

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Первичный билиарный  
холангит, первичный  
склерозирующий холангит**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Хронический панкреатит  
у взрослых**

**Неалкогольная жировая  
болезнь печени. Поиск  
продолжается... или ГПП-1  
в лечении НАЖБП**

**Ультразвуковое  
исследование печени  
в норме и патологии**

**Резолюция Экспертного  
совета «Современный  
взгляд на проблему  
постхолецистэктомического  
синдрома»**



**№ 8 (103), 2018**

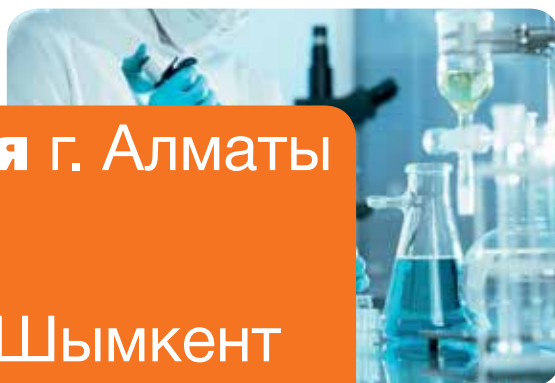
**Гастроэнтерология  
Гепатология**



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

# XI Международный конгресс – 2018

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**24-25 октября г. Алматы**

Атакент Парк Отель  
ул. Тимирязева, 42

**26 октября г. Шымкент**

Театр оперы и балета  
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые  
Казахстана, России, Украины**

**Организатор**

КОМПАНИЯ



### **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология,  
эндокринология,  
педиатрия, гинекология

**По вопросам участия обращаться:**

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

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

**Редакционный совет:**  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусупов А.К. (Алматы)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изагуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нерсесов А.В. (Алматы)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Степанов Ю.М. (Днепропетровск)  
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

**Выпускающий редактор:**  
Карманова Нуртолкын

**Журналисты:**  
Владимирская Валентина, Рахметова  
Айгуль, Петрова Оксана

**Технический редактор:**  
Канахина Оксана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 8 (103), 2018

## Гастроэнтерология. Гепатология



### Уважаемые читатели!

Журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный разделу медицины гастроэнтерология и гепатология, является одним из востребованных направлений и имеет самое большое количество подписанных врачей. В журнале вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В традиционной рубрике Клинические рекомендации, которая открывает журнал, представлены клинические протоколы по диагностике и лечению первичного

билиарного холангита и первичного склерозирующего холангита, а также клинические протоколы диагностики и лечения хронического панкреатита у взрослых.

В апреле-мае в рамках XI Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» прошла секция, посвященная гастроэнтерологии и гепатологии, которая вызвала большой интерес среди практических врачей. Это событие подробно освещено на страницах журнала.

Клуб гастроэнтеролога раскрывает тему диагностики и лечения хронических панкреатитов, а Клуб гепатолога Резолюцию Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолестатэктомического синдрома».

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

Продолжается годовая подписка на журнал, информацию вы найдете на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

Желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит .....	7
Клинический протокол диагностики и лечения: Хронический панкреатит у взрослых .....	27

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Оценка эффективности цитопротектора растительного происхождения при НПВП-гастропатиях в сочетании с Нр-ассоциированным хроническим гастритом. <i>Е.А. Изатуллаев</i> .....	45
Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции. <i>В.И. Симаненков, Е.А. Лутаенко</i> .....	50

## КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ: ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

К вопросу о диагностике и лечении хронических панкреатитов. <i>В.В. Скворцов, А.В. Сабанов, У.А. Халилова</i> .....	58
---	----

## ОБЗОРЫ

Линекс Форте в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний. <i>Е.А. Ушкалова, Ю.Ш. Гуцина</i> .....	63
Неалкогольная жировая болезнь печени. Поиск продолжается... или ГПП-1 в лечении НАЖБП (обзорная статья). <i>А.М. Раисова, А.В. Нерсесов, Д.А. Кайбуллаева, А.Е. Джумабаева</i> .....	69

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Диагностика синдрома раздраженного кишечника (клинический случай). <i>Л.Х. Сафаргалиева, Р.Р. Ягфарова, Р.Р. Шарипова, Н.Б. Амиров</i> .....	77
--	----

## КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома». <i>В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Д.С. Бордин, Э.Я. Селезнева, Ю.А. Кучерявый, Е.В. Быстровская, О.С. Васнев, М.Ф. Осипенко, Г.Х. Мусаев, Ю.О. Шульпекова, Международный комитет экспертов</i> .....	84
--	----

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эрадикация <i>Helicobacter</i> : проблемы или решение? <i>С.С. Вялов</i> .....	98
Ультразвуковое исследование печени в норме и патологии. <i>А.А. Опарин, А.Г. Опарин, Ю.Г. Федченко, А.В. Благовещенская</i> .....	103
<i>Saccharomyces boulardii</i> при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. <i>Д.А. Кайбуллаева</i> .....	114

НОВОСТИ .....	121
---------------	-----

# Энтерожермина®

здоровый животик  
спокойный сон



для лечения  
и профилактики  
дисбиоза

SANOFI 



\* Детям с грудного возраста

# Энтерожермина®

## для восстановления миклофлоры кишечника

### АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Споры *Bacillus clausii*, полирезистентного к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам - 2 миллиарда спор. Вспомогательное вещество - вода очищенная.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного (вторичного) авитаминоза (вследствие нарушения всасывания и усвоения витаминов в кишечнике)
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии
- острые или хронические желудочно-кишечные расстройства (в том числе инфекционные, вызванные бактериями или вирусами) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанные с пищевым отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Детям (включая грудной возраст): 1-2 флакона в день; Взрослым: 2-3 флакона в день.  
Продолжительность применения препарата при острой диарее 5-7 дней.

- **лечение** нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного (вторичного) авитаминоза (вследствие нарушения всасывания и усвоения витаминов в кишечнике):  
*при острой диарее 5-7 дней, при хронической диарее до 30 дней;*
- **профилактика** нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного авитаминоза во время антибактериальной терапии: во время лечения антибиотиками и до 1 недели после окончания лечения антибиотиками;
- **вспомогательное лечение** для восстановления микрофлоры кишечника, изменившейся во время лечения антибиотиками или химиотерапией: во время лечения антибиотиками и до 1 недели после окончания лечения антибиотиками;
- **лечение** острых желудочно-кишечных расстройств (в том числе инфекционных) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанных с отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом: острая диарее 5-7 дней;
- **лечение** хронических желудочно-кишечных расстройств (в том числе инфекционных) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанных с отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом: хроническая диарее до 30 дней.

Для приема внутрь. Не вводить инъекционно



### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности (сыпь, крапивница и ангионевротический отек).

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Приём данного лекарственного препарата НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации. Препарат НЕ ВЛИЯЕТ на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами.

Необходимо встряхнуть флакон перед применением.

### Условия отпуска: БЕЗ РЕЦЕПТА.

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

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
Республика Казахстан, 050013,  
г. Алматы, ул. Фурманова 187 «Б»  
телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-25-96  
e-mail: quality.info@sanofi.com

PK-ЛС-5№020383 от 03.03.2014 г. до 03.03.2019 г.

SANOFI



# Клинический протокол диагностики и лечения: Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит

А.В. Нерсесов, А.М. Раисова, А.Е. Джумабаева,  
Д.А. Кайбуллаева, А.А. Коньсбекова, Л.Г. Макалкина

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 14 декабря 2017 года Протокол №35

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1. Код(ы) МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
K74.3	Первичный билиарный цирроз
K76	Другие болезни печени

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола:  
2017 г.

### 1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

AASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени  
ASMA – антигладкомышечные антитела  
AMA – антимиохондриальные антитела  
ANA – антинуклеарные антитела  
ANAs – антиядерные (специфические) антитела  
ANF – антинуклеарный фактор  
Anti-gp 210 – антитела к гликопротеидам 210  
Anti-LC-1 – антитела к цитоплазматическому антигену печени 1 типа  
Anti-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек  
Anti-SLA – антитела к растворимому антигену печени  
Anti-SLA/LP – антитела к растворимому антигену печени и поджелудочной железы  
Anti-sp 100 – антитела к пестрому белку 100  
EASL – Европейская ассоциация по изучению болезней печени  
ESGE – Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии  
Ig – иммуноглобулин  
JSH – Японское общество гепатологов  
METAVIR – морфологическая система оценки заболевания печени  
p-ANCA – перинуклеарные антинейтрофильные антитела  
АИГ – аутоиммунный гепатит  
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза  
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза  
АФП – альфа-фетопротеин  
ВГВ – вирусный гепатит В  
ВГС – вирусный гепатит С  
ВГН – верхняя граница нормы  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ВРВ – варикозное расширение вен  
ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ЖДА – железодефицитная анемия  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
МНО – международное нормализованное отношение  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ПБХ – первичный билиарный холангит  
ПВ – протромбиновое время  
ПСХ – первичный склерозирующий холангит  
ПЭ – печеночная энцефалопатия  
РА – ревматоидный артрит  
СКВ – системная красная волчанка  
ТГ – триглицериды  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
ФПП – функциональные пробы печени  
ЦП – цирроз печени  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия  
ЯК – язвенный колит

1.4. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики, гепатобилиарные хирурги.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию

**C** Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию

**D** Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

**GPP** Наилучшая клиническая практика

**1.8. Определение:**

**Первичный билиарный холангит** (прежнее наименование – первичный билиарный цирроз) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим негнойным деструктивным воспалением мелких внутрипеченочных желчных протоков, их дальнейшим разрушением и исчезновением с последующим формированием фиброза и его конечной стадии – цирроза печени [1–4, 7].

**NB!** Распространенность ПБХ составляет 1,9–40,2 на 100 000 населения. Заболевание преобладает у женщин, в 95% – в возрасте от 30 до 65 лет, хотя имеются данные

о тенденции к повышению распространенности среди мужчин [8, 9].

**Первичный склерозирующий холангит** – хроническое прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением, фиброзом и развитием стриктур средних и крупных внутри и внепеченочных желчных протоков [4, 6].

**NB!** Заболеваемость составляет 0,54–1,25 на 100 000 населения, 70% заболевших – мужчины младше 40 лет.

**1.9. Классификация**

Единой классификации первичных холестатических заболеваний печени не существует. Существуют клинические и морфологические классификации, предложенные различными международными сообществами и экспертными группами, а также систематизированные сведения об осложнениях и ассоциированных заболеваниях.

**1.8.1. Классификация ПБХ:**

В соответствии с рекомендациями Японской исследовательской группы по гепатобилиарным заболеваниям (2012 г.), по клиническим особенностям выделяется бессимптомная и симптоматическая стадии ПБХ (табл. 1). Морфологическая классификация ПБХ представлена в таблице 2. Выделяют также особые формы ПБХ (табл. 3) [1–4, 10].

Таблица 1. Клинические стадии ПБХ

Стадия	Критерии
1. Бессимптомная стадия (б-ПБХ)	Отсутствуют симптомы поражения печени
2. Симптоматическая (продвинутая) стадия (с-ПБХ)	Имеются симптомы поражения печени
2.1. Симптоматическая безжелтушная (с1-ПБХ)	Билирубин сыворотки <35 мкмоль/л (<2,0 мг/дл)
2.2. Симптоматическая желтушная (с2-ПБХ)	Билирубин сыворотки ≥35 мкмоль/л (≥2,0 мг/дл)

Таблица 2. Морфологические стадии ПБХ

Стадия	Гистологические критерии
I	Аутоиммунная прогрессирующая деструкция внутрипеченочных желчных протоков (ХНГДХ)
II	Хронический внутрипеченочный холестаза
III	Гепатоцеллюлярные повреждения
IV	Фиброз и формирование септ

Таблица 3. Особые формы ПБХ

Формы ПБХ	Критерии
Ранний ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие АМА без симптомов ПБХ при нормальных ФПП</li> <li>Гистологические изменения отсутствуют или незначительны</li> </ul>
Атипичный ПБХ (аутоиммунный холангит, аутоиммунная холангиопатия)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническая картина ПБХ при отсутствии АМА и наличии высокого титра АНА</li> </ul>
АМА-негативный ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>10% пациентов с биохимическими и гистологическими признаками холестаза при отсутствии АМА</li> </ul>
Синдром перехлеста ПБХ-АИГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с ПБХ с клинико-гистологическими, серологическими признаками АИГ и повышенной активностью аминотрансфераз</li> <li>Диагностика: 2 из 3 критериев ПБХ в сочетании с 2 из 3 критериев АИГ:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Критерии ПБХ: (1) ЩФ&gt;2 ВГН или ГГТП&gt;5 ВГН; (2) АМА &gt;1:40; (3) характерное поражение желчных протоков при гистологическом исследовании</li> <li>Критерии АИГ: (1) АЛТ&gt;5 ВГН; (2) IgG&gt;2 ВГН или ASMA+; (3) умеренный или тяжелый пограничный гепатит при гистологическом исследовании</li> </ul> </li> <li>Желательно гистологическое исследование</li> </ul>



### 1.8.2. Классификация ПСХ

ПСХ классифицируется в зависимости от калибра вовлеченных в патологический процесс желчных протоков (табл. 4), а также морфологически (табл. 5) [4–6].

Таблица 4. Варианты ПСХ

Вариант	Особенности
ПСХ с вовлечением крупных желчных протоков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наиболее частый вариант;</li> <li>• поражает крупные внутри- и внепеченочные желчные протоки;</li> <li>• подтверждается холангиографически;</li> <li>• диагностируется на основании характерных клинических, биохимических и морфологических изменений.</li> </ul>
ПСХ с вовлечением мелких желчных протоков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• редкий вариант (1,7%);</li> <li>• поражает мелкие желчные внутрипеченочные протоки, не видимые при холангиографии;</li> <li>• подтверждается морфологически.</li> </ul>
Синдром перехлеста АИГ-ПСХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• чаще у детей (35%), нежели взрослых (10%);</li> <li>• присутствуют серологические и гистологические особенности АИГ в сочетании с характерными для ПСХ холангиографическими данными.</li> </ul>

Таблица 5. Морфологические стадии ПСХ

Стадия	Изменения
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличение, отек и рубцовые изменения портальных триад, инфильтрация мононуклеарными клетками, частичные некрозы и разрушение отдельных желчных протоков. Проплиферация междольковых желчных протоков с наличием моно- и полиморфонуклеарных клеток (выраженность воспаления меньше, чем при ПБЦ)</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• развитие фиброза в портальных триадах, распространяющегося в окружающую паренхиму</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• мостовидный фиброз, выраженная дуктопения</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• цирроз</li> </ul>

Для оценки состояния компенсации больных циррозом печени в исходе ПБХ и ПСХ применяются модифицированная классификация Child-Turcotte-Pugh, представленная в таблице 6, а также MELD.

Таблица 6. Модифицированная Классификация по Child-Turcotte-Pugh

Параметры/Баллы	1	2	3
Общий билирубин, мкмоль/л	17–70	70–170	>170
Альбумин, г/л	35<	28–35	<28
ПТИ или МНО	70%< <1,7	40–70% 1,7–2,3	<40%> >2,3
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	1–2 степени	3–4 степени

5–6 баллов: класс А, 7–9 баллов: класс В, 10–15 баллов: класс С.

