важно – не при помощи гаджетов, компьютеров и т.д., именно от руки) те мысли, которые делают ее беспомощной. А затем очень подробно, пункт за пунктом, написать логическое опровержение этих своих мыслей. Чем больше опровержений она нашла бы и чем более логичными и развернутыми они были, тем лучше. Этот метод помогает уменьшить любые физические проявления острой тревоги, в том числе и тошноту. ■

Список литературы

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и применение. – М.: Ин-т ОГИ, 2004. – 336 с.
2. Ардатская М.Д. Синдром раздраженного кишечника. Клиническая лекция. Consilium medicum. Гастроэнтерология. Приложение. – 2010; 8: 21–26.
3. Синдром раздраженного кишечника: учебное пособие. Под ред. И.В. Маева. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ. – 2004. – 72 с.
4. Шептулин А.А. Синдром раздраженного кишечника. – РМЖ, 1997; 5 (22).
5. Freeman H.J. Melanosis in the small and large intestine. World J. Gastroenterol. – 2008; 14 (27): 4296–4299.
6. Nusko G., Schneider B., Muller G., Kusche J., Hahn E.G. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factor for colorectal neoplasm. Pharmacology. – 1993; 47: 234–241.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2017 г., стр. 120–124.

Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита



О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин
Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность таблетированной и капсулированной микрогранулированной лекарственных форм панкреатина, сопоставив результаты 4-недельного лечения 60 больных хроническим панкреатитом (болевая форма) с умеренными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ).

Материал и методы. Наблюдалось 60 больных хроническим панкреатитом (ХП) билиарной или алкогольной этиологии в стадии обострения (болевая форма) без выраженных проявлений внешнесекреторной недостаточности органа.

Активность воспалительного процесса оценивали на основании показателей клинического анализа крови, активности амилазы в сыворотке крови и моче, уровня С-реактивного белка. Для оценки изменений внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных изучали копрограмму, активность фекальной эластазы. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) оценивали размеры и акустическую структуру ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки, состояние сосудов портальной системы, а также мезентериальных сосудов. Компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости проводили с внутривенным введением контраста «Омнипак».

Результаты. Выявлена сравнимая эффективность таблетированных форм панкреатина с кишечнорастворимой оболочкой и капсулированного препарата, содержащего микрогранулы панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, при лечении умеренных проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Установлено более выраженное положительное влияние препарата Мезим® форте 10 000, по сравнению с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозировке (10 000 ЕД липазы), на динамику абдоминальной боли при ХП с умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. Применение Мезим® форте 10 000 крайне редко вызывает такое осложнение ферментативной терапии, как запор ($p < 0,05$, для указанных различий в сравнении с капсулированным микрогранулированным панкреатином). **Выводы.** Результаты клинического исследования показывают, что таблетированный препарат панкреатина Мезим® форте 10 000 более часто позволяет купировать или существенно уменьшить абдоминальную боль при ХП ($p < 0,05$) по сравнению с капсулированным микрогранулированным препаратом панкреатина. Кроме того, Мезим® форте 10 000 обеспечивает сравнимую с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозировке компенсацию умеренной внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. На фоне терапии препаратом Мезим® форте 10 000 осложнения в виде запоров регистрируются существенно реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$).

Ключевые слова: панкреатин, панкреатическая боль, внешнесекреторная недостаточность.

V.T. Ivashkin, O.S. Shifrin

The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful form of chronic pancreatitis

Aim of investigation. To study clinical efficacy of tablet and encapsulated microgranulated preparations of pancreatin, comparing results of 4-week treatment of 60 patients with chronic pancreatitis (painful form) with moderate disorders of exocrine function of the pancreas. **Methods.** Sixty patients with chronic pancreatitis (CP) of biliary or alcoholic etiology in stage of relapse (painful form) without severe manifestations of exocrine insufficiency were studied. Activity of inflammatory process

estimated by parameters of total blood count, activity of serum and urine amylase, level of C-reactive protein. For evaluation of changes of exocrine function of the pancreas general stool test and fecal elastase activity were studied in all patients. At ultrasound investigation (US) sizes and acoustic structure of pancreas, liver, gallbladder, spleen, state of vessels of portal system, and mesenteric vessels were estimated. Computer tomography (CT) of organs of abdominal cavity was carried out with intravenous injection of «Omnipaque» contrast. **Results.** Comparable efficacy of tablet forms of pancreatin with enteric-soluble coating and encapsulated agent, containing microgranules of pancreatin in enteric-soluble coating was revealed at treatment of moderate signs of exocrine insufficiency of the pancreas. More pronounced severe positive effect of Mezymb-forte® 10 000 was found in comparison to Creon 10 000, on dynamics of abdominal pain at CP with moderate manifestations of exocrine insufficiency of pancreatic function. Application of Mezymb-forte® 10 000 extremely rarely causes such complication of enzyme treatment as constipation ($p < 0,05$, for specified differences in comparison to Creon 10 000).

Conclusions. Results of clinical investigation show, that the tablet preparation of pancreatin Mezymb-forte® 10 000 allows to stop or essentially reduce abdominal pain at CP more frequently ($p < 0,05$), in comparison to encapsulated microgranulated agent of pancreatin. Besides this, Mezymb-forte® 10 000 provides comparable to that Creon compensation of moderate exocrine insufficiency of pancreatic function. On a background of treatment by Mezymb-forte® 10 000 complications such as constipations are detected much less often, than at similar treatment by Creon 10 000 ($p < 0,05$).

Keywords: *pancreatin, pancreatic pain, exocrine insufficiency.*

Причины развития болей при хроническом панкреатите (ХП) многообразны, что обуславливает разнообразие подходов к их купированию и устранению причин, их вызвавших [1]. Выделяют следующие факторы развития болей при ХП: наличие псевдокист, гипертензия главного панкреатического протока, гипертензия мелких панкреатических протоков, стенозы общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки, а также наличие активного воспалительного процесса в ткани органа [2]. В последнем случае, то есть при наличии собственно воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ), к особенностям абдоминальной боли относят короткий период выраженной абдоминальной боли (менее 10 дней), длительные периоды отсутствия сильных болей, хороший эффект от проведения терапевтических мероприятий.

В то же время наличие гипертензии в протоковой системе ПЖ, стенозов желчного протока и двенадцатиперстной кишки, псевдокист, по сути являющихся осложнениями первичного воспалительного процесса в поджелудочной железе, обуславливает особый характер боли. Такая абдоминальная боль характеризуется длительными периодами обострения, короткими ремиссиями, устойчивым позитивным эффектом лишь после выполне-

ния хирургических или эндоскопических вмешательств [3].

При наличии активного воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы важнейшее значение приобретают мероприятия, направленные на создание функционального покоя органа – необходимых условий для обеспечения минимальной функциональной активности ацинарных клеток, что обеспечивает снижение процессов аутолиза и воспаления [4].

В случае развития внешне-секреторной панкреатической недостаточности, например, при уменьшении массы функционально активной ткани при фиброзе или липоматозе органа, в просвет двенадцатиперстной кишки выделяется недостаточно панкреатических ферментов (ПФ). Вследствие ферментативного дефицита слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки по механизму отрицательной обратной связи усиливает выработку холецистокинин-панкреозимина (ХЦК-ПЗ). Дополнительно выработанный поджелудочной железой ХЦК-ПЗ, стимулируя панкреатическую секрецию, усугубляет процессы воспаления и аутолиза, повышает уровень внутрипротоковой гипертензии, усиливая абдоминальную боль панкреатогенного происхождения [5].

Первым этапом снижения экзокринной активности ПЖ за

счет уменьшения внешних стимулирующих воздействий должна быть диета со значительным ограничением жиров. Такой подход способствует снижению внешнесекреторной деятельности ПЖ, уменьшению протоковой гипертензии и активности воспаления ткани ПЖ.