### 1.8.3. Осложнения первичных холестатических заболеваний

Осложнения ПБХ и ПСХ могут быть классифицированы как осложнения прогрессирующего заболевания (цирроза) печени, осложнения холестаза и осложнения со стороны желчевыводящих путей (табл. 7) [1–7, 10].

Таблица 7. Осложнения ПБХ и ПСХ

Осложнения ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВРВ пищевода, желудка и кровотечения из них</li> <li>• асцит</li> <li>• спонтанный бактериальный перитонит</li> <li>• гепаторенальный синдром</li> <li>• печеночная энцефалопатия</li> <li>• ГЦК</li> </ul>
Осложнения холестаза (более характерны для ПБХ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дерматит</li> <li>• остеопения, остеопороз</li> <li>• стеаторея</li> <li>• мальабсорбция</li> <li>• дефицит жирорастворимых витаминов</li> <li>• гиперхолестеринемия</li> <li>• ксантомадоз</li> <li>• ЖКБ</li> </ul>

Осложнения со стороны желчевыводящих путей (характерны для ПСХ)

- доминантные билиарные стриктуры
- бактериальный холангит
- ЖКБ (холедохолитиаз)
- холангиокарцинома
- карцинома желчного пузыря

### 1.8.4. Ассоциированные заболевания

Существует ряд заболеваний, ассоциированных с ПБХ и ПСХ, данные по которым представлены в таблице 8 [1–7, 10].

Таблица 8. Заболевания, ассоциированные с ПБХ и ПСХ

Заболевания	ПБХ	ПСХ
Гастроэнтерологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖКБ</li> <li>• ВЗК</li> <li>• Целиакия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВЗК (ЯК, болезнь Крона)</li> <li>• Колоректальный рак</li> <li>• Панкреатит</li> <li>• Целиакия</li> </ul>
Эндокринные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тиреоидит Hashimoto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тиреоидит</li> <li>• АИГ 1 типа</li> </ul>
Ревматологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Системная склеродермия</li> <li>• CREST-синдром</li> <li>• Синдром Sjogren</li> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Синдром Raynaud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Саркоидоз</li> </ul>
Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легочный интерстициальный фиброз</li> <li>• Почечный тубулярный ацидоз (проксимальный, дистальный)</li> <li>• Гематологические заболевания</li> </ul>	

**NB!** При постановке диагноза необходимо указать нозологическую форму, биохимическую или гистологическую активность, стадию заболевания, осложнения холестаза, а также осложнения прогрессирующего заболевания (цирроза) печени и ассоциированные заболевания. В диагнозе ПБХ необходимо также отразить особые формы, а в диагнозе ПСХ – отразить калибр пораженных желчных протоков.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

2.1. **Жалобы**, предъявляемые пациентами с ПБХ и ПСХ, представлены в таблице 9 [1–7, 10].

Таблица 9. Жалобы при холестагических заболеваниях

Наименование	ПБХ	ПСХ
Симптомы холестагических заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие клинических симптомов;</li> <li>• общая слабость, утомляемость;</li> <li>• симптомы холестаза;</li> <li>• потемнение кожи;</li> <li>• кожный зуд, расчесы;</li> <li>• симптомы комплекса Sicca;</li> <li>• желтуха;</li> <li>• дискомфорт в правом подреберье;</li> <li>• возможна бессонница, депрессия и другие когнитивные дисфункции;</li> <li>• боли в костях, уменьшение роста, патологические переломы (признаки остеопороза).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в правом верхнем квадранте живота;</li> <li>• кожный зуд;</li> <li>• желтуха;</li> <li>• повышение температуры тела.</li> </ul>
Симптомы и осложнения ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кровотечения и мелена;</li> <li>• асцит и другие проявления портальной гипертензии;</li> <li>• нарушения сознания и другие проявления ПЭ;</li> <li>• симптомы ГЦК.</li> </ul>	
Симптомы ассоциированных заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ксерофтальмия и/или ксеростомия при синдроме Sjogren;</li> <li>• сухой синдром;</li> <li>• тиреоидит Хашимото;</li> <li>• РА;</li> <li>• симптомы и осложнения других сопутствующих АИЗ;</li> <li>• ВЗК (чаще при ПСХ).</li> </ul>	

Варианты манифестации холестатических заболеваний отражены в таблице 10.

Таблица 10. Манифестация холестатических заболеваний

Симптомы	Комментарии
Зуд (50%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может возникнуть во время беременности и ошибочно диагностироваться как «зуд беременных»</li> </ul>
Слабость (20–50%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одна из основных причин ухудшения качества жизни</li> <li>• Существует так называемый центральный компонент, который часто связан с когнитивными нарушениями (плохая память и концентрация), что может быть ошибочно интерпретировано как ПЭ, особенно у пациентов с отсутствием ЦП</li> </ul>
Кожные проявления (40%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперпигментация (25–50%, из-за отложения меланина)</li> <li>• Реже ксантомы, ксантелазмы, ксероз, дерматографизм, грибковые инфекции</li> </ul>
Комплекс Sicca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Широко распространен, включает сухость глаз и/или сухость во рту, а также дисфагию и сухость влагалища</li> <li>• Симптомы комплекса Sicca необходимо дифференцировать с синдромом Sjogren</li> </ul>
Системные проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• РА (5–10%), ПБХ-артрит (10%, РФ-негативный синовит с вовлечением 1 или более суставов)</li> <li>• Синдром Sjogren (40–50%) с кератоконъюнктивитом и ксеростомией</li> <li>• Склеродермия (5–15%, в 50% возникает перед проявлениями ПБХ)</li> </ul>
Другие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дискомфорт в правом верхнем квадранте живота</li> <li>• Остеопороз (из-за ингибирования остеобластов токсинами), остеопения, дефицит витамина холикальцеферола</li> <li>• Когнитивные расстройства (памяти, концентрации)</li> <li>• Осложнения ЦП: кровотечение из ВРВ, асцит, печеночная энцефалопатия</li> </ul>

## 2.2. Физикальное обследование

Результаты физикального обследования пациентов с ПБХ и ПСХ отражены в таблице 11 [1–7, 10].

Таблица 11. Физикальное обследование пациентов с холестатическими заболеваниями

Проявления	ПБХ	ПСХ
Пол/возраст	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины</li> <li>• 40–60 лет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мужчины</li> <li>• 25–45 лет</li> </ul>
Кожные проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперпигментация</li> <li>• Экскориации</li> <li>• Ксантелазмы, ксантомы</li> <li>• Желтуха</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зуд</li> <li>• Желтуха</li> </ul>
Гепатоспленомегалия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатомегалия (70%) ~ с прогрессированием</li> <li>• Спленомегалия (5% при обращении) чаще свидетельствует о портальной гипертензии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спленомегалия</li> <li>• Абдоминальная боль</li> </ul>
Проявления ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сосудистые звездочки</li> <li>• Атрофия височных мышц и проксимальных мышц конечностей</li> <li>• Асцит, отеки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Асцит</li> <li>• Энцефалопатия</li> </ul>
Кольцо Kayser-Fleischer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вследствие накопления меди</li> <li>• Необходимо дифференцировать от болезни Wilson</li> </ul>	Менее характерно
Другие проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Остеопороз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВЗК в анамнезе</li> <li>• Слабость</li> <li>• Потеря веса</li> <li>• Лихорадка</li> <li>• Стеаторея</li> </ul>

## 2.3. Лабораторные исследования

**2.3.1. Основные (обязательные) лабораторные исследования** включают (УД – А) [1–6, 11–14]:

- ОАК с подсчетом тромбоцитов:
  - в целях выявления цитопении у пациентов с ЦП и его осложнениями;
  - в целях выявления острофазовых показателей у пациентов с инфекциями при ЦП, а также осложненным (гнойным) холангитом при ПСХ.
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, не-прямой билирубин, альбумин, гамма-глобулины,

общий холестерин и фракции, ТТ, креатинин, мочевина, глюкоза):

- в целях выявления цитолитического синдрома (табл. 12), холестатического синдрома, синдромов печеночно-клеточной недостаточности и иммунного воспаления;
- в целях оценки липидного и углеводного обмена.
- Коагулограмма: МНО или ПВ
  - входит в перечень ФПП;
  - служит для оценки печеночно-клеточной недостаточности.

- Определение AMA (AMA-M2) в крови:
  - специфичный иммунологический маркер ПБХ.
- Определение Anti-sp 100, Anti-gp 210 в крови:
  - специфичные иммунологические маркеры AMA-негативного ПБХ;
  - исследуются у AMA-негативных пациентов с подозрением на ПБХ.
- Определение ANA (ANAs) в крови:
  - иммунологический маркер AMA-негативного ПБХ и сочетанного АИГ;
  - исследуется у AMA-негативных пациентов с подозрением на ПБХ или подозрением на АИГ.
- Определение p-ANCA в крови:
  - иммунологический маркер ПСХ.
- Определение IgM в крови:
  - иммунологический маркер ПБХ;
  - входит в шкалы оценки эффективности УДХК.
- Определение АФП в крови:
  - маркер гепатоцеллюлярной карциномы;
  - используется в целях скрининга.
- Определение СА 19-9 в крови:
  - маркер холангиокарциномы;
  - используется в целях скрининга при ПСХ.

По результатам АЛТ, АСТ возможно определение биохимической активности гепатита (табл. 12).

#### 2.4. Инструментальные исследования:

2.4.1. Основные (обязательные) инструментальные обследования представлены в таблице 13 (УД – А) [1–6].

Таблица 13. Обязательные инструментальные исследования

ПБХ	ПСХ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ органов брюшной полости                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– в целях оценки признаков прогрессирующего заболевания печени, наличия сосудистых тромбозов, ГЦК, холангиокарциномы, а также исключения причин вторичного холестаза</li> </ul> </li> <li>• Непрямая эластография печени                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– в целях определения стадии заболевания печени</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• МРХПГ:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– исследование 1 линии в целях верификация диагноза ПСХ</li> </ul> </li> <li>• ЭРХПГ:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– целесообразна, если результаты МРХПГ и биопсии печени сомнительны или данные методы противопоказаны;</li> <li>– выполняется под седацией;</li> <li>– необходимо взвесить риски в сравнении с потенциальной пользой;</li> <li>– перед ЭРХПГ у пациентов с ПСХ показано профилактическое назначение антибиотиков;</li> <li>– перед или после ЭРХПГ в целях профилактики панкреатита целесообразно назначение индометацина (100 мг) или диклофенака (150 мг) ректально;</li> <li>– рекомендован отбор дуоденальных проб (щеточная цитология, эндобилиарные биопсии) в составе первичного обследования для постановки диагноза и определения стадии подозреваемой холангиокарциномы у пациентов с ПСХ.</li> </ul> </li> <li>• Илеоколоноскопия:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– показана всем пациентам с установленным диагнозом ПСХ в целях исключения ассоциированных ВЗ;</li> <li>– выполняется под внутривенной седацией;</li> <li>– рекомендовано использование витальных методов окрашивания (хромозендоскопии), NBI или других видов узкоспектральной эндоскопии с прицельными биопсиями.</li> </ul> </li> </ul>

Таблица 12. Степень биохимической активности гепатита

Степень активности	АЛТ (АСТ)
Минимальная	<ВГН
Слабовыраженная	<5 ВГН
Умеренная	5–10 ВГН
Выраженная	>10 ВГН

2.3.2. Дополнительные лабораторные обследования включают (УД – А-В) [1–6, 11–14]:

- биохимический анализ крови (протеинограмма, церулоплазмин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, желчные кислоты, ионизированный кальций, фосфор);
- определение 25-ОН витамина D, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, эритропоэтина, остеокальцина в крови;
- определение желчных пигментов в моче;
- определение IgG в крови;
- определение IgG4 в крови;
- определение ANCA combi, ANF, Anti-SLA-1, Anti-SLA/LP, Anti-LKM-1, Anti-LC-1 в крови;
- определение фекального кальпротектина;
- определение HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV в крови;
- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- ОАМ;
- копрограмма.

**Непрямая эластография печени** – метод, валидизированный с использованием аппарата FibroScan, преимущественно для вирусного гепатита С. Тем не менее, существуют рекомендации по интерпретации результатов у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями (табл. 14) [15–17].

Таблица 14. **Интерпретация результатов непрямо́й эластографии печени**

Стадия, соотносимая с METAVIR	кПа
F0–F1	1–7
F2	7–11
F2–F3	11–15
F3	15–16
F3–F4	16–17,5
F4	17,5 и выше

**2.4.2. Дополнительные инструментальные обследования, проводимые на амбулаторном уровне,** представлены в таблице 15 (УД – А-В) [1–6].

Таблица 15. **Дополнительные инструментальные обследования**

ПБХ	ПСХ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭГДС;</li> <li>• УЗДГ сосудов печени и селезенки;</li> <li>• УЗИ плевральных полостей;</li> <li>• Биопсия печени;</li> <li>• КТ или МРТ ОБП с внутривенным контрастным усилением;</li> <li>• ЭКГ;</li> <li>• Рентгенография органов грудной клетки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндоскопическое УЗИ, включая внутрипротоковое УЗИ [IDUS];</li> <li>• Холангиоскопия;</li> <li>• Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• МРХПГ;</li> <li>• Илеоколоноскопия;</li> <li>• Рентгеновская двуэнергетическая денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (по показаниям);</li> <li>• Рентгенологическое обследование грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции при наличии клинических проявлений остеопоротических переломов позвонков.</li> </ul>	

**2.4.3. Морфологическое исследование печени** при холестатических заболеваниях, согласно существующим рекомендациям международных сообществ, в настоящее время не является обязательным и выполняется по показаниям у отдельных групп пациентов [1, 4, 6].

При ПБХ морфологическое исследование обосновано у пациентов с отсутствием ПБХ-специфических антител, а также при предполагаемых сочетанных АИГ, и других аутоиммунных заболеваниях, а также НАСГ (УД – А). Характерной гистологической особенностью ПБХ является хронический негнойный деструктивный холангит. Морфологические классификации (стадии) ПБХ приведены в таблице 2.

При ПСХ морфологическое исследование обосновано у пациентов с вовлечением мелких желчных протоков (УД – А). Характерными гистологическими особенностями являются: незначительная или умеренная инфильтрация преимущественно лимфоцитами (реже нейтрофилами и эозинофилами), а также портальный фиброз по типу «луковой шелухи» вокруг желчных канальцев. Морфологические классификации (стадии) ПСХ приведены в таблице 5.

**2.5. Критерии диагностики** холестатических заболеваний печени с учетом результатов обследования приведены в таблице 16 (УД – А) [1–6].

Критерии диагностики особых форм ПБХ приведены в таблице 3.

**2.6. Показания для консультации специалистов:**

- консультация инфекциониста при подозрении на острый вирусный гепатит, инфекционную диарею (при сопутствующих ВЗК), интеркуррентные инфекции;
- консультация онколога, хирурга при подозрении на опухоли печени и панкреатобилиарной зоны;
- консультация кардиолога при планировании оперативного лечения;
- консультация анестезиолога при планировании оперативного лечения;
- консультация эндокринолога при наличии гормональных нарушений и остеопороза;
- консультация офтальмолога при подозрении на болезнь Wilson, сопутствующий синдром Sjogren;
- консультация стоматолога при ксеростомии;
- консультация гематолога при развитии ЖДА, фолиево-дефицитной и В<sub>12</sub>-дефицитной анемиях;
- консультация ревматолога при сопутствующих диффузных заболеваниях соединительной ткани и наличии остеопороза;
- консультация невропатолога с целью дифференциального диагноза когнитивных нарушений.

Таблица 16. Критерии диагностики холестатических заболеваний

Критерии	ПБХ	ПСХ
Основные	<p>Один из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение активности ЩФ в сочетании с наличием АМА (АМА М2) в титре &gt;1:40</li> <li>При АМА негативном ПБХ: наличие холестаза (повышение активности ЩФ и/или ГГТП) в сочетании со специфической иммунофлуоресценцией АНА (ядерные точки, перинуклеарные ободки) или наличием anti-sp 100, anti-gp 2108</li> <li>У пациентов с отсутствием ПБХ-специфических антител, а также при предполагаемых сочетанных АИГ, других аутоиммунных заболеваниях и НАСГ: гистологические признаки хронического негнойного деструктивного холангита</li> </ul>	<p>Сочетание следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Типичные данные холангиографии: мультифокальные стриктуры (стенозы/дилатации) внутри- и/или внепеченочных желчных протоков)</li> <li>Отсутствие причин вторичного склерозирующего холангита, в том числе вследствие оперативных вмешательств на желчных протоках и других причин</li> </ul>
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характерные гистологические данные</li> <li>Повышение уровня IgM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характерные гистологические данные</li> <li>Сопутствующее ВЗК (ЯК в 70–90%);</li> <li>Наличие р-ANCA (70%)</li> <li>Сывороточные маркеры холестаза (в основном ЩФ)</li> </ul>

2.7. Алгоритм диагностики ПБХ, ПСХ представлен на рисунке 1.

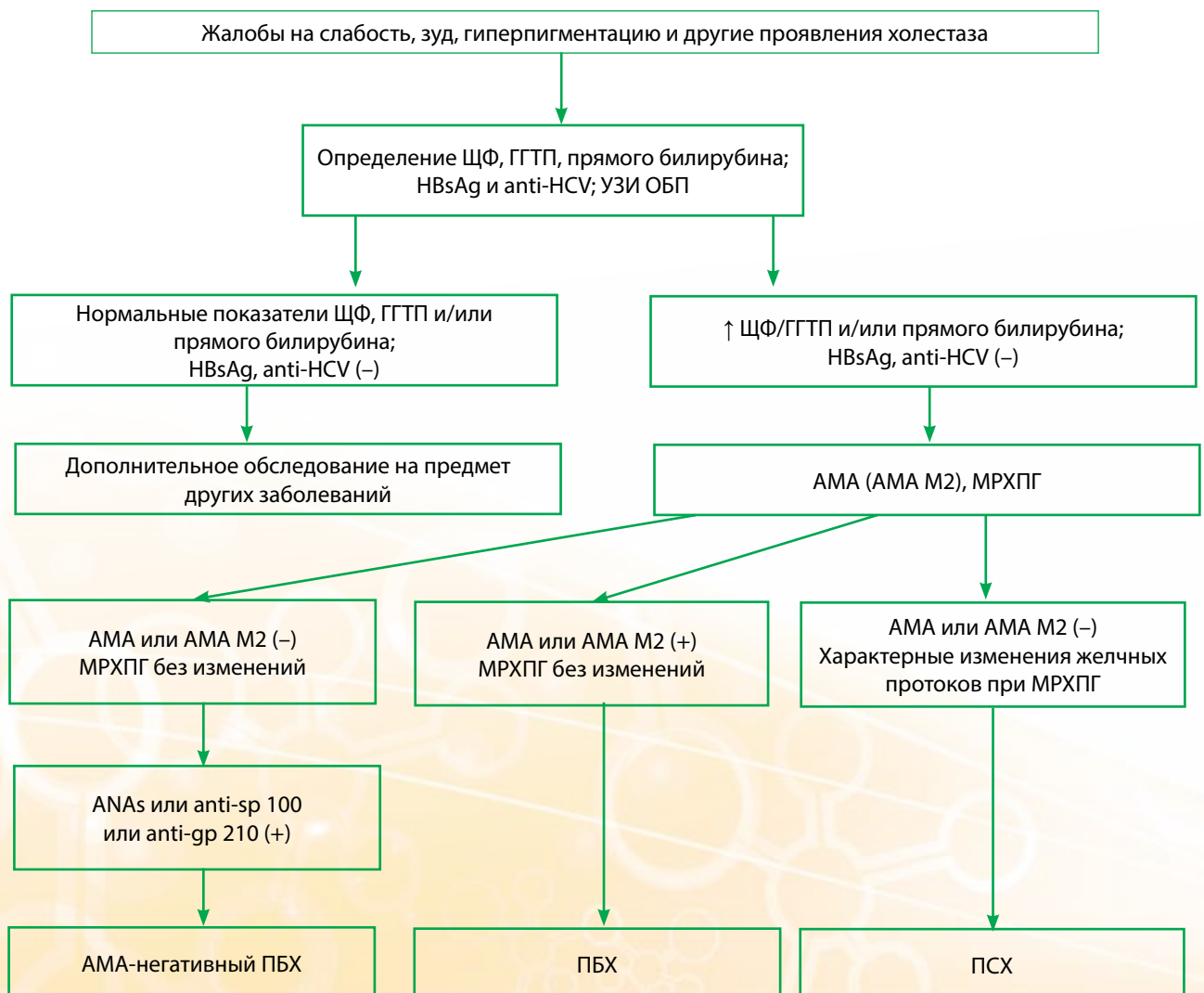


Рисунок 1. Диагностический алгоритм ПБХ, ПСХ

2.8. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований при заболеваниях, протекающих с симптомами холестаза, представлен в таблице 17 [1–6].

Таблица 17. Дифференциальный диагноз ПБХ и ПСХ

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии диагноза
Холедохолитиаз	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	УЗИ, МРХПГ, ЭРХПГ, ЧЧХГ	Наличие конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках
Опухоли панкреа-тобилиарной зоны	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	Онкомаркеры, УЗИ, МРХПГ, ЭРХПГ, ЧЧХГ, биопсия печени	Наличие опухоли панкреатобилиарной зоны
Алкогольный гепатит	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, биопсия печени, анамнез, опросники CAGE, AUDIT	Злоупотребление алкоголем в анамнезе, другие проявления алкоголизма, повышение активности ГГТП, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ >1, макроцитоз, В <sub>12</sub> -фолиево-дефицитная анемия, гистологическая картина
ОВГ	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	HBsAg (качественный тест), HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc/IgM, anti-HBc/IgG, anti-HDV IgM, anti-HDV total, anti-HCV, anti-HAV IgM, IgG	(+) маркеры ВГ
Лекарственное повреждение печени	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	Связь с приемом гепатотоксических препаратов, RUCAM и другие валидизированные шкалы, генетические исследования, биопсия печени	Применение гепатотоксических препаратов в анамнезе, генетическая предрасположенность, характерная гистологическая картина
АИГ	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, биопсия печени, анамнез, аутоантитела (AMA M2, ANA, anti-LKM-1, anti-SLA), биопсия печени	Наличие аутоантител, цитолиз при нормальной активности ЩФ, ГГТП, характерная гистологическая картина
Поражение костей	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	ГГТП, ЩФ, кальций, фосфор, рентген денситометрия, КТ, МРТ	Обнаружение костной деструкции, гиперкальциемии
Гипертиреоз	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	ГГТП, ЩФ, гормоны щитовидной железы	↑ уровня гормонов щитовидной железы
IgG4 ассоциированная холангиопатия	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	IgG4, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП	↑ уровня IgG4, мужской пол, поражение поджелудочной железы
Холангиокарцинома	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>СА 19-9</li> <li>МРХПГ</li> <li>ЭРХПГ с отбором дуктальных проб (методами щеточной цитологии, эндобилиарных биопсий) при установленном ПСХ в случаях (1) прогрессирующих симптомов (холангита, зуда), (2) быстрого повышения активности ферментов холестаза, (3) формирования новых или прогрессирования существующих стриктур, выявленных при МРХПГ</li> <li>Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) или эквивалентные методы при сомнительных результатах щеточной цитологии</li> <li>Эндоскопическое УЗИ, включая внутрипротоковое УЗИ [IDUS]</li> <li>Холангиоскопия</li> <li>Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие холангиокарциномы при первичном или динамическом обследовании пациента с ПСХ подозрительно при резком прогрессировании холестаза, потере веса, повышении СА 19-9 и/или развитии новой прогрессирующей доминирующей стриктуры, увеличивающемся объемном образовании</li> <li>Повышенный сывороточный маркер СА 19-9 может служить подтверждением диагноза холангиокарциномы, но обладает низкой специфичностью</li> <li>Верифицирующие результаты внутрипротокового УЗИ, холангиоскопии, зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (pCLE), щеточной биопсии или эндобилиарных биопсий или FISH</li> </ul>

**3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ**

**3.1. Тактика лечения на амбулаторном уровне**

Лечение ПБХ и ПСХ предусматривает (УД – А) [1–6]:

- немедикаментозные мероприятия;
- базисную лекарственную терапию;
- терапию симптомов (осложнений) холестаза;
- терапию прогрессирующего заболевания печени (цирроза и его осложнений);
- терапию ассоциированных заболеваний.

**3.1.1. Немедикаментозное лечение ПБХ, ПСХ** включает (УД – А-В) [1–6]:

- соблюдение принципов рационального питания, с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций, жирорастворимые витамины;
- запрет на потребление алкоголя;
- запрет на курение;
- похудание при избытке веса;
- достаточное потребление жидкости;
- умеренная инсоляция (при ПБХ);
- вакцинация против HAV, HBV, по показаниям – против сезонного гриппа.

**3.1.2. Медикаментозное лечение:**

**3.1.2.1.** Базисная терапия ПБХ представлена в таблице 18 (УД – А-В) [1–4, 18–23].

Таблица 18. Базисная терапия ПБХ

Препарат	Комментарии
<b>Во всех случаях</b>	
УДХК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• единственный препарат, продемонстрировавший долгосрочный эффект;</li> <li>• улучшает биохимические, гистологические параметры, удлиняет продолжительность жизни и время до ТП, но не оказывает существенного эффекта у пациентов с продвинутыми стадиями ПБХ;</li> <li>• УДХК назначается пожизненно в дозе 13–15 мг/кг/сутки;</li> <li>• УДХК обычно назначается дважды в день, эффективность аналогична при однократном приеме.</li> </ul>
<b>Пациенты с субоптимальным ответом (не-ответом) на УДХК</b>	
Безафибрат*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рекомендован JSH (2014 г.) в комбинации с УДХК у пациентов, не отвечающих на монотерапию УДХК;</li> <li>• позитивно влияет на функциональные пробы печени;</li> <li>• 400 мг/сутки;</li> <li>• может вызвать рабдомиолиз, повышение активности трансаминаз и ряд других побочных явлений, противопоказан при печеночной недостаточности.</li> </ul>
Фенофибрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рекомендован JSH (2014 г.) в комбинации с УДХК у пациентов, не отвечающих на терапию УДХК;</li> <li>• от 145 мг/сутки до 200 мг/сутки в соответствии с инструкцией применяемого препарата;</li> <li>• может вызвать рабдомиолиз, повышение активности трансаминаз и ряд других побочных явлений, противопоказан при печеночной недостаточности.</li> </ul>
Обетихоловая кислота*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• одобрена FDA и рекомендована EASL (2017 г.) для пациентов, не отвечающих на терапию УДХК;</li> <li>• используется в комбинации с УДХК или монотерапии (при непереносимости УДХК);</li> <li>• назначается в начальной дозе 5 мг/сутки с титрованием до 10 мг/сутки в зависимости от переносимости в течение 6 месяцев.</li> </ul>

NB! \* применять после регистрации на территории РК.

Критерии ответа на терапию УДХК приведены в таблице 19 [24].

Таблица 19. Критерии оценки эффективности УДХК

И название критериев	Период наблюдения	Показатели ответа на терапию
Rochester	6 месяцев	• ЩФ≤2 ВГН или индекс Мейо (Mayo score) ≤4,5
Ehime	6 месяцев	• ↓ ГГТП≥70% и нормализация ГГТП
Paris I	1 год	• ЩФ≤3 ВГН или уровень АСТ≤2 • Билирубин <ВГН или <1 мг/дл (17,1 мкмоль/л)
Paris II	1 год	• ЩФ≤1,5 ВГН или АСТ≤1,5 ВГН или билирубин <1 мг/дл (17,1 мкмоль/л)
Barcelona	1 год	• ↓ ЩФ>40% или нормализация
Rotterdam	1 год	• Нормализация билирубина и/или нормализация альбумина
Toronto	2 года	• ЩФ<1,67 ВГН
Japan	2 года	• ЩФ и АЛТ<1 ВГН – ответ имеется • 1–1,5 ВГН – ответ незначительный • >1,5 ВГН – ответ отсутствует

Биохимический ответ является наиболее валидизированным инструментом оценки эффективности УДХК



(чаще через 12 месяцев), легко применимым в клинической практике для решения вопроса о переходе на следующий этап терапии. Парижские критерии I/II признаны наиболее простыми, удобными и надежными.

Базисная терапия при особых вариантах ПБХ представлена в таблице 20 (УД – А) [1, 2, 14].

Таблица 20. **Базисная терапия при особых вариантах ПБХ**

Варианты ПБХ	Комментарий
Симптоматическая (продвинутая) стадия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• эффект УДХК незначителен у пациентов с выраженной желтухой;</li> <li>• рассматривают показания к ТП.</li> </ul>
Бессимптомная стадия	УДХК назначается: <ul style="list-style-type: none"> <li>• при повышении ЩФ &gt; 1,5 ВГН;</li> <li>• или повышении АСТ и/или АЛТ.</li> </ul>
Ранний ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лечение не показано;</li> <li>• наблюдение каждые 1–2 года.</li> </ul>
АМА-негативный ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• лечение соответствует АМА-позитивному ПБХ</li> </ul>
Синдром перехлеста ПБХ-АИГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УДХК;</li> <li>• преднизолон или будесонид (у пациентов без ЦП) в соответствии с рекомендациями по АИГ;</li> <li>• по возможности переходят на монотерапию УДХК после исчезновения признаков АИГ.</li> </ul>

### 3.1.2.2. Терапия основных симптомов/синдромов, встречающихся при ПБХ

Помимо базисной терапии проводится коррекция симптомов (осложнений) холестаза и ассоциированных заболеваний (табл. 21) (УД – А-В) [1–4, 6, 18–23, 25–29].