С другой стороны, многочисленными исследованиями доказано, что наличие экзогенных протеаз в просвете двенадцатиперстной кишки уменьшает высвобождение ХЦК-ПЗ. Этим достигается обратимое ингибирование выработки эндогенных ферментов ПЖ и обеспечивается функциональный покой органа. Уменьшение выработки ХЦК-ПЗ связано с тем, что при попадании в просвет двенадцатиперстной кишки ПФ, как экзогенных, так и эндогенных, по механизму «отрицательной обратной связи» происходит снижение выработки холецистокинин-релизинг-пептида и секретин-релизинг-пептида, что способствует созданию функционального покоя поджелудочной железы и купированию или снижению интенсивности абдоминальной боли. Решающее значение в реализации подобного механизма действия ферментов в уменьшении выработки соответствующих релизинг-факторов с последующим ингибированием экзокринной функции ПЖ принадлежит протеазам.

Сочетание диетических огра-

ничений [7] и адекватная ферментная терапия, создающие относительный функциональный покой органу, благоприятно отражаются на состоянии ПЖ не только при собственно воспалительном процессе в органе, но и при многочисленных сопутствующих ХП изменениях: ишемии, вовлечении в процесс окончаний нервных волокон, фибротических изменениях в паренхиме железы.

Большое значение в современной панкреатологии придается аспектам изучения сравнительной эффективности капсулированных микрогранулированных и таблетированных препаратов панкреатина в лечении болевой формы ХП. Большинство панкреатологов придерживаются точки зрения, что таблетированные препараты панкреатина с высокой ферментативной активностью имеют определенные преимущества [6, 7, 9, 10]. Это мнение базируется на результатах проведения 5 больших плацебо-контролируемых исследований, в которых изучена эффективность капсулированных и таблетированных ферментных препаратов при болевой форме ХП. Так, в исследовании А. Malesci и соавт. [8] отмечено отсутствие статистически достоверного анальгетического эффекта при использовании таблетированных препаратов панкреатина у пациентов с болевой формой панкреатита. Однако в этой работе авторы наблюдали пациентов с тяжелыми рецидивирующими формами алкогольного панкреатита. В целом результаты двух контролируемых исследований, изучавших влияние таблетированных препаратов панкреатина на выраженность абдоминальной боли, показали, что на фоне лечения такими препаратами боли исчезли или существенно уменьшились. В трех других контролируемых исследованиях продемонстрировано отсут-

ствие достоверного влияния на выраженность боли капсулированных микрогранулированных препаратов панкреатина, заключенных в энтеросолюбильную оболочку.

Объяснение приведенного выше феномена, очевидно, заключается в следующем. Для запуска механизма «отрицательной обратной связи» с последующим снижением внешнесекреторной активности ПЖ экзокринные протеазы должны контактировать с рилизинг-пептидами в начальном отделе двенадцатиперстной кишки. В большинстве случаев у больных панкреатитом на момент начала лечения ферментативными препаратами уже присутствует в той или иной степени панкреатическая недостаточность, проявляющаяся в том числе и снижением продукции бикарбонатов. Происходит закисление дуоденального содержимого, и капсулированные микрогранулированные препараты панкреатина не могут раствориться в начальных отделах двенадцатиперстной кишки, и, следовательно, не может произойти должного контакта экзогенных протеаз с рилизинг-пептидами. В этих случаях трудно рассчитывать на уменьшение боли [11].

Очевидно, при болевой форме хронического панкреатита более предпочтительны таблетированные формы панкреатина с высокой ферментативной активностью и имеющие кишечнорастворимую оболочку, которая препятствует разрушению ферментов в кислой среде желудка. С другой стороны, особенность фармакодинамики таблетированных форм обеспечивает своевременный выход экзогенных протеаз в начальных отделах двенадцатиперстной кишки. В то же время микрогранулы и микротаблетки панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, скорее всего, будут оказывать

свое биологическое действие в более дистальных отделах тонкой кишки.

Материал и методы исследования

Нами наблюдалось 60 больных хроническим панкреатитом билиарной или алкогольной этиологии в стадии обострения (болевая форма) без выраженных проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Важнейшим клиническим признаком заболевания у всех пациентов являлась абдоминальная боль.

Для объективизации уровня абдоминальной боли мы использовали 10-балльную оценочную шкалу (градации от «нет боли» до «нестерпимая боль»).

Из исследования исключены больные, у которых абдоминальная боль была вызвана выраженной гипертензией крупных протоков, большими псевдокистами, наличием стенозирования желчного протока или двенадцатиперстной кишки. Таким образом, во всех случаях у больных отмечалась боль, связанная с воспалительными изменениями ткани ПЖ (боль типа А). Наличие боли, как важнейшего клинического симптома болезни в период обострения, позволило нам установить у всех пациентов болевую форму заболевания.

В ходе проводимых исследований в течение 4 нед. 30 больных хроническим панкреатитом в стадии обострения (болевая форма) с умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности получали препарат Мезим® форте 10 000 по 2 таблетки 3 раза в день во время еды. Аналогичная группа пациентов получала препарат капсулированного микрогранулированного панкреатина в аналогичной дозе по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Группы больных сопоставимы как по этиологии заболевания, так и по половым и

возрастным характеристикам. Среди больных, получавших Мезим® форте 10 000 (группа А, 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 42,3±5,9 года), билиарный панкреатит диагностирован у 14 пациентов, алкогольный – у 13, смешанный (алкогольный и билиарный) – у 3.

Среди больных, получавших капсулированный микрогранулированный панкреатин (группа Б, 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст 38,7±6,3 года), билиарный панкреатит диагностирован у 16 человек, алкогольный – у 12, смешанный – у 2. Сопоставима оказалась в обеих группах и продолжительность анамнеза болезни, соответственно 4,3±1,3 и 3,9±1,7 года.

Как уже отмечалось выше, основным симптомом заболевания во всех случаях была абдоминальная боль. Практически во всех случаях она носила типичный при панкреатите характер: локализовалась в верхних отделах брюшной полости, возникала через 20–50 мин. после еды, часто носила опоясывающий характер. Средний уровень боли у пациентов группы А составлял 7,7±1,8 балла, в группе Б – 7,1±1,4 балла.

Вместе с тем ни у одного из больных не отмечено выраженных клинических симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: наличия тяжелой диареи (стул более 3 раз в день); выраженного прогрессирующего похудания; анемии, развившейся вследствие панкреатической мальабсорбции; выраженной белковой и витаминной недостаточности (снижение тургора кожи, заеды, гипоальбуминемия и др.).

Активность воспалительного процесса оценивали по результатам показателей клинического и биохимического анализов крови, включая определение активности амилазы в сыворотке крови и моче, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), уровня С-реактивного белка. Для выявления возможно-

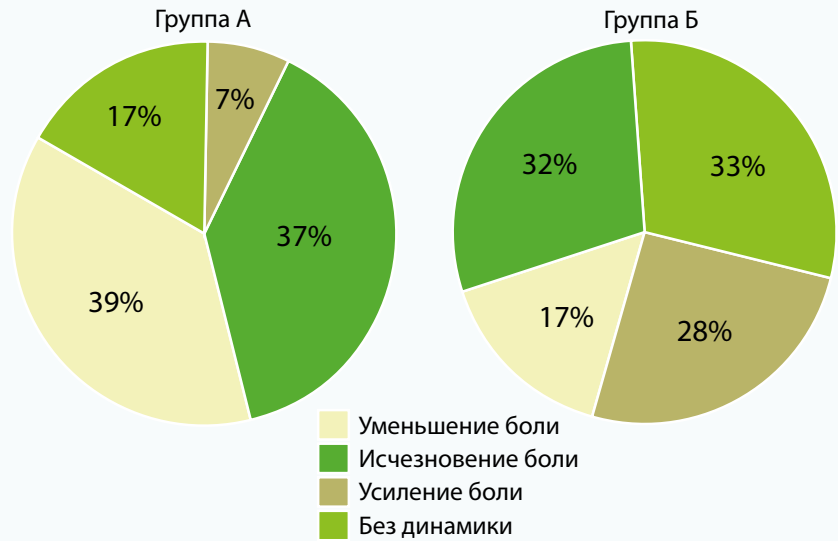


Рисунок 1. Динамика уровня абдоминальной боли на фоне лечения Мезим® форте 10 000 (группа А, n=30) и капсулированным микрогранулированным панкреатином (группа Б, n=30)

го холестаза оценивали показатели общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). При изучении трофологического статуса пациентов учитывались показатели сывороточного общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, железа, трансферрина. Рассчитывали абсолютное количество лимфоцитов.