Таблица 21. **Терапия основных симптомов/синдромов и наиболее частых ассоциированных заболеваний, встречающихся при ПБХ/ПСХ (NB! \* применять после регистрации на территории РК)**

Симптом/синдром	Тактика/Медикаментозная терапия	Комментарии
Кожный зуд	Базисная терапия ПБХ/ПСХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• данные представлены в таблице 20</li> </ul>
	Немедикаментозная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• увлажняющие, смягчающие средства (на основе экстракта овсяной муки и другие);</li> <li>• прохладные ванны перед сном (без использования мочалки);</li> <li>• психотерапия при сохранении навязчивой привычки чесаться;</li> <li>• лечение ультрафиолетовым облучением (при отсутствии ответа на терапию).</li> </ul>
	Секвестранты желчных кислот: • Холестирамин*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 линия терапии кожного зуда;</li> <li>• 4–16 г/сутки, до и после завтрака, за 3–4 часа до или после приема УДХК;</li> <li>• реабсорбируя пруритогены (желчные кислоты), уменьшает их всасывание;</li> <li>• вызывает вздутие живота, запор, диарею, тошноту, влияет на абсорбцию дигоксина, варфарина, пропранолола и тиазидных диуретиков.</li> </ul>
	Антибиотики • Рифампицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 линия терапии кожного зуда;</li> <li>• 150–600 мг/сутки;</li> <li>• индуцирует микросомальное окисление;</li> <li>• гепатотоксичен, необходим мониторинг функциональных проб печени каждые 6–12 недель.</li> </ul>
	Опиатные антагонисты • Налтрексон	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 линия терапии кожного зуда;</li> <li>• 12,5–50 мг/сутки;</li> <li>• вызывает синдром отмены, потерю аппетита, возбудимость, расстройства ЖКТ;</li> <li>• противопоказан при опиатной зависимости.</li> </ul>
	Ингибиторы серотонина • Сертралин • Габапентин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 линия терапии кожного зуда;</li> <li>• сертралин: 25–100 мг/сутки;</li> <li>• габапентин: 300–1800 мг/сутки;</li> <li>• могут вызвать сонливость, тошноту, головокружение, слабость.</li> </ul>
	Барбитураты • Фенобарбитал • Комбинированные препараты, содержащие фенобарбитал	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при отсутствии возможности применения препаратов 1–4 линии терапии кожного зуда;</li> <li>• 90 мг перед сном;</li> <li>• могут вызвать сонливость в первые недели приема.</li> </ul>
	Антигистаминные препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при отсутствии возможности применения препаратов 1–4 линии терапии кожного зуда;</li> <li>• эффективны в 50%.</li> </ul>

Гиперхолестеринемия	Немедикаментозное лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>нет доказательств коронарного риска гиперхолестеринемии при ПБХ;</li> <li>пациентам без других факторов риска показаны диетотерапия и физические упражнения;</li> <li>у пациентов с другими факторами риска лечение соответствует общим принципам, однако назначение статинов не рекомендуется, кроме случаев самостоятельного метаболического заболевания.</li> </ul>
Ксантоматоз	Плазмаферез с 1–2-недельными интервалами	<ul style="list-style-type: none"> <li>особенно при ладонном ксантоматозе</li> </ul>
Остеопороз	Препараты кальция	<ul style="list-style-type: none"> <li>суточная потребность 1000–1200 мг/сутки;</li> <li>чаще используются препараты, содержащие комбинацию кальция и витамина холикальцеферола.</li> </ul>
	Бифосфонаты <ul style="list-style-type: none"> <li>Алендроновая кислота</li> <li>Ибандроновая кислота</li> <li>Золедроновая кислота</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>алендроновая кислота: 70 мг внутрь 1 раз в неделю (или по 10 мг ежедневно);</li> <li>ибандроновая кислота: 150 мг внутрь 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца) или 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца;</li> <li>золедроновая кислота: 5 мг в/в ежегодно;</li> <li>таблетированные формы противопоказаны у пациентов с кислотным рефлюксом и ВРВ</li> </ul>
	Терипаратид	<ul style="list-style-type: none"> <li>250 мкг подкожно ежедневно;</li> <li>препарат выбора при выраженном остеопорозе (в случаях переломов в анамнезе) и неэффективности бифосфонатов.</li> </ul>
Мальабсорбция	Немедикаментозное лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>показано снижение потребляемого жира и введение в рацион среднецепочечных триглицеридов и длинноцепочечных жирных кислот (растительных масел) до 60 мл/сутки в чистом виде, либо при приготовлении блюд</li> </ul>
Дефицит витамина Ретинола	Заместительная терапия витамин ретинол	<ul style="list-style-type: none"> <li>дефицит возникает у 30% пациентов с ПБХ, клинически не проявляется</li> <li>ретинол: внутрь по 15000 ЕД/сутки в 3 приема</li> </ul>
Дефицит витамина Холекальциферол	Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> <li>витамин холикальцеферол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>дефицит может привести к остеопении;</li> <li>оценивается по содержанию в крови 25-гидроксивитамина D (метаболита, продуцируемого в печени);</li> <li>при содержании менее 30 нмоль/л: Холекальциферол 20000 ЕД/сутки в течение 15 дней с последующим длительным приемом 800–1600 ЕД/сутки;</li> <li>при содержании 30–50 нмоль/л: Холекальциферол 400–800 ЕД/сутки;</li> <li>рекомендуются пищевые источники витамина D: жирная рыба, рыбий жир, красное мясо, яичный желток.</li> </ul>
Дефицит витамина Токоферол	Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> <li>витамин токоферол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>дефицит встречается редко, за исключением тяжелых случаев ПБХ, требующих трансплантацию;</li> <li>токоферол: 400–1000 ЕД/сутки.</li> </ul>
Дефицит витамина Менадион	Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> <li>витамин менадион</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>дефицит встречается редко, но может возникать при приеме холестирамина*;</li> <li>оценивается по ПВ;</li> <li>менадион: 15–30 мг/сутки (обычно по 4 дня с 4-дневными перерывами или в зависимости от клинической ситуации).</li> </ul>
Гипотиреоз	Стандартная заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> <li>левотироксин натрия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12,5–200 мкг/сутки в один прием за 20–30 мин. до еды</li> </ul>
Анемия	Эпоэтин альфа	<ul style="list-style-type: none"> <li>при низком уровне эритропоэтина (менее 4 ЕД/л) в крови;</li> <li>по согласованию с гематологом.</li> </ul>
	Железосодержащие препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>при наличии ЖДА;</li> <li>железа сульфат 400–600 мг/сутки внутрь;</li> <li>при непереносимости пероральных форм – железа III гидроксид-декстрановый комплекс 100 мг/сутки парентерально;</li> <li>с осторожностью у пациентов с ЦП.</li> </ul>
	Препараты фолиевой кислоты, витамина В <sub>12</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>при В<sub>12</sub>/фолиево-дефицитной анемии;</li> <li>цианкобаламин: 500–1000 мг/сутки;</li> <li>фолиевая кислота: 1–2 мг/сутки; в зависимости от состояния доза может быть увеличена до 5 мг/сутки.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пропранолол, Карведилол</li> <li>Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен</li> <li>TIPS</li> <li>ТП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>в случаях, когда причиной анемии является кровотечение из ВРВ или портальная гастропатия</li> </ul>

Стеаторея	• Диета с низким содержанием жира	• в целях снижения поступления желчи в кишечник	
	• Среднецепочные триглицериды		
	• Ферменты (липаза)		• при сопутствующей недостаточности поджелудочной железы
	• Аглютиновая диета		• при сопутствующей целиакии
	• Антибактериальная терапия		• при синдроме избыточного бактериального роста
• Рифаксимин			
	• Метронидазол		
Комплекс Sicca	• «Искусственная слеза»,	• при ксерофтальмии	
	• Циклоспорин* (глазная эмульсия)		
	• Питье/заменители слюны	• при ксеростомии и дисфагии	
	• Пилокарпин, цевимелин*		
	• Увлажняющие крема	• при сухости губ, влагалища	

NB! \* применять после регистрации на территории РК.

### 3.1.2.3. Лекарственная терапия ПСХ

На данный момент не показано достоверного влияния какого-либо лекарственного средства на исходы и продолжительность жизни у пациентов с ПСХ. Целесообразно использование УДХК (в среднем 20 мг/кг/сутки) на неопределенно долгое время, что улучшает биохимические показатели, однако не предотвращает развитие билиарных стриктур, не снижает нуждаемость в ТП и летальность (УД – С). При присоединении воспаления, гнойных осложнений показана комбинация с метронидазолом или другими антибактериальными препаратами (цефтриаксон, ципрофлоксацин, левофлоксацин, ванкомицин и другие) (УД – А).

Синдром пережестота ПСХ с АИГ лечится в соответствии с протоколом АИГ.

При возникновении осложнений холестаза терапия соответствует таковой при ПБХ [4, 6].

### 3.1.2.4. Лекарственная терапия осложнений цирроза печени

В случаях цирротической стадии ПБХ и ПСХ терапия осложнений ЦП проводится согласно соответствующим клиническим протоколам.

### 3.1.2.5. Лекарственная терапия ассоциированных заболеваний

Лечение ассоциированных с ПБХ и ПСХ заболева-

ний проводится согласно соответствующим клиническим протоколам.

### 3.1.2.6. ПБХ и беременность

Менеджмент ПБХ при беременности осуществляется с учетом следующих положений (УД – А-В) [1]:

- беременность у пациенток с ПБХ при отсутствии ЦП, в целом, протекает удовлетворительно;
- пациенткам с ПБХ планирующим беременность, а также беременным с ПБХ, требуется консультация и наблюдение квалифицированного гастроэнтеролога;
- согласно рекомендациям EASL (2017 г.), во время беременности показано продолжение приема УДХК;
- терапия кожного зуда и других проявлений холестаза осуществляется с учетом профиля безопасности препаратов во время беременности в соответствии с утвержденными инструкциями по применению;
- у пациенток с ЦП в исходе ПБХ беременность сопряжена с высокими рисками осложнений со стороны матери и плода, в связи с чем абсолютно противопоказана, и рекомендовано соблюдение контрацепции.

3.1.2.7. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне представлен в таблице 22.

Таблица 22. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Урсодезоксихолевая кислота	Препараты желчных кислот Код АТХ: А05АА02	Капсулы 250, 300, 450 мг	А

3.1.2.8. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне представлен в таблице 23.

Таблица 23. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне

МНН препарата	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Будесонид	Глюкокортикостероиды Код АТХ: R03BA02	Капсула 3 мг	В

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Преднизолон	Стероиды Код АТХ: N02AB06	Таблетка 5 мг	В
Метилпреднизолон	Стероиды Код АТХ: N02AB04	Таблетка 4, 16 мг	В
Обетихоловая кислота*	Препараты желчных кислот Селективный агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) Код АТХ: A05AA04	Таблетка 10 мг	В
Фенофибрат	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB05	Таблетка 145, 160 мг	С
Безафибрат*	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB02	Таблетка 200 мг	С
Хлоропирамин	Антигистаминные препараты для системного действия Код АТХ: R06AC53	Р-р для в/в и в/м введения 20 мг/1 мл	В
Фенобарбитал, комбини- рованные препараты, со- держащие фенобарбитал	Барбитураты и их производные Код АТХ: N03AA02	Таблетка 100 мг	В
Холестирамин*	Гиполипидемические препараты Код АТХ: C10AC01	Порошок во флаконах по 500 г и в пакетах по 4 г; таблетки для разжевывания 1,5 г; суспензия для приема внутрь 3 г во флаконах	В
Рифампицин	Противомикробные препараты для системного использования Код АТХ: J04AB02	Капсула 150 мг	В
Налтрексон	Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании Код АТХ: N07BB04	Капсула 50 мг	В
Сертралин	Антидепрессанты Код АТХ: N06AB06	Таблетка, покрытая оболочкой (50 мг, 100 мг)	В
Габапентин	Противоэпилептическое средство Код АТХ: N03AX12	Капсула 300 мг	В
Кальцитриол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: D05AX02	Капсула 0,25 мкг, 0,5 мкг	А
Кальций Д3	Препараты кальция Код АТХ: A12AA20	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (вита- мин D3) 5,0 мкг (200 МЕ)	А
Кальция карбонат, Холекальциферол (вита- мин D3)	Препараты кальция Код АТХ: A12AX	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (вита- мин D3) 5,0 мкг (200 МЕ)	А
Альфакальцидол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: A11CC03	Капсула (0,25 мкг, 1 мкг); раствор для приема внутрь в масле (9 мкг/мл)	А
Алендронат	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA04	Таблетка 10 мг, 70 мг	А
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA06	Таблетка 150 мг, Раствор для в/в введения	А
Золедроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA08	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мл (1 флакон)	А
Терипаратид	Терипаратид Код АТХ: N05AA02	Раствор для подкожного введе- ния, 250 мкг/мл	А
Витамин ретинол	Витамины Код АТХ: A11C A01	Таблетка, содержащая по 30 мг витамина А	А
Витамин токоферол	Витамины Код АТХ: A11HA03	Капсула 100 МЕ, 200 МЕ	А
Витамин менадион	Антигеморрагические средства Код АТХ: B02BA	Таблетка 15 мг	А

Левотироксин	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы Код АТХ: Н03АА01	Таблетка 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	А
Железа сульфат	Препараты двухвалентного железа для перорального применения Код АТХ: В03АА07	Драже (325 мг железа) Таблетки пролонгированного действия (80 мг железа)	А
Цианкобаламин	Стимуляторы гемопоэза Код АТХ: В03ВА01	Раствор для инъекций 0,05%, 0,02% (500, 200 мкг/мл)	А
Фолиевая кислота	Витамины Код АТХ: В03ВВ01	Таблетка 1 мг	А
Метронидазол	Противомикробные препараты Код АТХ: G01АF01	Раствор для инфузий содержит метронидазола 5 мг/мл; Таблетка 250, 500 мг	В
Цефтриаксон	Противомикробные препараты Код АТХ: J01DD04	Порошок 1 г для приготовления раствора для в/в и в/м введения	В
Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01МА02	Раствор для инъекций 2 мг/мл, таблетка 250 мг, 500 мг	В
Пилокарпин	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01ЕВ01	Раствор (капли глазные) 10 мг/мл	В
Цевимелин*	Парасимпатомиметики Код АТХ: N07АХ03	Таблетка 30 мг	А
Циклоспорин*	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01ХА18	Капли глазные 0,05% 1 мл	В
Панкреатин	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: А09АА02	Кишечнорастворимые мини-микросферы 10 000, 25 000 ЕД	А

NB! \* применять после регистрации на территории РК.

3.2. Хирургическое вмешательство: нет.

3.3. Дальнейшее ведение:

3.3.1. Динамическое наблюдение за пациентами с ПБХ и ПСХ представлено в таблице 24 (УД – А-В) [1–6].

Таблица 24. Динамическое наблюдение за пациентами с ПБХ и ПСХ (минимальный перечень\*)

Показатель	Периодичность и особенности контроля
ОАК с подсчетом тромбоцитов	• Каждые 6 месяцев (при ЦП – каждые 3 месяца)
Биохимический профиль (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, альбумин, креатинин, мочевины, холестерин, МНО)	• Каждые 3–6 месяцев (при ЦП – каждые 3 месяца)
Тиреоидный статус (ТТГ)	• Ежегодно
Содержание жирорастворимых витаминов в крови	• Каждые 6 месяцев
АФП	• Каждые 6 месяцев
СА 19-9 (при ПСХ)	• Каждые 6 месяцев
УЗИ органов брюшной полости	• Каждые 6 месяцев
ЭГДС (в случаях ЦП)	• Каждые 1–2 года (в зависимости от результатов предыдущей ЭГДС)
Илеоколоноскопия (в случаях ПСХ)	• При отсутствии ВЗК на момент первичной диагностики – каждые 5 лет • При наличии ВЗК – ежегодно • Для контроля дисплазии при ПСХ-ассоциированном ВЗК рекомендуется илеоколоноскопия с использованием витальных методов окрашивания (хромоэндоскопии), NBI или других видов узкоспектральной эндоскопии с прицельными биопсиями
Рентген-денситометрия костей	• Каждые 2 года

\* При циррозе печени и его осложнениях, а также ассоциированных заболеваниях интервал между отдельными исследованиями может быть укорочен и по показаниям назначены дополнительные лабораторные тесты и инструментальные методы.