Для оценки изменений внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных изучали показатели копрограммы. Определение концентрации фекальной эластазы признается в настоящее время наиболее высокоинформативным методом неинвазивной диагностики внешнесекреторной функции ПЖ. При нормальной экзокринной функции ПЖ содержание фекальной эластазы находится в пределах 200–500 мкг/г и выше. При легкой и средней степени недостаточности функции ПЖ этот показатель составляет 100–200 мкг/г, при тяжелой – менее 100 мкг/г.

Всем больным проводили эзофагогастродуоденоскопию, в ходе которой оценивали состояние верхних отделов желудочно-

кишечного тракта, в том числе состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, большого дуоденального соска. При УЗИ оценивали размеры и акустическую структуру ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки, состояние сосудов портальной системы, а также мезентериальных сосудов. Тщательно изучали состояние панкреатического и желчных протоков. Компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости проводили с внутривенным контрастным усилением препаратом «Омнипак». При КТ не только изучали возможные структурные изменения ПЖ, но и выполняли денситометрию органа (в норме плотность ткани ПЖ железы составляет 35–50 ед. Н). При фиброзе ПЖ плотность паренхимы была выше, а при стеатозе ниже нормы. Помимо исследования собственно ПЖ, изучали состояние желчных путей, печени (с обязательным проведением денситометрии органа), а также селезенки и почек.

Результаты и их обсуждение

На фоне регулярного приема во время еды 2 таблеток Ме-

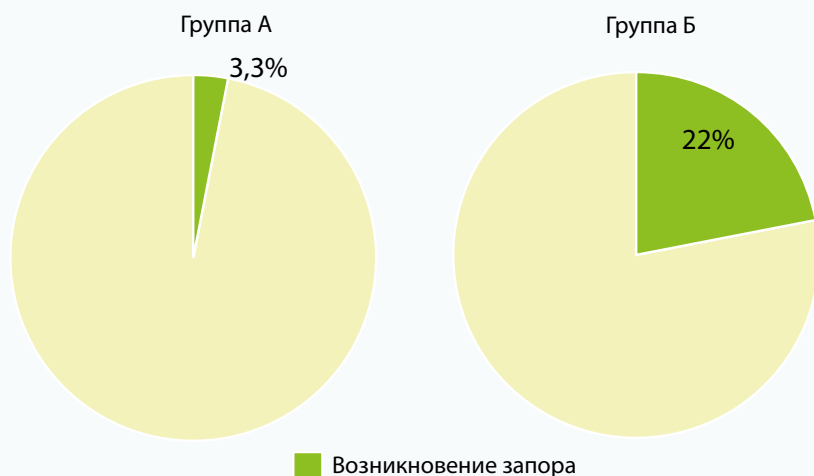


Рисунок 2. Частота развития запоров на фоне лечения Мезим® форте 10 000 (группа А, n=30) и капсулированным микрогранулированным панкреатином (группа Б, n=30)

зим® форте 10 000 уже на 5–7-й день лечения существенное уменьшение или исчезновение боли наблюдалось у 14 (46,7%) пациентов. На фоне 4-недельного курса приема препарата полное исчезновение абдоминальной боли наблюдалось у 11 (36,7%) человек, существенное снижение уровня боли до $1,7 \pm 0,9$ балла – у 12 (40%) пациентов (рис. 1). Таким образом, в группе А число больных с отчетливой положительной динамикой абдоминальной боли на фоне лечения препаратом Мезим® форте 10 000 составило 23 (76,7%) человека. У 5 (16,7%) больных уровень абдоминальной боли существенно не изменился (динамика уровня боли составила 1 балл и менее), а у 2 пациентов уровень боли увеличился соответственно на 2 и 3 балла. Однако в последнем случае неудовлетворительный эффект лечения можно связать с несоблюдением пациентами диетических ограничений.

В группе Б на фоне приема капсулированного микрогранулированного панкреатина в аналогичной дозе по 2 капсулы 3 раза в день во время еды через 5–7 дней лечения полное прекращение или значительное уменьшение абдоминальной боли отмечено у 10 (33,3%) больных. После 4 нед. лечения

полное прекращение абдоминальной боли наблюдалось у 5 больных, а у 9 человек боли существенно уменьшились ($1,5 \pm 0,8$ балла). У 10 (33,3%) пациентов положительная динамика абдоминальной боли оказалась незначительной (уровень боли составил 1 балл и менее), а 6 (20%) пациентов отметили даже усиление боли (уровень боли увеличился более чем на 1 балл). При сравнении указанных различий методами непараметрической статистики была выявлена достоверно более высокая эффективность препарата Мезим® форте 10 000 в сравнении с капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p=0,022$).

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом (большая форма) с умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ полное исчезновение или существенное уменьшение абдоминальной боли на фоне лечения препаратом Мезим® форте 10 000 регистрировалось достоверно чаще, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозе ($p < 0,05$).

Помимо абдоминальной боли, у многих больных в рассматриваемых группах отмечались такие

начальные проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ, как метеоризм и вздутие живота. Так, в группе А повышенный метеоризм выявлен у 18 (60%) больных, вздутие живота – у 14 (46,7%). На фоне 4-недельного лечения препаратом Мезим® форте 10 000 положительная динамика этих симптомов (существенное уменьшение или полное прекращение) диагностировано у 13 (72,2%) больных с метеоризмом и 10 (71,4%) пациентов со вздутием живота.

Примерно аналогичная ситуация отмечена и в группе Б. Если до лечения капсулированным микрогранулированным панкреатином повышенный метеоризм отмечали 22 (73,3%) пациента, то после 4-недельного лечения положительная динамика выявлена у 17 (77,3%) больных. Из 18 (60%) больных, которые в начале лечения жаловались на выраженное вздутие живота, у 14 (77,7%) эти симптомы уменьшились или исчезли на фоне лечения капсулированным микрогранулированным панкреатином.

Важно отметить, что на фоне лечения двумя лекарственными формами панкреатина выявлена разная частота развития запора. При этом особенностью рассматриваемых групп больных оказалось то, что во всех случаях возникшая на фоне лечения констипация носила относительно легкий характер: задержки стула составили 2–3 дня и носили преходящий характер. В группе А констипация на фоне лечения имела место только у одного пациента, в группе Б – у 6. При сравнении указанных различий методами непараметрической статистики преимущества препарата Мезим® форте 10 000 в сравнении с капсулированным микрогранулированным панкреатином были статистически высокодостоверными, $p=0,0007$ (рис. 2).

Таким образом, при назначении Мезим® форте 10 000 пациентам

с болевой формой хронического панкреатита и умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы запоры возникали реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$). В обеих группах не отмечено каких-либо существенных различий в динамике массы тела больных, показателей клинических и биохимических анализов крови, мочи и кала, а также морфологических измене-

ний в поджелудочной железе, по данным УЗИ ($p > 0,05$).

Осложнений лекарственной терапии, кроме отмеченных выше отдельных случаев возникновения констипации, в изучаемых группах больных не было.