**3.4. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:**

- нормализация функциональных проб печени (для ПБХ – соответствие Paris I, II и другим критериям эффективности лечения согласно таблице 19);
- регрессия симптомов холестаза, улучшение качества жизни;
- отсутствие прогрессирования заболевания печени.

**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ\* \*\*:**

**4.1. Показания для плановой госпитализации:**

- биопсия печени и установление диагноза;
- лечение осложнений ЦП (варикозного расширения вен пищевода и желудка, асцита, ГЦК и других);
- лечение сочетанных заболеваний (ВЗК и других);
- выполнение плановых эндоскопических и других малоинвазивных; вмешательств на желчевыводящих путях;

- плановая трансплантация печени.

**4.2. Показания для экстренной госпитализации:**

- лечение угрожающих осложнений ЦП (кровотечения из ВРВП, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит и других);
- выполнение экстренных эндоскопических и других малоинвазивных вмешательств на желчевыводящих путях;
- экстренная трансплантация печени.

**5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**

**5.1. Немедикаментозное лечение:** смотреть подпункт 3.1.1, пункта 3.

**5.3. Медикаментозное лечение:** смотреть подпункт 3.1.2, пункта 3.

**5.3.1. Перечень основных лекарственных средств:** смотреть подпункт 3.1.2.6, пункта 3 (табл. 21).

**5.3.2. Перечень дополнительных лекарственных средств** представлен в таблице 25.

Таблица 25. Перечень дополнительных лекарственных средств на стационарном уровне

МНН препарата	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Будесонид	Глюкокортикостероиды Код АТХ: R03BA02	Капсула 3 мг	В
Преднизолон	Стероиды Код АТХ: N02AB06	Таблетка 5 мг	В
Метилпреднизолон	Стероиды Код АТХ: N02AB04	Таблетка 4, 16 мг	В
Обетихоловая кислота*	Препараты желчных кислот Селективный агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) Код АТХ: A05AA04	Таблетка 10 мг	В
Фенофибрат	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB05	Таблетка 145, 160 мг	С
Безафибрат*	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB02	Таблетка 200 мг	С
Хлоропирамин	Антигистаминные препараты для системного действия Код АТХ: R06AC53	Р-р для в/в и в/м введения 20 мг/1 мл	В
Фенобарбитал, комбинированные препараты, содержащие фенобарбитал	Барбитураты и их производные Код АТХ: N03AA02	Таблетка 100 мг	В
Холестирамин*	Гиполипидемические препараты Код АТХ: C10AC01	Порошок во флаконах по 500 г и в пакетах по 4 г; таблетки для разжевывания 1,5 г; суспензия для приема внутрь 3 г во флаконах	В
Рифампицин	Противомикробные препараты для системного использования Код АТХ: J04AB02	Капсула 150 мг	В
Налтрексон	Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании Код АТХ: N07BB04	Капсула 50 мг	В
Сертралин	Антидепрессанты Код АТХ: N06AB06	Таблетка, покрытая оболочкой (50 мг, 100 мг).	В

Габапентин	Противоэпилептическое средство Код АТХ: N03AX12	Капсула 300 мг	В
Кальцитриол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: D05AX02	Капсула 0,25 мкг, 0,5 мкг	А
Кальций Д3	Препараты кальция Код АТХ: A12AA20	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5,0 мкг (200 МЕ)	А
Кальция карбонат, Холе- кальциферол (витамин D3)	Препараты кальция Код АТХ: A12AX	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5,0 мкг (200 МЕ)	А
Альфакальцидол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: A11CC03	Капсула (0,25 мкг, 1 мкг); раствор для приема внутрь в масле (9 мкг/мл)	А
Алендронат	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA04	Таблетка 10 мг, 70 мг	А
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA06	Таблетка 150 мг, Раствор для в/в введения	А
Золедроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA08	Концентрат для приготовления рас- твора для инфузий 5 мл (1 флакон)	А
Терипаратид	Терипаратид Код АТХ: H05AA02	Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл	А
Витамин Ретинол	Витамины Код АТХ: A11CA01	Таблетка, содержащая по 30 мг витамина А	А
Витамин Токоферол	Витамины Код АТХ: A11HA03	Капсула 100 МЕ, 200 МЕ	А
Витамин Менадион	Антигеморрагические средства Код АТХ: B02BA	Таблетка 15 мг	А
Левотироксин	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы Код АТХ: H03AA01	Таблетка 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	А
Эпоэтин альфа	Антианемические препараты Код АТХ: B03XA01	Раствор для в/в и п/к введения 500 МЕ/мл или 2000 МЕ/мл	А
Железа сульфат	Препараты двухвалентного железа для перорального применения Код АТХ: B03AA07	Драже (325 мг железа) Таблетки пролонгированного действия (80 мг железа)	А
Железа III гидроксид- декстрановый комплекс	Препараты трехвалентного железа для парентерального применения Код АТХ: B03AC06	Раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл – 2 мл	А
Цианкобаламин	Стимуляторы гемопоэза Код АТХ: B03B A01	Раствор для инъекций 0,05%, 0,02% (500, 200 мкг/мл)	А
Фолиевая кислота	Витамины Код АТХ: B03BB01	Таблетка 1 мг	А
Метронидазол	Противомикробные препараты Код АТХ: G01AF01	Раствор для инфузий 5 мг/мл; Таблетка 250, 500 мг	В
Цефтриаксон	Противомикробные препараты Код АТХ: J01DD04	Порошок 1 г для приготовления рас- твора для в/в и в/м введения	В
Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01MA02	Раствор для инъекций 2 мг/мл, таблетка 250 мг, 500 мг	В
Левифлоксацин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01MA12	Таблетка 250 мг, 500 мг; раствор для инфузий 0,5% (500 мг/100 мл)	В
Ванкомицин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01XA01	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг	В
Пилокарпин	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01EB01	Раствор (капли глазные) 10 мг/мл	В

Цевимелин*	Парасимпатомиметики Код АТХ: N07AX03	Таблетка 30 мг	A
Циклоспорин*	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01XA18	Капли глазные 0,05% 1 мл	B
Панкреатин	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: A09AA02	Кишечнорастворимые мини-микро- сферы 10 000, 25 000 ЕД	A
Индометацин	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства Код АТХ: M01AB01	Ректальные суппозитории 50, 100 мг	A
Диклофенак натрия	Нестероидные противовоспалительные препараты Код АТХ: S01BC03	Ректальные суппозитории 50, 100 мг	A

NB! \* применять после регистрации на территории РК.

### 5.3.3. Хирургическое вмешательство

Хирургическое лечение холестатических заболеваний включает в себя: эндоскопическую терапию ПСХ, ассоциированных заболеваний и осложнений (ЖКБ, колоректальный рак и т.д.), трансплантацию печени при ПСХ и ПБХ, а также эндоскопическое и хирургическое лечение осложнений ЦП и ГЦК, которые выполняются согласно соответствующим протоколам.

#### 5.3.3.1. Эндоскопические методы лечения ПСХ

Эндоскопические методы показаны, в основном, пациентам с доминантными стриктурами и выполняются с учетом следующих рекомендаций ESGE/EASL (УД – А-С) [5]:

- ЭРХПГ и эндоскопические методы лечения выполняются в стационарных условиях квалифицированными специалистами, имеющими опыт панкреатобилиарной эндоскопии;
- перед ЭРХПГ у пациентов с ПСХ показано профилактическое назначение антибиотиков;
- перед или после ЭРХПГ в целях профилактики панкреатита целесообразно назначение индометацина (100 мг) или диклофенака (150 мг) ректально;
- доминантные стриктуры при ЭРХПГ определяются как стенозы диаметром менее 1,5 мм в общем желчном протоке и/или менее 1,0 мм в печёночном протоке на расстоянии в пределах 2 см от слияния печеночных протоков;
- в случаях обнаружения при МРХПГ клинически значимых доминантных стриктур у пациентов с ПСХ эндоскопическое лечение целесообразно проводить с сопутствующим отбором дуктальных проб (щеточная цитология, эндобилиарная биопсия);
- выбор между стентированием и баллонной дилатацией остается на усмотрение эндоскописта;
- целесообразно выбирать баллоны калибром, не превышающим максимальный калибр протоков, ограничивающих стриктуру;
- повторная дилатация рецидивирующей доминантной стриктуры целесообразна если (1) данная доминантная стриктура с большой вероятностью является причиной рецидивирующих симптомов (холангита, зуда) и/или существенного повыше-

ния активности ферментов холестаза, либо (2) ответ на предыдущие дилатации был удовлетворительным;

- для доминантной стриктуры во внепеченочных протоках целесообразно выбирать один стент размером 10-Fr, для хиларных стриктур – два стента размером 7-Fr, продвигаемых в правый или левый печеночный проток (окончательный диаметр стентов в случае поэтапного стентирования);
- целесообразно удалять стенты, используемые для лечения доминантных стриктур, через 1–2 недели после установки;
- билиарную папиллотомию/сфинктеротомию целесообразно рассматривать, в частности, после сложной катетеризации, при этом необходимо взвесить ожидаемую пользу данной процедуры против ее рисков в каждом отдельном случае.

#### 5.3.3.2. Трансплантация печени

Особенности трансплантации печени и показания к ее выполнению приведены в таблицах 26 и 27 соответственно [1–4, 6, 30].

Таблица 26. Особенности трансплантации печени при первичных холестатических заболеваниях

Прогностические модели (показатели и шкалы)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Child-Turcotte-Pugh</li> <li>• Билирубин</li> <li>• Mayo</li> <li>• MELD</li> <li>• Зуд может быть единственным показанием</li> </ul>
Выживаемость пациента/графта	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 год: 83–92%</li> <li>• 5 лет: 75–85%</li> </ul>
Рецидив ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В целом, 30–35%</li> <li>• 15–25% в течение 10 лет</li> <li>• Характеризуются гранулематозным поражением желчных протоков</li> <li>• АМА не является диагностическим тестом</li> <li>• Целесообразность профилактического использования УДХК не доказана</li> </ul>



Таблица 27. Показания к трансплантации печени при холестатических заболеваниях

Комбинация показателей шкалы Child-Turcotte-Pugh и билирубина (для ПБХ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Child-Pugh <math>\geq 8</math></li> <li>• Общий билирубин <math>\geq 5,0</math> мг/дл (85 мкмоль/л) в сочетании с одним из следующих осложнений: <ul style="list-style-type: none"> <li>• печеночная кома;</li> <li>• ЖКК вследствие портальной гипертензии;</li> <li>• рефрактерный асцит и/или плевральный выпот;</li> <li>• СПБ, ГРС, ГПС;</li> <li>• ГЦК;</li> <li>• зуд, вызывающий бессонницу;</li> <li>• тяжелая общая слабость и снижение качества жизни, тяжелая остеопорозия.</li> </ul> </li> </ul>
Шкала Mayo для ПБХ (Updated Natural History Model for PBC from the Mayo Clinic)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;7,8</math></li> </ul>
MELD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;15</math> (консультация трансплантолога при показателе <math>&gt;12</math>)</li> </ul>

#### 5.4. Дальнейшее ведение:

5.4.1. **Динамическое наблюдение:** смотреть подпункт 3.3.1, пункта 3.

#### 6. Индикаторы эффективности лечения ПБХ, ПСХ:

- нормализация функциональных проб печени (для ПБХ – соответствие Paris I, II и другим критериям эффективности лечения согласно табл. 19);
- регрессия симптомов холестаза, улучшение качества жизни;
- отсутствие прогрессирования заболевания печени;
- своевременная трансплантация печени.

### 7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

#### 7.1. Список разработчиков протокола:

1) Нересов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.

2) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая 1 терапевтическим отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Алматы.

3) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.

4) Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Президент Казахского научного общества по изучению кишечника.

5) Конысбекова Алия Анапьяровна – магистр

общественного здравоохранения, руководитель гепатологического центра АО «Республиканский диагностический центр» КФ УМС.

6) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернауты АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

7.2. **Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

#### 7.3. Рецензенты:

1) Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Вице-президент Российского общества по изучению печени, член EASL, Москва, Россия.

2) Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультета последипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова МЗ РК.

3) Батырбеков Канат Умирзакович – заведующий отделением эндоскопии НИИ травматологии и ортопедии МЗ РК, Президент Казахского эндоскопического общества.

7.4. **Указание условий пересмотра протокола:** Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

#### 7.5. Список использованной литературы:

- 1) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J. Hepatology. – 2017. – Vol. 67. – P. 145–172.
- 2) Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Hepatology Research – 7 JAN 2014. DOI: 10.1111/hepr.12270. – P. 71–90.
- 3) Lindor K.D., Gershwin E., Poupon R., Kaplan M. et al. Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology. – July 2009. – P. 291–308.
- 4) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of

- cholestatic liver diseases. *J. Hepatology*. – 2009. – Vol. 51. – P. 237–267.
- 5) Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Journal of Hepatology*. – 2017. – vol. 66. – P. 1265–1281.
  - 6) Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M. et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – No.2. – P. 660–678.
  - 7) Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K. et al. Changing nomenclature for PBC: from «cirrhosis» to «cholangitis». *J. Hepatol.* – 2015; 63: 1285–1287.
  - 8) Boonstra K., Kunst A.E., Stadhouders P.H., Tuynman H.A. et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int.* – 2014; 34: e31–e38.
  - 9) Griffiths L., Dyson J.K., Jones D.E. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* – 2014; 34: 318–328.
  - 10) Jansen P.L., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F.G., Hampe J. et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. – 2017; 65: 722–738.
  - 11) Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P. et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. Hepatol.* – 2004; 41: 677–683.
  - 12) Invernizzi P., Lleo A., Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis.* – 2007; 27: 161–172.
  - 13) Muratori P., Granito A., Pappas G., Pendino G.M., Quarneri C., Cicola R. et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009; 104: 1420–1425.
  - 14) Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., Meurisse S. et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology*. – 2017; 65: 152–163.
  - 15) Corpechot C., Carrat F., Poujol-Robert A., Gaouar F., Wendum D., Chazouilleres O. et al. Non-invasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. – 2012; 56: 198–208.
  - 16) European Association for Study of Liver Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* – 2015; 63: 237–264.
  - 17) Corpechot C., Gaouar F., Lemoine S., Kemgang Fankem A., Poupon R., Chretien Y. et al. Fibroscan improves the ability of the new prognostic scoring systems to predict outcomes of PBC. *J. Hepatol.* – 2016; 64: S177–S178.
  - 18) Webb G.J., Hirschfield G.M. Primary biliary cholangitis in 2016: Highdefinition PBC: biology, models and therapeutic advances. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2017; 14: 76–78.
  - 19) Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N., Bjelakovic G., Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012; 12: CD000551.
  - 20) Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chretien Y., Andreani T., Johanet C. et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. – 2008; 48: 871–877.
  - 21) Ghonem N.S., Assis D.N., Boyer J.L. Fibrates and cholestasis. *Hepatology*. – 2015; 62: 635–643.
  - 22) Yin Q., Li J., Xia Y., Zhang R., Wang J., Lu W. et al. Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Drug Des Devel Ther.* – 2015; 9: 5407–5419.
  - 23) Grigorian A.Y., Mardini H.E., Corpechot C., Poupon R., Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2015; 39: 296–306.
  - 24) Trauner M., Fuchs C.D., Halilbasic E., Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signalling for management of cholestasis. *Hepatology*. – 2017; 65: 1393–1404.
  - 25) Khurana S., Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int.* – 2006; 26: 943–948.
  - 26) Jones E.A., Neuberger J.M., Bergasa N.V. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q. J. Med.* – 2002; 95: 547–552.
  - 27) Treeprasertsuk S., Silveira M.G., Petz J.L., Lindor K.D. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Ther.* – 2011; 18: 375–381.
  - 28) Pares A., Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis.* – 2008; 12: 407–424.
  - 29) Allocca M., Crosignani A., Gritti A., Ghilardi G., Gobatti D., Caruso D. et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut.* – 2006; 55: 1795–1800.
  - 30) Martin P., DiMartini A., Feng S., Brown Jr R., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. – 2014; 59: 1144–1165.
  - 31) European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* – 2016; 64: 433–485.