Выводы

Назначение Мезим® форте 10 000 больным хроническим панкреатитом (болевая форма) позволяет купировать или существенно уменьшить абдоминальную боль.

Мезим® форте 10 000 обеспечивает сравнимую с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозе компенсацию умеренных проявлений внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ у больных ХП.

На фоне терапии препаратом Мезим® форте 10 000 осложнения в виде запоров регистрировались существенно реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$). ■

Список литературы

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения (под ред. В.Т. Ивашкина). – М.: – Литтерра, 2003. – 1046 с.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство (Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 708 с.
3. Боль при хроническом панкреатите: ред. обзор // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14. – №1. – С. 4–8.
4. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
5. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения / Пер. с англ. – М. – СПб.: Бином – Невский Диалект, 1997. – 287 с.
6. Ihse I. Enzyme Supplementation In: The Pancreas. / Edited by Hans G. Beger ... [et al]. – Oxford: (London), 1998. – P. 772–778.
7. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28 (2). – P. 97–102.
8. Malesci A., Gaia E., Fioretta A. et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30 (4). – P. 392–398.
9. Mossner J., Secknus R., Meyer J. et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // Digestion. – 1992. – Vol. 53 (1–2). – P. 54–66.
10. Sarles H., Adler G., Dani R. et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome. – 1988. // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24 (6). – P. 641–642.
11. Toskes P.P. Treatment of pain in chronic pancreatitis: inhibition of enzyme secretion. In: Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy / Edited by M.W. Buchler ... [et al]. Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002. – P. 389–394.

Панкреатин® Мезим форте 10000

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



PK-ЛС-5N/014997

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности Министерства
здравоохранения Республики Казахстан
№ 844 от 08.12.2014 г. до 08.12.2019 г.

Торговое название Мезим® форте 10000

Международное непатентованное название Нег

Лекарственная форма Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Состав Одна таблетка содержит:

активное вещество – панкреатин 125 мг с минимальной активностью липазы 10 000 ЕД ЕФ, амилазы 7 500 ЕД ЕФ, протезы 375 ЕД ЕФ

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, красящий титан А, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

состав пленочной оболочки: сополимер кислоты метакриловой и этикрилата (1:1), симетикона эмульсия 30% (сухая масса), гипромеллоза, триэтилцитрат, тальк, макрогол 6000, кармеллоза натрия, полисорбат 80, натрия гидроксид, титана диоксид (Е 171), азорубиновый лак (Е 122).

Описание Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой. Розового цвета, со скосенными краями и почти плоскопараллельными поверхностями, высотой около 4,0 ± 2 мм.

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

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание Порошок из поджелудочных желез не усваивается в желудочно-кишечном тракте, а выводится с калом, большая часть его разрушается или денатурируется желудочным соком или бактериально.

Биодоступность Кишечнорастворимое покрытие таблеток защищает чувствительные к кислоте ферменты от инактивации желудочным соком во время прохождения через желудок. Лишь после достижения нейтральной или слабощелочной среды в тонкой кишке ферменты высвобождаются после растворения оболочки. Так как порошок из поджелудочных желез не всасывается, то данные по его фармакокинетике и биодоступности отсутствуют. Эффективность порошка из поджелудочных желез определяется степенью и скоростью высвобождения ферментов из галеновой формы и соответствует, таким образом, данной галеновой форме.

Фармакодинамика

Мезим® форте 10 000 содержит панкреатин. Панкреатин – это порошок из поджелудочных желез млекопитающих, обычно свиней, в котором наряду с выделительными панкреатическими ферментами липазой, альфа-амилазой, трипсином и химотрипсином содержится также другие ферменты. Панкреатин также содержит другие сопутствующие вещества, не обладающие ферментативной активностью. Пищеварительная эффективность определяется активностью ферментов, также, как и галеновая форма. Решающим фактором является ферментативная активность липазы, а также содержание трипсина, а во время как амилитическая активность имеет значение только при лечении муковисцидоза, поскольку даже при хроническом панкреатите расщепление полисахаридов не нарушается.

Панкреатическая липаза опщепляет жирные кислоты от молекулы триацилглицерида в положениях 1 и 3. Образующиеся свободные жирные кислоты и 2-моноглицериды быстро поглощаются преимущественно в верхнем отделе тонкой кишки при участии желчных кислот. Липаза поджелудочной железы животных – так же как и липаза человека – неустойчива к воздействию кислот, т.е. ее липолитическая функция необратимо инактивируется при значении pH ниже 4. Поэтому Мезим® форте 10 000 выпускается в кишечнорастворимой лекарственной форме.

Трипсин активируется из трипсиногена автокаталитически или энтерокиназой тонкого кишечника, и вызывает активацию других протеолитических ферментов. Как и эндопептидаза, он расщепляет пептидные связи, в которые вовлечены лизин и аргинин и, таким образом, обеспечивает протеолиз аминокислот и небольших пептидов наряду с другими ферментами

за счет расщепления пептидных связей. Альфа-амилаза, как и эндоамилаза, очень быстро расщепляет содержание глюкозы полисахариды, поэтому ее активности обычно достаточно, даже при связанном с болезнью существенном ухудшении секреторной активности поджелудочной железы.

Показания к применению Пищеварительные расстройства, которые сопровождаются нарушением пищеварения и возникают вследствие недостатка или отсутствия образования, высвобождения или активности ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке. Это может быть следствием: хронического панкреатита любого происхождения (алкогольного, травматического, аутоиммунного, наследственного), лекарственного, тропического кальцифицирующей, идиопатической); муковисцидоза; сужения протока поджелудочной железы, например, при наличии опухоли или желчных камней; полной или частичной резекции поджелудочной железы и панкреатодуоденэктомии; ускоренного прохождения пищевых масс по кишечнику вследствие резекции желудка или тонкого кишечника; при повышенной возбудимости или кишечных инфекциях; употребления трудно перевариваемых овощей; жареных и непривычных продуктов, с вытекающим отсюда нарушением всасывания питательных веществ и диспепсией; нарушений в гепатобилиарной системе; целиакии; воспалительных заболеваний кишечника (в частности болезнь Крона); сахарного диабета.

Способ применения и дозы

Дозировка

Рекомендуемая доза на один прием пищи: 2-4 таблетки (соответствует 20 000 – 40 000 ЕД Рн. Ед. липазы).

Доза Мезим® форте 10 000 определяется в соответствии с тяжестью имеющейся недостаточности функции поджелудочной железы. Обычно рекомендуемой дозой является доза липазы 20 000 – 40 000 ЕД Рн. Ед. на прием пищи, но может быть и повышена. Целью лечения препаратом Мезим® форте 10 000 является достижение или поддержание нормальной массы тела и нормализация частоты дефекаций или консистенции кала. Увеличение дозы должно проводиться только под контролем врача и с целью уменьшения выраженности симптомов (например, стеаторея, боль в желудке). Не следует превышать ежедневную дозу ферментов, составляющую 15000 - 20000 ЕД липазы на килограмм массы тела. Не следует превышать дозу ферментов, необходимую для достаточного всасывания жиров, с учетом количества и состава пищи, особенно у пациентов с муковисцидозом.

Мезим® форте 10 000 следует проглатывать целиком, заливая большим количеством жидкости, предпочтительно в середине приема пищи.

При приеме следите за тем, чтобы проглатывать Мезим® форте 10 000 целиком, так как его эффективность может уменьшаться при разжевывании, а содержащиеся в препарате ферменты при высвобождении в ротовой полости могут повредить слизистую оболочку последней.

Длительность применения

Длительность применения Мезим® форте 10 000 не ограничена. Она зависит от течения заболевания и определяется врачом.