# Клинический протокол диагностики и лечения: Хронический панкреатит у взрослых

А.В. Нерсесов, А.Е. Джумабаева, Д.А. Кайбуллаева, А.М. Раисова, Л.Г. Макалкина

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 14 декабря 2017 года  
Протокол №35

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1. Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
K86.0	Хронический панкреатит алкогольной этиологии
K86.1	Другие хронические панкреатиты
K86.8	Другие уточненные болезни поджелудочной железы
K86.2	Киста поджелудочной железы
K86.3	Ложная киста поджелудочной железы

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

### 1.3. Сокращения, используемые в протоколе

ГП – главный проток  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ЗФТ – заместительная ферментная терапия  
ЖП – желчный пузырь  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
КВЖ – коэффициент всасывания жиров  
КТ – компьютерная томография  
КП – клинический протокол  
МНО – международное нормализованное отношение  
МТР – магнитно-резонансная томография  
МХРПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОАК – общий анализ крови  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ОБП – органы брюшной полости  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПВ – протромбиновое время  
РЭА – раково-эмбриональный антиген  
СД – сахарный диабет  
СВ – селезеночная вена  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХП – хронический панкреатит  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия  
БДС – большой дуоденальный сосочек  
ДУВЛ – дистанционная ударно-волновая литотрипсия  
СИБР – синдром избыточного бактериального роста  
СА 19-9 – раковый антиген 19-9  
СЕЛ – карбоксиэфир липазы  
CFTR – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости  
СТРС – химотрипсиноген С  
CPA1 – карбоксипептидаза А1  
ESWL – ударно-волновая литотрипсия  
IgG4 – иммуноглобулин G4  
PRSS1 – катионный трипсиноген  
SPINK1 – ингибитор сериновых протеаз Kazal типа 1

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

1.5. Категория пациентов: взрослые.

### 1.6. Шкала уровня доказательности

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

**1.8. Определение: Хронический панкреатит** – прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, при котором повторяющиеся эпизоды воспалительного процесса приводят к замещению паренхимы фиброзной соединительной тканью, что ведет к нарастающей экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы [1].

**1.9. Классификация.** Существует несколько одобренных международных классификаций ХП [1].

**1.8.1. Манчестерская классификация** (табл. 1) основана на совокупности клинических признаков и критериев, визуализирующих методов диагностики ХП [2]:

Таблица 1. Манчестерская классификация ХП

Легкая степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) по данным ЭРХПГ/МХРПГ/КТ диагностирован ХП;</li> <li>b) боль в животе;</li> <li>c) нет регулярного приема анальгетиков;</li> <li>d) сохраненная эндокринная и экзокринная функции;</li> <li>e) отсутствие перипанкреатических осложнений.</li> </ul>
Умеренная степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) по данным ЭРХПГ/МХРПГ/КТ диагностирован ХП;</li> <li>b) боль в животе;</li> <li>c) регулярная (еженедельная) потребность в анальгетиках/опиатах;</li> <li>d) имеются данные за нарушение эндокринной/экзокринной функции;</li> <li>e) отсутствие перипанкреатических осложнений.</li> </ul>
Выраженная степень	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) по данным ЭРХПГ/МХРПГ/КТ диагностирован ХП;</li> <li>b) один или несколько из следующих «дополнительных признаков поражения поджелудочной железы»:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– билиарная стриктура;</li> <li>– сегментарная портальная гипертензия;</li> <li>– дуоденальный стеноз;</li> </ul> </li> <li>c) плюс один или несколько из следующих клинических симптомов:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– диабет;</li> <li>– стеаторея.</li> </ul> </li> </ul>

Таблица 2. Факторы, используемые в классификации хронического панкреатита по системе А, В, С

Клинические критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• боль;</li> <li>• повторные атаки острого панкреатита;</li> <li>• наличие осложнений (смотрите ниже);</li> <li>• стеаторея;</li> <li>• сахарный диабет.</li> </ul>
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• обструкция желчного протока или стеноз с холестазом или желтухой;</li> <li>• дуоденальная обструкция или стеноз с клиническими проявлениями;</li> <li>• сосудистая обструкция или стеноз с клиническими или морфологическими признаками портальной гипертензии или гипертензии селезеночной вены;</li> <li>• наличие псевдокист в поджелудочной железе;</li> <li>• наличие панкреатической фистулы;</li> <li>• панкреатогенный асцит;</li> <li>• другие редкие осложнения.</li> </ul>
Визуализирующие критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• изменения в протоковой системе (нерегулярность просвета главного панкреатического протока или ветвей, дефекты наполнения, камни, стриктуры, расширение протока &gt;3 мм);</li> <li>• паренхиматозные изменения (общее или локальное увеличение железы, наличие кист, кальцификатов, гетерогенность структуры).</li> </ul>

**1.8.2. ABC-классификация.** В 2009 г. M. Buchler и соавторы предложили стадийную (А, В, С) систему классификации хронического панкреатита, учитывающую как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов [3]. Также, как и Манчестерская классификация, она отражает степень тяжести в зависимости от наличия экзокринной и или эндокринной недостаточности или наличия осложнений, в то время как результаты визуализации имеют второстепенное значение (табл. 2).

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

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

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

- С1 (пациенты с эндокринным расстройством);
- С2 (наличие экзокринных нарушений);
- С3 (наличие экзо- или эндокринного нарушения и/или осложнений).

Этиология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• алкоголь;</li> <li>• наследственность;</li> <li>• аутоиммунный генез или на фоне специфических заболеваний (первичный билиарный холангит, воспалительные заболевания кишечника);</li> <li>• муковисцидоз;</li> <li>• тропический;</li> <li>• обструкция;</li> <li>• лекарственный генез;</li> <li>• идиопатический (неизвестной этиологии).</li> </ul>
-----------	---

**1.8.3. Классификация этиологических факторов хронического панкреатита TIGAR-O** (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive) представлена в таблице 3.

Таблица 3. Классификация ХП TIGAR-O

Токсико-метаболические факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Алкоголь</li> <li>• Курение табака</li> <li>• Гиперкальциемия</li> <li>• Гиперпаратиреоз</li> <li>• Гиперлипидемия (редко и спорно)</li> <li>• Хроническая почечная недостаточность</li> <li>• Медикаменты</li> <li>• Злоупотребление фенацетином (возможно, вследствие хронической почечной недостаточности)</li> <li>• Токсины</li> <li>• Органические соединения</li> </ul>
Идиопатический хронический панкреатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раннее начало</li> <li>• Позднее начало</li> <li>• Тропический</li> <li>• Тропический кальцифицирующий панкреатит</li> <li>• Фиброкалькулезный панкреатический диабет</li> <li>• Другой</li> </ul>
Генетические факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутосомно-доминантные</li> <li>• Катионный трипсиноген (мутации в кодоне 29 и 122)</li> <li>• Аутосомно-рецессивные</li> <li>• Мутации CFTR</li> <li>• Мутации SPINK1</li> <li>• Катионный трипсиноген (мутации в кодонах 16, 22, 23)</li> <li>• Дефицит альфа1-антитрипсина (возможно)</li> </ul>
Аутоиммунный хронический панкреатит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изолированный аутоиммунный хронический панкреатит</li> <li>• Синдромный аутоиммунный хронический панкреатит</li> <li>• Хронический панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена</li> <li>• Хронический панкреатит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника</li> <li>• Хронический панкреатит, ассоциированный с первичным билиарным холангитом</li> </ul>
Хронический панкреатит вследствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постнекротический (вследствие тяжелого острого панкреатита)</li> <li>• Вследствие рецидивирующего острого панкреатита</li> <li>• Ишемический/вследствие сосудистых заболеваний</li> <li>• Постлучевой</li> </ul>
Обструктивные факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreas divisum</li> <li>• Расстройства сфинктера Одди (спорно)</li> <li>• Обструкция протока (например, опухолью)</li> <li>• Преампулярные кисты дуоденальной стенки</li> <li>• Посттравматические рубцы панкреатического протока</li> </ul>

**1.8.4. M-ANNHEIM классификация, также отражает этиологический фактор развития ХП [4]:**

**М – многочисленные факторы риска:**

А – потребление алкоголя (чрезмерное >80 г/сутки, высокие дозы от 20 до 80 г/сутки, умеренное употребление <20 г/сутки)\*;

N – потребление никотина/курение\*\*;

N – пищевые факторы/нутрициологический статус: высококалорийная, жирная пища, дефицит белка; гиперлипидемия;

N – наследственные факторы: наследственный панкреатит, семейный панкреатит, идиопатический (пан-

ний, поздний, проявления), тропический панкреатит (возможная мутация PRSS1, CFTR, SPINK1)<sup>\*\*\*</sup>;

Е – эфферентные факторы, факторы, влияющие на диаметр протока: патология поджелудочной железы, кольцевая поджелудочная железа и другие врожденные аномалии поджелудочной железы; обструкция протоков поджелудочной железы (например, опухоль и т.д.); посттравматические изменения поджелудочной железы; дисфункция сфинктера Одди;

І – иммунологические факторы: аутоиммунный панкреатит, разные и редкие нарушения обмена веществ: гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, наркотики, токсины.

NB!: \* с целью определения зависимости от алкоголя используется опросник АУДИТ (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/does-you-drink-too-much-test-your-own-alcohol-consumption-with-the-audit-test/take-the-audit-test-now>);

\*\* алкоголь и курение являются независимыми факторами риска развития хронического панкреатита;

\*\*\* необходимо уточнение семейного анамнеза ХП.

**1.8.5. Осложнения ХП** могут быть классифицированы следующим образом:

- стриктуры протоков ПЖ и/или желчных протоков;
- ложные кисты;
- панкреатолитиаз;
- стеноз двенадцатиперстной кишки;
- нарушение питания;
- сосудистые осложнения (тромбозы СВ);
- СД 3 типа;
- остеопороз;
- рецидивирующие или постоянные боли.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

**2.1. Диагностические критерии.** Диагноз устанавливают с помощью высококачественных лучевых методов визуализации на основании следующих признаков: повышение плотности паренхимы, атрофия железы, кальцификация, наличие ложных кист, неравномерность просвета основного протока ПЖ и его боковых ветвей.

### 2.1.1. Жалобы и анамнез [1].

Наиболее частыми клиническими симптомами хронического панкреатита являются характерные боли в эпигастральной области с иррадиацией в спину и жидкий стул; также возможны эпизоды запора, снижение веса. В анамнезе могут быть повторяющиеся симптомы острого панкреатита.

Одним из преобладающих симптомов является боль. Причиной боли могут быть [2]:

- обструкция протоков, стриктуры, фиброз ткани;
- изменение ноцицептивного восприятия;
- воспаление;
- нарушения восприятия боли центрального генеза;
- нарушения пищеварения.

При сборе анамнеза следует выявлять факторы риска соответственно классификации M-ANNHEIM.

**2.1.2. Физикальное обследование** на начальной стадии ХП, как правило, патологии не выявляет. По мере прогрессирования заболевания могут появляться:

- симптом «красных капелек» – четко отграниченные ярко-красные пятна на коже живота, груди, иногда в области спины;
- симптом Гротта – атрофия подкожно-жировой клетчатки в зоне, соответствующей проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку;
- желтушная окраска кожи и слизистых оболочек при проходящей или стойкой компрессии общего желчного протока;
- бледный оттенок кожных покровов и слизистых в случае развития анемии (встречается не чаще чем у 30–40% больных ХП) как проявления нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub>;
- снижение тургора и влажности кожи, грязно-серый оттенок кожных покровов, участки пигментации на лице и конечностях;
- обложенность налетом языка, его сухость, сглаженность сосочков;
- метеоризм (присоединение кишечной диспепсии, гипотонии кишечника);
- болезненность при пальпации живота в холедохопанкреатической зоне Шоффара (правый верхний квадрант живота, кнутри от биссектрисы, разделяющей прямой угол, образованный двумя пересекающимися линиями: передней срединной линией живота и линией, проведенной перпендикулярно к ней через пупок), в точке Дежардена (на границе средней и верхней трети расстояния между пупком и правой реберной дугой по линии, мысленно проведенной от пупка к правой подмышечной впадине) при воспалении головки поджелудочной железы;
- болезненность в зоне Губергрица-Скульского (симметрично зоне Шоффара слева) и точке Губергрица (расположенной на 5–6 см выше пупка на линии, соединяющей его с левой подмышечной ямкой) при вовлечении в процесс тела поджелудочной железы;
- болезненность в левом реберно-позвоночном углу (зона Мэйо-Робсона) при поражении хвоста поджелудочной железы;
- боль при пальпации живота с иррадиацией в спину, позвоночник, левое подреберье, надплечье;
- клинические симптомы и признаки внешнесекреторной недостаточности вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов и дефицита микроэлементов:
  - экхимозы, обусловленные нарушением свертывания вследствие дефицита витамина К;
  - атаксия, периферическая нейропатия вследствие дефицита витамина Е;

- ухудшение ночного зрения, ксерофтальмия вследствие дефицита витамина А;
- судороги или мышечные спазмы, остеомалация и остеопороз вследствие дефицита витамина D;
- нутрициологический дефицит, приводящий к уменьшению физической и умственной функций, усугублению и прогрессированию заболевания; для оценки нутрициологического дефицита используются диагностические критерии ESPEN (The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism):
  - ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> или потеря веса >10% независимо от времени или >5% в течение последних трех месяцев в сочетании с низким ИМТ (<20 кг/м<sup>2</sup>, если возраст до 70 лет и <22 кг/м<sup>2</sup>, если возраст более 70 лет);
  - или ИМТ без жира (FFMI) <15 кг/м<sup>2</sup> у женщин и <17 кг/м<sup>2</sup> у мужчин;
  - сакропения и недостаток витаминов, электролитов при отсутствии потери веса.

### 2.1.3. Лабораторные исследования

2.1.3.1. Основные (обязательные) лабораторные исследования включают (УД – А) [1, 2]:

- ОАК с подсчетом тромбоцитов:
  - выявление признаков воспаления (лейкоцитоз, ускорение СОЭ и др.);
  - выявление возможной В<sub>12</sub>-дефицитной анемии вследствие нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub>;
  - гемоглобин: отражает нутрициологический статус;
- Биохимический анализ крови:
  - альбумин, преальбумин: отражает нутрициологический статус;
  - АСТ, АЛТ: в некоторых случаях возможно повышение активности;
  - билирубин по фракциям, ГГТП, ЩФ: данные показатели холестатического синдрома особенно важны при проведении дифференциального диагноза синдрома желтухи;
  - амилаза, липаза крови: с целью оценки активности воспалительного процесса в поджелудочной железе; активность амилазы повышается в начале обострения, достигая максимума к концу первых суток, на 2–4 сутки активность амилазы снижается, на 4–5 – нормализуется; активность липазы чаще возрастает с конца 4–5 суток и остается повышенной около 10–13 дней, затем снижается. Диагностически значимо более чем трехкратное повышение активности ферментов, хотя в ряде случаев показатели могут быть в пределах нормы;
- коагулограмма: МНО или ПВ (отражают нарушения коагуляционного гомеостаза);
- определение IgG4: необходимо с целью диагностики аутоиммунного панкреатита;
- ОАМ: обнаружение амилазы в моче также свидетельствует о панкреатите (в основном, при остром панкреатите);

- СА 19-9 – рака поджелудочной железы;
- копрограмма: проводится оценка консистенции, объема, наличия стеатореи, креатореи;
- определение эластазы 1 кала – фермента, выделяемого поджелудочной железой, который не подвержен разложению во время прохождения по кишечнику, в связи с чем его содержание в кале хорошо коррелирует с выделением в двенадцатиперстную кишку. Иммуноферментный метод определения, опирающийся на применение специфических для человеческого организма моноклональных антител, гарантирует, что ферментная заместительная терапия не изменяет концентрацию эластазы 1, и тем самым не влияет на результат. Определения выполняются в только одной пробе кала, в качестве нормальной принимается концентрация свыше 200 мкг фермента в 1 г испражнений. Активность эластазы 1 100–200 мкг/г свидетельствует о незначительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а значение 50–100 мкг/г – о среднетяжелой степени недостаточности, ниже 50 мкг/г – о тяжелой внешнесекреторной недостаточности. Чувствительность метода для диагностики среднетяжелой и тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ достигает 100%;
- определение коэффициента всасывания жиров (КВЖ): с целью оценки состояния внешнесекреторной недостаточности проводится сбор кала в течение 72 часов.

2.1.3.2. Дополнительные лабораторные обследования включают (УД – А-В) [1, 13]:

- определение трипсина в сыворотке: значение ниже 20 мг/дл характерно для ХП;
- 13С-триглицеридный дыхательный тест;
- определение лактоферрина в крови/кале;
- катионный трипсиноген;
- ингибитор сериновых протеаз Kazal типа 1;
- карбоксипептидаза А1;
- муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости;
- химотрипсиноген С;
- карбоксиэфир липазы;
- тест толерантности к глюкозе (после взятия крови натощак исследуемый принимает 75 г глюкозы, с последующим исследованием крови каждые 30 минут в течение 2 часов);
- определение инсулина крови;
- онкомаркер РЭА;
- определение триглицеридов;
- определение уровня кальция крови;
- определение витамина А;
- определение витамина Е;
- определение витамина К;
- определение магния крови;
- определение 25-ОН витамин D;
- определение фолиевой кислоты;
- определение витамина В12;
- определение эритропоэтина;

- определение остеокальцина;
- определение ретинол-связывающего белка крови;
- определение уровня трансферрина в крови;
- определение группы крови;
- определение резус-фактора.

2.1.4. Инструментальные исследования [1, 5–7]

- ультразвуковое исследование – основными критериями диагностики ХП принято считать диффузное или очаговое повышение эхогенности поджелудочной железы при отчетливой визуализации окружающих ее сосудов; увеличение или уменьшение размеров; гетерогенность структуры, нечеткость

контуров, кальцификаты; наличие кист (определение эконегативных участков овальной формы, имеющих четкие контуры). УЗИ можно выполнять у пациентов с подозрением на осложнения ХП с чувствительностью (67%) и специфичностью (98%);

- эндосонография (EUS) – метод обнаружения ранних изменений ХП, обладающий наиболее высокой диагностической значимостью. Эндосонография отличается высокой чувствительностью (85–100%), специфичностью (85–100%). Критерии постановки диагноза ХП с помощью эндосонографии указаны в классификации Rosemont (табл. 4, 5).

Таблица 4. Rosemont критерии ХП для эндосонографического исследования поджелудочной железы

Категория признаков	Критерии поражения паренхимы ПЖ	Критерии поражения протоков ПЖ
Основные А	Гиперэхогенные структурные изменения размером более 2 мм с акустической тенью	Гиперэхогенная структура в ГП ПЖ с акустической тенью (кальцинаты)
Основные В	Дольчатость по типу «сот» (наличие смежных долек $\geq 3$ смежных долек по типу «пчелиных сот»)	–
Второстепенные	Кисты: анэхогенные структуры; круглые, эллиптической формы; с или без септ	Расширение ГП ПЖ $\geq 3,5$ мм в теле или $\geq 1,5$ мм в хвосте
	Гиперэхогенные тяжи ( $\geq 3$ мм в длину по меньшей мере в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения)	Неровные контуры ГП ПЖ (неравномерное расширение, неровные контуры, извилистость ГП ПЖ)
	Гиперэхогенные очаги ( $> 2$ мм в длину и ширину без тени)	Расширение боковых протоков ( $\geq 3$ анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая $\geq 1$ мм в ширину, идущих от ГП) Гиперэхогенность стенки ГП ПЖ (эхогенные структуры с четкими границами на протяжении $> 50\%$ ГП ПЖ в теле и хвосте)

Таблица 5. Интерпретация Rosemont критериев

	Достоверный ХП	Вероятный ХП	Сомнительный ХП	Норма
А	1 критерий из категории основных А + 3 и более критериев из категории второстепенных	1 критерий из категории основных А + менее 3 критериев из категории второстепенных	от 3 до 4 критериев из категории второстепенных, отсутствие критериев из категории основных категорий	2 и менее критериев из категории второстепенных, отсутствие критериев из категории основных
В	1 критерий из категории основных А + 1 критерий из категории основных В	1 критерий из категории основных В + 3 и более критериев из категории второстепенных	1 критерий из категории основных В или менее 3 критериев из категории второстепенных	
С	2 критерия из категории основных А	5 и более критериев из категории второстепенных (любых)		

Используя результаты эндосонографии, возможно также предположить, какие имеются гистологические повреждения ПЖ (табл. 6) [5].

Таблица 6. Корреляция между результатами эндосонографии и гистологическими данными

Результаты эндосонографии ПЖ	Оценочное гистологическое исследование ПЖ
Гиперэхогенные структурные изменения	Очаговый фиброз
Гиперэхогенные тяжи	Мостовидный фиброз
Дольчатость	Междольковый фиброз
Кисты	Кисты
Камни	Кальцифицированные камни
Расширение протоков	Расширение ГП ПЖ
Визуализация боковых протоков	Расширение боковых протоков
Неровность контуров протоков	Дилатация/сужение протоков
Гиперэхогенность ГП ПЖ	Перидуктальный фиброз



- эндосонография с секретинной (церулеиновой) пробой: уровень совпадений составляет 100% для тяжелых форм ХП (>5 критериев), 50% для умеренных форм (3–5 критериев) и 13% для легких форм заболевания (0–2 критерия);
- компьютерная томография – позволяет выявить изменения структуры железы при хроническом панкреатите, определить толщину стенки кисты, ее структуру, выраженность на всем протяжении. Обладает чувствительностью (75%), специфичностью (91%);
- КТ с внутривенным болюсным контрастированием выявляет участки сохраненной паренхимы ПЖ, которые накапливают контрастное вещество и становятся гиперденсивными, в отличие от зон некроза и секвестров, при остром и подостром панкреатите. Возможно диагностировать формирующиеся кисты, так как образующаяся вокруг них капсула активно накапливает контрастный препарат. Контрастированные артерии и вены ворот печени и селезенки становятся хорошо видимыми на фоне неравномерно уплотненной клетчатки и жидкостных образований; также могут

обнаруживаться возможные участки сдавления сосудов отечными инфильтрированными тканями. Отчетливая визуализация кисты на фоне гиперденсивной паренхимы позволяет не только определить соотношение кисты с анатомическими отделами железы (головка, тело, хвост), но и оценить объем сохраненной паренхимы в зоне кисты. Метод также позволяет выявить наличие и выраженность пристеночного тромбоза;

- магнитно-резонансная томография – дает возможность определить геморрагический компонент жидкости;
- МРХПГ – неинвазивный метод получения изображений, не требующий экспозиции на йодных контрастных средствах и рентгеновского облучения, чувствительность и специфичность которого при диагностировании ХП составляют соответственно 88–91% и 92–98%; дает возможность диагностики стриктуры протоков ПЖ и/или желчных протоков, панкреатолитиаза; дополнительная стимуляция секретинном повышает диагностическую ценность.

В таблице 7 представлена Кембриджская классификации с модификацией для КТ и МРХПГ (MRCSP).

Таблица 7. Кембриджская классификация ХП с модификацией для КТ и МРХПГ (MRCSP)

	ЭРХПГ	МРХПГ
0	Нет патологических изменений с полной визуализацией поджелудочной железы	Расширение главного панкреатического протока (2–4 мм)
1	Меньше чем 3 патологические боковые ветви, нормальный основной канал	Расширение главного панкреатического протока (2–4 мм)
2	3 и более поражения периферических протоков + нормальный главный панкреатический проток	Умеренные панкреатические изменения, 2 или более из нижеследующих: <ul style="list-style-type: none"> <li>• расширение главного панкреатического протока (2–4 мм)</li> <li>• небольшое увеличение ПЖ (менее чем в 2 раза)</li> <li>• гетерогенность паренхимы ПЖ</li> <li>• небольшие кистозные образования (менее 10 мм)</li> <li>• неровность протоков</li> <li>• 3 и более поражения периферических протоков</li> </ul>
3	3 и более поражения периферических протоков + расширение главного панкреатического протока	Расширение главного панкреатического протока более 4 мм
4	+ кисты, камни протоков, стриктуры, вовлечение соседних органов	Одно из изменений, указанных выше (2 и 3) + одно или несколько из следующих: <ul style="list-style-type: none"> <li>• кистозные образования &gt;10 мм</li> <li>• паренхиматозные кальцификаты внутрипротоковые дефекты наполнения/обструкции каналов (стриктуры)</li> </ul>

Дополнительные инструментальные исследования (УД – А-В) [1, 5–7]:

- ЭГДС (диагностика стеноза ДПК, сопутствующих кислотозависимых заболеваний);
- эндосонография (EUS) с внутривенным контрастированием: проводится для дифференциальной диагностики образований поджелудочной железы (первичного рака ПЖ и аденокарциномы протоков ПЖ, кисты, псевдокисты ПЖ и других образований);
- эндосонография (EUS) с биопсией ПЖ: гистологически выделяют две наиболее характерные

особенности ХП – снижение объема ацинарной ткани (атрофия) и развитие фиброза. При интерпретации результатов гистологического исследования учитывают следующее:

- фиброз может быть перилобулярным или междольковым или распространяться в дольки ацинарной ткани (внутриполостной фиброз);
- в ткани ПЖ могут присутствовать хронические воспалительные инфильтраты;
- диагноз ХП может быть сделан на основе выявления атрофии и фиброза при отсутствии других изменений;

- при кистозном фиброзе, который можно рассматривать как особую форму ХП, происходит расширение каналов с прогрессирующим фиброзом и потерей ацинарной ткани;
- эндосонография (EUS) с эластометрией ПЖ;
- рентген денситометрия для диагностики остеопороза и остеопении;
- эзофагогастродуоденоскопия с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией – проводится для уточнения состояния протоков ПЖ и желчных протоков. Позволяет выявить стенозы в протоках, определить локализацию обструктивного процесса, обнаружить структурные изменения мелких протоков и интрадуктулярные кальцинаты и белковые «пробки». По данным ЭРХПГ в сочетании с эндосонографией возможна визуализация раннего повреждения при ХП (табл. 8) [5]:

Таблица 8. Критерии визуализации раннего ХП по данным эндосонографии и ЭРХПГ

Либо А либо В	
	Более 2 признаков среди следующих семи критериев по результатам эндосонографии с обязательным включением одного признака из первых 4-х:
А	• дольчатость по типу «пчелиных сот»
	• дольчатость без признаков изменений по типу «пчелиных сот»
	• гиперэхогенные очаги без тени
	• гиперэхогенные тяжи
	• анэхогенные кисты
	• расширение боковых протоков, гиперэхогенность ГП ПЖ
В	Неравномерная дилатация более трех боковых ветвей на основе результатов ЭРХПГ

**2.3. Диагностический алгоритм.**

Алгоритм диагностики ХП представлен на рисунке 1, предложенный Европейской многоцентровой группой по изучению ПЖ [8].



Рисунок 1. Алгоритм диагностики Хронического панкреатита

- доплерография сосудов печени и селезенки с целью контроля сосудистых осложнений (тромбозы СВ);
- обзорная рентгенография – на уровне 1–3 поясничных позвонков в двух проекциях проводится редко и информативна лишь в случае кальцификации ткани поджелудочной железы. При этом визуализируется тень, интенсивность которой увеличивается от хвоста к головке, иногда могут быть видны рентгенконтрастные конкременты.

**2.2. Показания для консультации специалистов:**

- консультация хирурга – с целью определения показаний к хирургическому лечению;
- консультация онколога – при выявлении образования поджелудочной железы;
- консультация эндокринолога – при выявлении инкреторной недостаточности с целью коррекции гликемии;
- консультация психотерапевта – при отсутствии эффекта от применения легких антидепрессантов;
- консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

## 2.4. Сахарный диабет 3 типа.

СД 3 типа является частым осложнением ХП: распространенность составляет от 25% до 80%. Панкреатогенный диабет – форма вторичного диабета, классифицированная Американской диабетической ассоциацией (ADA) и ВОЗ как сахарный диабет

типа 3с (СД 3с) [9]. Наиболее распространенной причиной СД 3с является ХП – в 79% случаях, но также отмечено развитие на фоне аденокарциномы ПЖ (8%), гемохроматоза (7%), кистозного фиброза ПЖ (4%) или проведенной операции на ПЖ (2%) [9]. Классификация диабета 3 типа указана на рисунке 2 [10].

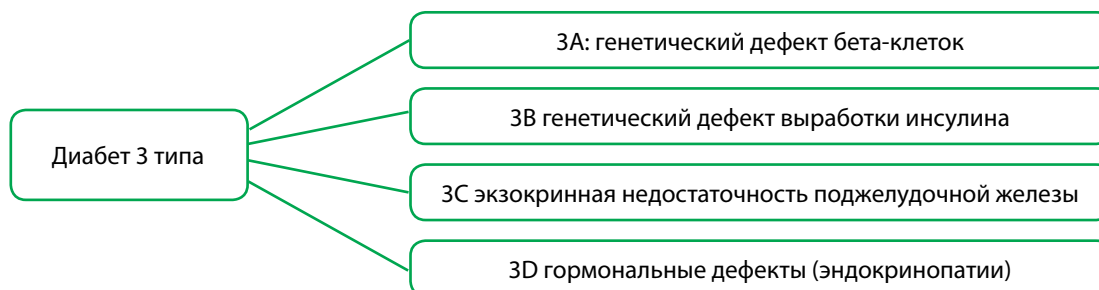


Рисунок 2. Классификация СД 3 типа

Общепринятых диагностических критериев СД 3с не существует. Критерии, предложенные Ewald и Bretzel в 2013 году, указаны в таблице 9.