Побочные действия

Очень часто (≥1/10)

Аллергические реакции немедленного типа (такие как кожная сыпь, крапивница, чихание, слезотечение, бронхоспазм, диспноэ), реакции гиперчувствительности в желудочно-кишечном тракте, диарея, дискомфорт в животе, боль в животе, тошнота, рвота; описаны случаи образования стриктур в илеоцекальном отделе кишечника и в восходящей ободочной кишке у пациентов с муковисцидозом, получающих порошок из поджелудочной железы в высоких дозах.

Азотаemia не известна

Азорубин (Е 122) способен вызывать аллергические реакции. Побочные действия, частота возникновения которых неизвестна У пациентов с муковисцидозом, особенно при приеме высоких доз порошка из поджелудочных желез, возможно повышенное выведение мочевой кислоты с мочой. Поэтому у таких пациентов следует проводить анализ на содержание мочевой кислоты в моче, чтобы избежать образования камней мочевой кислоты.

При появлении необычного дискомфорта в животе или измененной симптоматики необходимо пройти обследование в качестве меры предосторожности для исключения поражения кишечника. В особенности это касается пациентов, принимающих более 10000 единиц липазы на кг веса в сутки.

Противопоказания Повышенная чувствительность к компонентам препарата; острый панкреатит или хронический панкреатит в фазе обострения. Тем не менее, эпизодический прием препарата допускается в фазе затухающего обострения при расширенной диете, если расстройства пищеварения сохраняются; детский и подростковый возраст до 18 лет, лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

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

Акарбоза, миглитол Действие акарбозы и миглитола, противодиабетических препаратов для приема внутрь, может ослабевать при одновременном приеме Мезим® форте 10 000.

Особые указания Непроходимость кишечника является известным осложнением у пациентов с муковисцидозом. Поэтому при наличии симптомов, напоминающих кишечную непроходимость, следует также учитывать вероятность образования стриктур кишечника.

Мезим® форте 10 000 содержит активные ферменты, которые при высвобождении в ротовой полости, например при разжевывании, могут повредить слизистую оболочку полости рта (с образованием язв). Поэтому при приеме следите за тем, чтобы проглатывать Мезим® форте 10 000 целиком.

Беременность и период лактации Достаточных данных об использовании Мезим® форте 10 000 у беременных женщин нет. В отношении воздействия на беременность, развития эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие данных, полученных в экспериментах на животных, недостаточно. Поэтому потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с этим при беременности и лактации принимать Мезим® форте 10 000 не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда он абсолютно необходим.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Мезим® форте 10 000 не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Передозировка Имеются сообщения о том, что при приеме очень высоких доз, особенно у пациентов с муковисцидозом, возможно повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче.

Форма выпуска и упаковка По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из мягкой фольги алюминиевой, покрытой пленкой поливинилхлоридной и полиамидом, и твердой фольги алюминиевой.

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

Условия хранения Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек Без рецепта

Производитель/ Владелец регистрационного одобрения БЕРЛИН-ХЕМИ АГ(МЕНАРИНИ ГРУПП), Глинкнер Бер 125 12489 Берлин, Германия

Организация-упаковщик Менарини - Фон Хейден ГмбХ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство АО «Берлин-Хем АГ» в РК г. Алматы, ул. Луганского 54, коттедж 2
Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185
номер факса: +7 727 2446180
адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

KZ-MEZ-01-2016-print-IMU

Синдром раздраженного кишечника. Современные подходы к диагностике и лечению



Н.В. Харченко, И.А. Коруля, В.В. Харченко, И.Н. Червак
Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

На протяжении последних 10 лет произошел значительный прогресс в понимании патофизиологии функциональной патологии ЖКТ и получены более эффективные способы диагностики и лечения пациентов.

В IV Римских критериях (2016) подчеркнута важность патофизиологического взаимодействия между кишечником и головным мозгом, а также внесены ряд уточнений и изменений.

Так, удален термин «функциональный» из названий разделов. Предложено по возможности отказаться от применения функциональной терминологии и заменен термин «функциональное недержание кала» на «недержание кала», «функциональный абдоминальный болевой синдром» переименован в «центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром», понятие «функциональные заболевания ЖКТ» трансформировали в «нарушение взаимодействия «кишечник–головной мозг», также разработаны новые дефиниции для некоторых функциональных патологий. В соответствии с новым определением, к расстройству взаимодействия кишечник–головной мозг относится группа заболеваний, при которых появление патологической симптоматики обусловлено нарушением моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменением функций слизистой оболочки и иммунной системы, нарушением кишечной микробиоты, изменением обработки сигналов в центральной нервной системе.

Введены новые диагнозы, что касается кишечника это:

- *опиоид-индуцированный запор* (появление или ухудшение ранее существовавших проблем с замедленным опорожнением кишечника (дефекация плотными каловыми массами, редкий стул, натуживание при дефекации, чувство неполного опорожнения) возникающее только при приеме опиоидов);
- *наркотический кишечный синдром* (прогрессирующее и парадоксальное усиление абдоминальной боли, несмотря на продолжающийся прием или увеличение дозировки опиоидов, официально назначенных для купирования болевого синдрома, при этом клиническая симптоматика уменьшается после детоксикации).

Изменены диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Ранее СРК диагностировали при наличии рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта в течение 3 дней в месяц на протяжении 3 последних месяцев, при условии,

что состояние пациента улучшалось после дефекации или начало заболевания было ассоциировано с изменением частоты стула и/или формы кала. В новой редакции СРК изменена частота абдоминальной боли: теперь диагноз СРК правомочен, если пациент испытывает абдоминальную боль по меньшей мере 1 р./нед. в течение 3 последних месяцев. Кроме того, из диагностических критериев СРК удалено понятие «дискомфорт», а дополнительное условие «улучшение после дефекации» заменено на «связанное с дефекацией».

Функциональные заболевания толстой кишки теперь рассматриваются как спектр кишечных симптомов, которые образуют 5 различных вариантов: СРК, функциональный запор, функциональная диарея, функциональное вздутие/растяжение и неспецифическое функциональное кишечное расстройство.

Определение подтипов СРК (с преобладанием запора, диареи, смешанный вариант) ныне основывается на определении пропорции измененного стула (комкова-

тый/твердый или неоформленный/жидкий), а не всех каловых масс, которые могут содержать кал с нормальной консистенцией.

В основе функциональных нарушений лежит, прежде всего, нарушение моторики и коррекция этих нарушений является важной составляющей лечения пациентов с СРК.

Тримебутин является агонистом периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов. В экспериментальных и клинических исследованиях показано модулирующее влияние тримебутина на моторную функцию ЖКТ, которое проявляется в его нормализующих эффектах как при гипо-, так и при гиперкинетических нарушениях моторики на всех уровнях ЖКТ. Установлено, что тримебутин может оказывать также обезболивающее действие.

Известно, что опиоидные пептиды усиливают сокращения в тонкой кишке, действуя непосредственно на опиатные рецепторы циркулярных гладких мышц, преимущественно μ -типа. Индукция постоянных сегментирующих сокращений и подавление пропульсивной перистальтики приводят к задержке транзита содержимого по кишечнику. Локальные сокращения сегментов ЖКТ связаны с миогенным механизмом, в то время, как координированная работа смежных отделов ЖКТ связана с регулирующим влиянием ЭНС. ЭНС тонкой кишки отвечает за возникновение и распространение мигрирующего миоэлектрического комплекса (ММК), который обеспечивает пропульсивную координированную перистальтику и транзит кишечного содержимого в межпищеварительный период у животных и человека.

В связи с тем что эндогенные опиоидные пептиды подавляют высвобождение возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров в ЭНС, а эти рецепторы расположены практически на всех нейронах ЭНС, то воздействие опиоидных пептидов и опиатных агонистов на моторику ЖКТ зависит от преобладания ингибиторных или воз-

буждающих влияний. Поэтому действие опиоидных пептидов или их агонистов в ЭНС является модулирующим в регуляции пропульсивной моторики.

В экспериментальных исследованиях *in vitro* показано, что тримебутин и его метаболит (N-десметил-тримебутин) обладают неспецифическим средством к μ -, κ - и δ -опиатным рецепторам, влияние тримебутина на моторику ЖКТ обусловлено активацией периферических опиатных рецепторов.

Экспериментальные исследования по изучению влияния тримебутина на моторику ЖКТ показали, что внутривенное введение тримебутина в дозе 5 мг/кг вызывает внеочередную фазу III ММК натощак; тримебутин-индуцированная фаза III мигрирует вдоль тонкой кишки быстрее, чем спонтанная, и тримебутин-индуцированная фаза III сопровождается пиками концентраций мотилина в плазме крови.

Учитывая средство тримебутина ко всем видам опиатных рецепторов и стимулирующее действие к-опиатных рецепторов на моторику кишки и транзит содержимого, сниженные после лапаротомии и при экспериментальном перитоните, можно полагать, что прокинетический эффект тримебутина связан в основном с воздействием на к-опиатные рецепторы.

Свойства тримебутина реализуются не только через аффинность к опиатным рецепторам (агонист периферических μ -, δ - и κ -рецепторов), а также тримебутин обладает антисеротониновой активностью, особенно в отношении М-рецепторов, способствует высвобождению мотилина и других гастроинтестинальных пептидов – вазоактивного интестинального пептида, гастрин и глюкагона.

Под влиянием тримебутина имеет место коррекция нарушенной моторики кишечника путем индукции регуляции спонтанной активности без влияния на нормальную моторику: тримебутин не нарушает время нормального ки-

шечного транзита, но регулирует ненормально низкую или высокую кишечную активность, возвращая время транзита в норму.

Тримебутин уменьшает время кишечного транзита у пациентов при его удлинении (со 105 ± 9 до 60 ± 11 часов) и не изменяет нормальное – ни до, ни после еды.

Рядом исследователей продемонстрированы положительные эффекты тримебутина прежде всего при синдроме раздраженного кишечника (СРК). М. Galeone и соавт. (1986) установили, что тримебутин при приеме внутрь и внутривенном введении у пациентов с СРК синхронизирует моторику толстой кишки и восстанавливает ее нарушения – повышает фазовые пропульсивные волны, понижает неэффективные транзиторные и вибрирующие сокращения, подавляет спонтанные сокращения.

По данным S. Shannon et al. (1989), прием тримебутина (200 мг) повышает постпрандиальную двигательную активность сигмовидной кишки у пациентов с СРК с запорами и не оказывает влияния у здоровых волонтеров.

Свойства тримебутина регулировать нарушенную моторику ЖКТ позволяют препарату оказывать эффект как при диарее, так и запорах, купировать и уменьшать интенсивность ассоциированных с нарушениями моторики симптомов – болей и вздутия живота.

Тримебутин наиболее часто используется при функциональных заболеваниях кишечника – СРК, функциональном запоре, функциональной диарее, и большинство исследований касаются именно этого показания (известно не менее 20 контролируемых рандомизированных исследований и 2 мета-анализа). Исследовано действие тримебутина и показана эффективность в отношении коррекции симптомов СРК – запора, диареи, болей, вздутия.

Для оценки эффективности применения тримебутина у больных СРК нами была отобрана группа больных с различными вариантами этого заболевания, которым

на фоне диетотерапии был назначен прием тримебутина («Тримспа 200» производства «Маклеодс Фармасьютикалс Лимитед» Индия) по 200 мг 1 таб./3 раза в день во время или после еды в течение трех недель.

Среди больных у 21 (65,6%) был диагностирован СРК с запорами (СРК-З), у 4 (12,5%) СРК с диареей (СРК-Д) и у 7 (21,9%) смешанный вариант заболевания (СРК-М).

Согласно Римским критериям IV, основной обязательной жалобой у пациентов СРК является боль. При включении пациентов в исследование боль была выявлена у всех больных. Интенсивность боли оценивалась (по 5-балльной шкале) как умеренная, периодически усиливающаяся (3 балла) у большинства больных – 18 (56,2%). У 14 (43,8%) больных боль оценивалась как слабая (2 балла).

Чаще боль была связана с актом дефекации, приемом пищи, психоэмоциональными нагрузками. Длительность заболевания у обследованных больных была от впервые выявленного заболевания до 20 лет. Мужчин было 8, женщин – 24.

Все больные были обследованы для исключения других заболеваний желудочно-кишечного, имеющих похожую клиническую картину.

Кроме болевого синдрома все больные отмечали нарушение стула, чаще в виде запоров. Необходимость периодически применять слабительные средства отмечали 16 пациентов с СРК-З, у пациентов с СРК-М имел место стул, характеризующийся чередованием запоров и поносов в том числе и во время одного акта дефекации.

Кроме вышеперечисленных симптомов у пациентов отмечалась психоэмоциональная лабильность различной степени выраженности, нарушение сна 14 (43,7%).

Среди сопутствующих заболеваний у обследованных больных были: хронический гастрит – у 9 (28,1%), дискинезия желчного пузыря у 10 (31,2%).

Дисбиоз кишечника I-II степени был выявлен у 22 боль-

Таблица. Динамика болевого синдрома у больных с СРК

До лечения	Через неделю лечения		К концу курса лечения
32 (100%)	Уменьшение боли	23 (71,9%) 1,6 балла	13 (40%) 1,2 балла
	Отсутствие боли	10 (31,25%)	15 (46,87%)

ных (68,7%), третьей степени – у 5 (15,6%). Синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки имел место у 4 (12,5%) больных.

Высокая частота нарушений биоценоза, определяемая даже такими ориентировочными методами, как бактериальный посев, еще раз подтверждает связь состояния микрофлоры с нарушениями моторики кишечника. Нарушение кишечной моторики приводит к дестабилизации флоры, развитие же условно-патогенных и патогенных микроорганизмов влечет за собой появление/усугубление изменений моторики и развитие СРК.

Что первично, а что вторично точно сказать не представляется на сегодня возможным, но однозначно требует от врача комплексного подхода к ведению таких больных с обязательной индивидуальной коррекцией нарушенных функций кишечника, состояния микрофлоры.

Всем пациентам, включенным в исследование, рекомендовалось диетическое питание с учетом вариантов СРК, пищевой переносимости, вкусовых предпочтений.

Прежде всего обязательным условием диетотерапии был ритм приема пищи (4–5 раз) с достаточным временным интервалом между приемами (3–4 часа) и объемом разового приема пищи (до 300,0–350,0 мг). Завтрак включал достаточный объем пищи при индивидуально подобранной калорийности, дополнительно назначались пищевые волокна.

Лучше больными переносились клетчатка льна, добавленная в йогурт или другой кисломолочный продукт. В блюда, входящие в завтрак (каши), добавлялась 1–2

чайных ложки растительного масла для больных с СРК-З. Квота жира в пище, принимаемой утром, способствовала сокращению желчного пузыря и как следствие – нормализации стула.

Несмотря на усиление боли, вздутия у некоторых пациентов после приема пищевых волокон (ПВ) в анамнезе мы не исключили их из питания, а подбирали переносимый вариант ПВ, переносимую дозу (разделяли рекомендуемую дозу на несколько приемов).

Овощи и фрукты были обязательным компонентом питания. Но для того чтобы у пациентов с СРК не было избыточных реакций в виде прежде всего усиления боли, дискомфорта, вздутия мы подбирали дозу, вид овощей и фруктов, вид кулинарной обработки индивидуально. Только полноценной, но индивидуально подобранной диетой возможна коррекция нарушений биоценоза и восстановление функций кишечника, увеличение эффективности приводимой медикаментозной терапии.

К сожалению, не все пациенты действительно выполняли все наши рекомендации. С большей степенью вероятности можно сказать о достигнутом комплаинсе у 24 (75%) пациентов. У них наблюдались и более высокие показатели эффективности лечения.

На фоне диетотерапии пациентам был назначен препарат Тримспа (тримебутин), который, являясь универсальным регулятором, широко используется при нарушениях моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта.

Через 3–4 дня приема препарата у 17 (53,12%) пациентов отмечалось существенное уменьшение болево-

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 23 июля 2014 г. №490

Торговое название Тримспа 200

Международное непатентованное название Тримебутин

Лекарственная форма Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг

Состав Одна таблетка содержит *активное вещество* – тримебутин малеат 200 мг, *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кислота винная, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая (PH 102), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, *состав оболочки*: гипромеллоза (5срs), диэтилфталат, титана диоксид (E 171), тальк очищенный, дихлорметан**, 2-пропанол**.

Описание Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглой формы с двояковыпуклой гладкой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа Препараты для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Синтетические холиноблокаторы – эфир с третичной аминогруппой. Код АТХ А03АА05

Фармакологические свойства
Фармакокинетика После приема внутрь тримебутин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1–2 часа. Биодоступность составляет 4–6%. Степень связывания с белками плазмы крови низкая – около 5%. Тримебутин в незначительной степени проникает через плацентарный барьер. Высокая концентрация отмечается в желудке и стенках кишечника, печени и почках. Тримебутин биотрансформируется в печени и выводится в основном с мочой преимущественно в виде метаболитов, 5–12% – с фекалиями. Период полувыведения основного метаболита – дисметил-тримебутин короткий и составляет 4 часа. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата – около 12 часов.

Фармакодинамика Активное вещество препарата Тримспа тримебутин малеат, синтетический энкефалинергический агонист опиатных рецепторов, является регулятором перистальтики пищеварительного тракта.

- Оказывает прямой прокинети́ческий эффект на гладкомышечные клетки. Обладая сродством к опиатным рецепторам, действует на μ - и d -опиатные рецепторы возбуждения при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и стимулирует моторику, оказывая
- спазмолитическое действие на x -опиатные рецепторы, при гиперкинетических состояниях угнетает моторику кишечника. Воздействуя на энкефалинергические механизмы
- восстанавливает физиологическую двигательную активность, оказывает местный модулирующий (стимулирующий) эффект на моторику желудочно-кишечного тракта. В связи с этим его можно применять у больных как при гипо- так и гиперкинезиях желудочно-кишечного тракта.

Тримспа действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника, а также способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители.

Показания к применению В составе комплексной терапии: синдром «раздраженной кишки» (спастическая кишка); боли и колики в брюшной полости, спазмы кишечника, метеоризм, диарея и/или запор; функциональные расстройства пищеварения; полиморфная симптоматика гастроэнтерологических заболеваний

Способ применения и дозы Взрослым и детям с 12 лет по 200 мг 3 раза в сутки перед едой. Максимальная разовая доза: 200 мг. Максимальная суточная доза: 600 мг в сутки.

Побочные действия Сухость во рту, изменение вкусовых ощущений, диарея, диспепсия, боль в эпигастрии, тошнота и запор; головокружение, утомляемость, ощущения холода/жара, головная боль; аллергические реакции: кожный зуд; расстройства менструации, болезненное увеличение размера молочных желез; тревожность; задержка мочи; расстройства слуха

Противопоказания Известная гиперчувствительность к тримебутину или любому другому ингредиенту препарата; беременность и период лактации; детский возраст до 12 лет

Лекарственные взаимодействия Тримспа 200 удлиняет курареподобный эффект, вызванной д-тубокурарином. Никаких других лекарственных взаимодействий во время клинических исследований не наблюдалось.

Особые указания Применять препарат строго по показаниям. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортом или потенциально опасными механизмами* Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами, требующими концентрации внимания.

Передозировка *Симптомы*: признаки передозировки Тримспа 200 до настоящего времени не описаны.

Лечение: если пациент принял слишком большую дозу препарата внутрь, следует провести промывание желудка. Лечение симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка По 6 таблеток в контурную без ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 5 контурных без ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

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

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия 304-310, Атланта Аркаде, Марол Чеч Роуд, Андери (Ист), Мумбай – 400059, Индия

Владелец регистрационного удостоверения Macleods Pharmaceuticals Limited, Индия
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции
Филиал КОО «Macleods Pharmaceuticals Limited»
РК, г. Алматы,
ул. Тулебаева 38/61, 5-й этаж
Тел./факс: +7 (727) 273-45-93
E-mail: reports@macleodspharma.kz

го синдрома. К концу первой недели уменьшение или исчезновение боли отмечали 29 (90,6%) человек (таблица).

Через три недели лечения не предъявляли жалоб на боли 15 (46,87%) больных, значительно снизилась выраженность этого синдрома у 13 (40%). Незначительно уменьшилась боль у 4 больных. Два из этих пациентов на фоне лечения регулярно нарушали наши рекомендации, у двух потребовалось дообследование.

К концу курса лечения у больных СРК-3 облегчение акта дефекации (уменьшение времени натуживания, регуляция стула только коррекций питания) имело место у

20 из 21 (95%), из них ежедневный самостоятельный стул отмечали 8 больных (25%).

У пациентов с СРК-Д кроме уменьшения или исчезновения болевого синдрома имело место уменьшение частоты актов дефекации и изменение его консистенции с типа 6 на тип 5 согласно Бристольской шкалы формы стула.

Аналогичная положительная динамика была также и у пациентов с СРК-М.

У подавляющего большинства пациентов (30–93,7%) отмечалось улучшение общего состояния, работоспособности, настроения.

Большинство пациентов хорошо переносили прием Тримспы, у

двух пациентов отмечалась тошнота, которая уменьшилась к концу первой недели, что дало возможность пациентам закончить лечение.

Таким образом СРК – это сложное, длительно текущее заболевание, снижающее качество жизни пациентов. Лечение должно быть комплексным с обязательной коррекцией функций кишечника, состояния микрофлоры. Тримспа – эффективный препарат, который обеспечивает обезболивающее действие и способствует нормализации нарушенной моторной функции кишечника, которая имеет место у пациентов с СРК с сопутствующей патологией ЖКТ. ■

Список литературы

1. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: Пособие для врачей. – М., 2016. – 160 с.: ил.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. – 2016; 150 (6): 1257–61.
3. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутин в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей // *Consilium medicum*. – 2008. – №8. – С. 52–57.
4. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2007. – Vol. 46. – P. 899–902.
5. Uchiyama M., Iwafuchi M., Yagi M. et al. Effects of trimebutine on intestinal motility after massive small bowel resection // *J. Smooth Muscle Res.* – 2000. – Vol. 36. – P. 117–126.
6. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* – 1997. – Vol. 25. – P. 225–246.
7. Galeone M., Benazzi E., Bossi M. et al. Clinical and instrumental evaluation by multiple colonic manometry of tiropramide, trimebutine and octylonium bromide in the irritable colon: II. Repeated oral administration // *Pharmacotherapeutica*. – 1986. – Vol. 4. – P. 496–509.
8. Shannon S., Hollingsworth J., Cook J.J., Collins S.M. Effects of trimebutine on postprandial colonic motor activity in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome // *Gastrointestinal Motility*. – 1989. – Vol. 2. – P. 9–14.
9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. – 2016; 150: 1393–407.
10. Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A.L. et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology*. – 2016; 150: 1481–91.
11. Rao S.S.C., Bharucha A.E., Chiarioni G. et al. Anorectal disorders. *Gastroenterology*. – 2016; 150: 1430–42.
12. Keefer L., Drossman D.A., Guthrie E. et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology*. – 2016; 150: 1408–19.
13. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. – 2016; 150: 1262–79.

Стресс и нездоровое питание одинаково влияют на организм

Финансовые трудности, проблемы на работе или в личных отношениях – с такими ситуациями время от времени сталкивается каждый. Насколько пагубно это сказывается на состоянии здоровья? Согласно результатам нового исследования, проведенного учеными Университета Бригама Янга (Brigham Young University), США, стресс также вреден, как и нездоровое питание, по крайней мере для женщин. Результаты исследования опубликованы в журнале «Scientific Reports».

Согласно данным специалистов Американской ассоциации психологов (American Psychological Association), у 80% взрослого населения США в течение месяца проявляется, по меньшей мере, один симптом стресса. Известно, что стресс негативно сказывается на состоянии как физического, так и психического здоровья. Он повышает риск развития тревожности, депрессии и ожирения. В ходе нового исследования ученые предположили, что некоторые из указанных взаимосвязей могут быть обусловлены тем, как влияет стресс на кишечную микрофлору.



Диета, стресс и микрофлора кишечника

В ходе данной работы ученые протестировали реакцию на стресс у большой группы лабораторных мышей. В течение всего эксперимента половину мышей обоих полов кормили кормом с высоким содержанием жира, а остальных – стандартным кормом. Через 16 дней после начала исследования мыши начали ежедневно подвергаться воздействию стрессовых раздражителей слабой интенсивности, таких как плавание в холодной воде или появление звуков и запахов хищников. Продолжительность данного этапа составила 18 дней. Для оценки влияния стресса и диеты на состояние кишечной микрофлоры ученые собирали образцы стула мышей в ходе каждого этапа эксперимента. Кроме того, ученые определяли уровень тревожности у грызунов, анализируя их движения в открытом лабиринте.

Стресс — причина различных физических изменений

В ходе первого этапа исследования у мышей обоих полов ученые отметили значительные изменения в микрофлоре кишечника в ответ на употребление пищи с высоким содержанием жира. К тому же, оказалось, что самки, которые употребляли такой корм, отличались повышенным уровнем тревожности, а самцы после стрессового воздействия становились физически неактивными.

У мышей женского пола, употреблявших стандартный корм, стрессовые ситуации приводили к изменению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Изменения были сопоставимы с теми, которые происходят при употреблении большого количества жирной пищи. У лабораторных мышей мужского пола подобные изменения не наблюдались.

Соавтор работы доктор Лаура Бридживатер (Laura Bridgewater) подчеркнула, что полученные результаты свидетельствуют о том, что микробиом кишечника может играть определенную роль в гендерно-специфических реакциях организма на стресс. Она отметила, что специалисты часто рассматривают стресс исключительно как психологическое явление, однако он может приводить к значительным физическим изменениям.

Несмотря на то что исследование проведено на лабораторных животных, ученые полагают, что полученные выводы могут распространяться и на людей. Они отметили, что в обществе у женщин развиваются более выраженные признаки тревожности и депрессии в ответ на стресс, чем у мужчин. Возможной причиной данных гендерных различий могут быть особенности влияния стресса на микробиом кишечника у мужчин и женщин.

Bridgewater L.C., Zhang C., Wu Y. et al. (2017) Gender-based differences in host behavior and gut microbiota composition in response to high fat diet and stress in a mouse model. Sci. Rep., Sep. 7 [Epub. ahead of print].

Whiteman H. (2017) Stress may harm gut health as much as junk food. Medical news today, Oct. 17

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Цельнозерновые продукты снижают риск развития колоректального рака

В ходе нового исследования, проведенного совместно учеными Американского института по исследованию рака (American Institute for Cancer Research) и Всемирного фонда по изучению рака (World Cancer Research Fund), стало известно, что же является наиболее эффективным методом профилактики развития колоректального рака (КР). Для этого исследователи оценили данные о диете, массе тела и образе жизни 29 млн человек. Полученные результаты были опубликованы в докладе под названием «Диета, питание, физическая активность и колоректальный рак», который стал частью проекта, посвященного изучению методов профилактики онкологических патологий.

КР – рак толстого кишечника или прямой кишки, который, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, является второй по распространенности онкологической патологией, уступающей по данному показателю лишь раку легкого. В ходе выполненной работы ученые проанализировали результаты 99 исследований, общее количество участников которых составило 29 млн человек. КР был диагностирован у 247 тыс. человек. Все исследования, включенные в анализ, были рандомизированные и когортные.

Проведя анализ данных, ученые пришли к выводу, что ежедневное употребление продуктов с цельными злаками существенно снижает риск развития КР, в то время как регулярное включение в рацион питания мясных блюд повышает вероятность возникновения патологии. В частности, у людей, которые потребляют ≥ 500 г мясных блюд в неделю, значительно повышен риск развития КР, который увеличивается на 12% с употреблением дополнительных 100 г подобных продуктов. Кроме того, ученые отметили, что ежедневное употребление алкогольных напитков, содержание алкоголя в которых эквивалентно 30 г этанола, избыточная масса тела и ожирение также способствуют повышению риска возникновения КР.

Напротив, ежедневное включение в рацион питания цельнозерновых продуктов (не менее 90 г/сут) снижает вероятность развития КР на 17%. Употребление фруктов, овощей, продуктов с высоким содержанием витамина С (цитрусовые, клубника, киви, брокколи, шпинат, сладкий перец) и рыбы также способствует снижению риска КР, однако полученные результаты, по словам ученых, следует уточнить в ходе следующих работ. Надежным методом профилактики КР является и физическая активность — 30 мин упражнений в день снижает риск развития патологии на 20%.

Руководитель работы доктор Эдвард Л. Джо-

ваннуччи (Edward L. Giovannucci) заметил, что КР является одним из наиболее распространенных видов раковых заболеваний, однако полученные результаты свидетельствуют о том, что каждый человек способен значительно снизить риск развития данной патологии. Поддержание нормальной массы тела, сохранение физической активности, уменьшение доли мяса в рационе питания и увеличение цельнозерновых продуктов способствует существенному снижению вероятности возникно-



вения КР. Кроме того, не лишним будет и отказ от курения, и уменьшение употребления алкоголя, что также можно рассматривать как шаги, направленные на профилактику развития онкологических заболеваний.

Комментируя данную работу, доктор Элис Бендер (Alice Bender) из Американского института онкологических исследований (American Institute for Cancer Research – AICR) отметила, что замена рафинированных зерновых продуктов на цельнозерновые и регулярное употребление овощей и фруктов поможет предотвратить развитие раковой патологии. Кроме того, такая диета способствует поддержанию нормальной массы тела, что также снижает риск возникновения этих заболеваний. Она заметила, что только в США изменение образа жизни может предотвратить развитие 47% новых случаев КР. Несомненно, что если речь идет о раке, никаких гарантий никто дать не может, однако следует помнить, что есть выбор стратегии поведения, который может сделать каждый для снижения риска развития не только КР, но и других видов опухолевых заболеваний.

Sandoiu A. (2017) Whole grains may prevent colorectal cancer. *Medical news today*. Sept. 07 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/319338.php>).

Юлия Котикович

www.umj.com.ua



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

XI Международный Конгресс 2018 «Человек и Лекарство – Казахстан»



11 апреля

Кызылорда



13 апреля

Атырау



17 апреля

Семей



18 апреля

Усть-Каменогорск



20 апреля

Павлодар



16 мая

Костанай



18 мая

Караганда



23 мая

Уральск



25 мая

Актобе

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, эндокринология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, терапия

Конгресс-оператор:





Эссенциале® форте Н

ЗАЩИЩАЕТ И УСКОРЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО

Эссенциальные фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 78% (3-sn-фосфатидил)-холина, 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,

сопровождающийся 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, заливая достаточным количеством воды (например, стаканом воды).

Продолжительность приема не менее 3-х месяцев.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Иногда: боли в желудке, легкое послабление стула.

Редко: диарея.

Очень редко: аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы.

Частота неизвестна: зуд

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

SANOFI

www.sanofi.kz – www.sanofi.com

PK-ЛС-5№016211 от 27.03.2015.

Действителен до 27.03.2020

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

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

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