Таблица 9. Диагностические критерии СД 3с

Критерии	Показатели
Основные критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностированная внешнесекреторная недостаточность ПЖ;</li> <li>• наличие ХП или патологии ПЖ инструментальными методами (МРХПГ/КТ, эндосонография);</li> <li>• отсутствие аутоиммунного диабета (СД 1 типа);</li> </ul>
Малые критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение функции β-клеток (определение концентрации в сыворотке С-пептида или глюкозы);</li> <li>• отсутствие резистентности к инсулину (определение индекса НОМА);</li> <li>• нарушение секреции инкретина (глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1));</li> <li>• снижение концентрации в крови жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К).</li> </ul>

Пациентам с ХП рекомендован мониторинг глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

2.5. Дифференциальный диагноз ХП представлен в таблице 10.

Таблица 10. Дифференциальный диагноз ХП

Нозология	Обоснование для дифференциальной диагностики	Признаки	Обследование и критерии диагноза
Рак ПЖ	Абдоминальный болевой синдром	Изменение интенсивности болевого синдрома (в т.ч усиление боли, связанное с приемом пищи), потеря веса или желтуха	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КТ или ЭРХПГ: образование ПЖ или стриктура протока</li> <li>• Биопсия</li> <li>• Онкомаркеры крови (СА 19-9, СЕА).</li> <li>• Хирургическая резекция для морфологической верификации</li> </ul>
Острый панкреатит	Абдоминальный болевой синдром	Отличительные признаки острого тяжелого панкреатита: стойкая органная недостаточность (респираторная, почечная; гипотония) или нарушения психики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трехкратное повышение амилазы и/или липазы сыворотки</li> <li>• Абдоминальная КТ: интерстициальный или некротизирующий ХП</li> </ul>
Язвенная болезнь (ЯБ)	Абдоминальный болевой синдром	Абдоминальный дискомфорт, тошнота, отрыжка, вздутие, ЖДА, возможны мелена и гематомезис	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭГДС: обнаружение язвенного дефекта</li> </ul>
Мезентериальная ишемия	Абдоминальный болевой синдром	Периумбиликальная, постпрандиальная абдоминальная боль, потеря веса без напряжения брюшной стенки. Острая ишемия – начало с интенсивного болевого синдрома	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КТ ангиография /МРТ ангиография, доплерография (ангиографическая картина сужения мезентериальных артерий и их ветвей)</li> <li>• Возможно реактивное повышение амилаза/липазы, что затрудняет диагностику</li> </ul>

Инфаркт миокарда	Абдоминальный болевой синдром	Инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка может проявляться эпигастральной болью, диспепсическими явлениями, холодным потом, одышкой	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ, кардиальные ферменты (тропонин)</li> </ul>
Кишечная непроходимость	Абдоминальный болевой синдром	Интенсивный болевой синдром сопровождается тошнотой и рвотой, сменяется периодами мнимого благополучия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лучевые методы исследования (например, обнаружение чаш Клойбера при обзорной рентгенографии органов брюшной полости)</li> </ul>
Радикулопатия	Абдоминальный болевой синдром	Позиционные боли (по локализации иннервируемого дерматома)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Электромиография и МРТ позвоночника</li> </ul>
Постгерпетическая невралгия	Абдоминальный болевой синдром	Жгучая боль с нарушением чувствительности Визуально: кожная эритема и везикулы в пределах дерматома	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиническая диагностика (наличие везикулезных элементов по ходу нервов)</li> </ul>
Нефролитиаз	Абдоминальный болевой синдром	Односторонняя боль, иррадирующая в спину или живот Диспепсические явления сочетаются с нарушением мочеиспускания и гематурией	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ, КТ (обнаружение конкрементов в лоханках почек и мочеточниках)</li> <li>• Патологический мочевой осадок</li> </ul>

2.6. Дифференциальный диагноз причин внешнесекреторной недостаточности представлен в таблице 11.

Таблица 11. Дифференциальный диагноз причин внешнесекреторной недостаточности

Нозология	Обоснование для дифференциальной диагностики	Признаки	Обследование и критерии диагноза
ЖКБ	Кишечная диспепсия, возможная абдоминальная боль, желтуха	Боль, тошнота, рвота, анорексия, связанные с приемом жирной пищи Длительность болей короче, чем при ХП (1–2 часа)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ: холелитиаз (холецистолиитиаз, холедохолитиаз, дилатация общего желчного протока)</li> <li>• Повышение активности печеночных ферментов</li> </ul>
ВЗК (Язвенный колит, Болезнь Крона)	Диарея, мальабсорбция	Патологические примеси в кале, перианальные поражения, внекишечные проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия, маркеры воспаления (ускоренная СОЭ, С-реактивный белок)</li> <li>• Повышенный кальпротектин кала</li> <li>• Илеоколоноскопия с гистологией (характерная картина язвенно-некротического воспаления)</li> </ul>
Целиакия	Диарея, мальабсорбция	Молодой возраст, связь симптомов с употреблением пищи, содержащей злаки, кожные поражения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие антиглиадиновых антител (AGA-IgA, AGA-IgG)</li> <li>• ЭГДС, илеоколоноскопия (атрофия ворсинок тонкого кишечника)</li> <li>• Гистологическое подтверждение согласно системе Marsh</li> </ul>
Резекция ПЖ	Диарея, мальабсорбция	Клиническая картина ХП с секреторной недостаточностью, оперативное вмешательство в анамнезе	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Данные анамнеза</li> <li>• КТ/МРТ, ЭндоУЗИ (признаки панкреатита, проведенного оперативного вмешательства)</li> <li>• Лабораторные признаки мальабсорбции (анемия, гипоальбуминемия, дефицит витаминов и т.д.)</li> <li>• Снижение эластазы 1 кала</li> </ul>
Резекция желудка Оперативные вмешательства на тонком кишечнике Бариатрические операции	Диарея, мальабсорбция	Диспепсические явления у пациентов с оперативными вмешательствами на ЖКТ в анамнезе	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Данные анамнеза</li> <li>• ЭГДС, илеоколоноскопия (выявление характера поражения и проведенного оперативного вмешательства)</li> <li>• Рентгенография ЖКТ с бариевым контрастом (ускорение/изменение пассажа бария)</li> <li>• Лабораторные признаки мальабсорбции (анемия, гипоальбуминемия, дефицит витаминов и т.д.)</li> <li>• Иметь в виду возможность сопутствующего ХП</li> </ul>

Синдром раздраженного кишечника	Диарея	Молодой и средний возраст, характерный психотип, дневная симптоматика, отсутствие признаков мальабсорбции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Соответствие «Римским» критериям</li> <li>• Отсутствие изменений в лабораторных показателях, нормальная эндоскопическая картина</li> </ul>
Синдром Золлингера-Эллисона	Диарея	Сочетание с синдромом гиперацидизма, рецидивирующие гастродуоденальные язвы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение уровня гастрина сыворотки до 1000 пг/мл и более</li> <li>• КТ/МРТ ОБП (обнаружение гормонально активной опухоли)</li> <li>• ЭГДС (наличие язв, чаще множественных, с залуковичной локализацией)</li> </ul>
Антибиотик-ассоциированная диарея, СИБР	Диарея	Антибактериальная, иммуносупрессивная терапия, оперативное вмешательство в анамнезе, нахождение в одной палате с пациентом с диареей	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Результаты микробиологического исследования аспирата из тощей кишки</li> <li>• Положительный водородный дыхательный тест с глюкозой, водородный дыхательный тест с лактулозой</li> <li>• Илеоколоноскопия: наличие псевдомембран (при колите, ассоциированном с <i>C. difficile</i>)</li> <li>• Цитотоксиновый метод, реакция латекс-агглютинации, иммуноферментный анализ для выявления токсинов А или В <i>C. difficile</i> в кале</li> </ul>

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

#### 3.1. Тактика лечения на амбулаторном уровне

Лечение хронического панкреатита включает (УД – А) [11–16]:

- немедикаментозные мероприятия;
- этиотропную терапию;
- заместительную ферментную терапию;
- терапию болевого синдрома;
- коррекцию нутрициологического статуса;
- терапию осложнений.

##### 3.1.1. Немедикаментозное лечение ХП включает:

- отказ от употребления алкоголя (УД – В): воздержание от употребления алкоголя – важный фактор, влияющий на характер боли у пациентов с алкогольным панкреатитом;
- отказ от курения (УД – В): эффективно снижает частоту приступов боли при ХП, является профилактикой болевого синдрома, первичного рака ПЖ;

- соблюдение принципов рационального питания (УД – В), с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций, жирорастворимые витамины;

- ограничение жира не рекомендуется (УД – С);
- дробный прием пищи (до 6 или более раз) (УД – С).

**3.1.2. Этиотропная терапия** направлена на устранение причин ХП, указанных, в частности, в классификации TIGAR-O (табл. 3). Например, основой лечения токсико-метаболического панкреатита является абстиненция, при аутоиммунном панкреатите с патогенетической целью показано назначение кортикостероидов (преднизолон). При обструктивном ХП, как правило, требуются эндоскопические или хирургические методы внутрипротоковой декомпрессии, требующие стационарного лечения.

##### 3.1.3. Медикаментозное лечение

**3.1.3.1. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ)** и принципы ее проведения представлены в таблице 12 (УД – А) [1, 11–17].

Таблица 12. Заместительная ферментная терапия ХП

Принципы проведения ЗФТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• назначается после купирования острой фазы панкреатита;</li> <li>• должны назначаться препараты на основе ферментов поджелудочной железы с кишечнорастворимыми мини-микросферами с высоким содержанием липазы, чувствительными к изменениям pH;</li> <li>• дозы ферментных препаратов зависят от степени панкреатической недостаточности; до момента достижения клинического эффекта требуется повышение дозы ЗФТ;</li> <li>• рекомендуемая минимальная доза составляет 40 000–50 000 единиц липазы на основной прием пищи, половинная доза (20 000–25 000 единиц липазы) на перекусы;</li> <li>• прием препарата рекомендован во время еды, при большой дозе ЗФФ возможно разделить дозу на два приема: начало и окончание приема пищи;</li> <li>• срок приема препарата – пожизненный;</li> </ul>
Требования к ферментным препаратам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• быстрое высвобождение ферментов в тонкой кишке при pH 5,5 в течение двух часов;</li> <li>• микросферы или мини-микросферы, растворимые в тонком кишечнике размером &lt;2 мм (УД – А);</li> <li>• большая удельная площадь поверхности;</li> <li>• соответствие состава и количества ингредиентов инструкции по применению;</li> <li>• могут быть рассмотрены микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм, но необходимо дальнейшее изучению эффективности последних.</li> </ul>

**3.1.3.2. Антисекреторная терапия.** Ингибирование секреции желудочного сока улучшает ответ на ЗФТ даже при индукционной дозе ферментов (УД – А) [10–12]. Сроки назначения ИПП или H<sub>2</sub>-блокаторов зависят от сопутствующего кислотозависимого заболевания (табл. 13). Назначение ИПП также необходимо при терапии болевого синдрома с помощью НПВС.

Таблица 13. Антисекреторная терапия

Группы препаратов	Режим терапии
ИПП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эзомепразол 20 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> <li>Пантопразол 40 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> <li>Рабепразол 20 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> <li>Лансопразол 30 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> <li>Омепразол 20 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> </ul>
H <sub>2</sub> -блокаторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фамотидин 40–60 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> <li>Ранитидин 150 мг × 2 раза в сутки, за 40 минут до еды</li> </ul>

**1.3.3. Терапия болевого синдрома ХП** является пошаговой и зависит от его патогенеза. На амбулаторном уровне, в основном, купируют болевой синдром, связанный с воспалением ПЖ и перинеуральным воспалением (табл. 14).

Таблица 14. Терапия болевого синдрома при ХП

Патогенез	Группы препаратов	Режим терапии
Воспаление ПЖ	НПВС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Парацетамол 500 мг:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 500 мг;</li> <li>– максимальная суточная доза 2000 мг, при отсутствии патологии печени;</li> </ul> </li> <li>Ибупрофен 200 мг:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 200–400 мг;</li> <li>– суточная доза 1200 мг;</li> </ul> </li> </ul>
Перинеуральное воспаление	Первая линия терапии	
	НПВС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Парацетамол 500 мг:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 500 мг;</li> <li>– максимальная суточная доза 2000 мг, при отсутствии патологии печени;</li> </ul> </li> <li>Ибупрофен 200 мг:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 200–400 мг;</li> <li>– суточная доза 1200 мг;</li> </ul> </li> </ul>
	Адьювантная терапия	
	Нейролептики	Сульпирид 100–300 мг/сутки в первой половине дня
	Противосудорожные препараты	Прегабалин 75–150 мг в сутки, с дальнейшим титрованием дозы по показаниям
	Анксиолитики	Диазепам 2–10 мг 2–4 раза в сутки
Спазмолитики	Мебеверин 200 мг 2 раза в сутки	

**3.1.3.4. Коррекция нутрициологического статуса** при ХП проводится в зависимости от показателей объективного осмотра (ИМТ) и лабораторных показателей, в первую очередь, содержания витаминов (табл. 15).

Таблица 15. Коррекция нутрициологического статуса

Дефицит	Тактика/Медикаментозная терапия	Комментарии
Дефицит витамина ретинола	Заместительная терапия витамин ретинола	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит возникает у 1–16% пациентов с ХП</li> <li>Ретинол: внутрь по 15 000 ЕД/сутки в 3 приема</li> </ul>
Дефицит витамина холекальциферола	Заместительная терапия витамин холекальциферола	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит возникает у 33–87% пациентов с ХП</li> <li>При содержании менее 30 нмоль/л: Холекальциферол 20 000 ЕД/сутки в течение 15 дней с последующим длительным приемом 800–1600 ЕД/сутки</li> <li>При содержании 30–50 нмоль/л: Холекальциферол 400–800 ЕД/сутки</li> </ul>
Дефицит витамина токоферола	Заместительная терапия витамин токоферола	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит возникает у 2–27% пациентов с ХП</li> <li>Токоферол: 400–1000 ЕД/сутки</li> </ul>
Дефицит витамина менадиона*	Заместительная терапия витамин менадиона*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит возникает у 13–63% пациентов с ХП</li> <li>Менадион*: 15–30 мг/сутки (обычно по 4 дня с 4-дневными перерывами или в зависимости от клинической ситуации)</li> </ul>

NB! \* применять после регистрации на территории РК.

**3.1.3.5. Терапия осложнений ХП.** Помимо базисной терапии, проводится коррекция симптомов (осложнений), таких как СД, остеопороз.

Терапия СД у пациентов с ХП проводится согласно соответствующему клиническому протоколу. Особенности терапии СД 3с следующие:

- предпочтителен метформин как препарат, снижающий риск развития рака ПЖ, однако его назначения следует избегать у пациентов с продолжающимся злоупотреблением алкоголем из-за риска развития лактат-ацидоза;
- препараты сульфонилмочевины могут вызвать развитие гипогликемии у пациентов с сопутствующей патологией печени;

- следует избегать назначения тиазолидиндионов из-за выраженных нежелательных явлений: переломов костей и других;
- ингибиторы альфа-гликозидазы могут усугубить существующую экзокринную недостаточность и не рекомендованы у пациентов с ХП;
- сообщается, что терапия на основе инкретина сопряжена с высокой частотой развития нежелательных явлений с проявлением желудочной диспепсии, также отмечена ассоциация с риском развития ХП.

Терапия остеопороза у пациентов с ХП представлена в таблице 16.

Таблица 16. Терапия остеопороза у пациентов с ХП

Группа препаратов	Комментарии
Препараты кальция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суточная потребность 1000–1200 мг/сутки</li> <li>• Чаще используются препараты, содержащие комбинацию кальция и витамина D</li> </ul>
Бифосфонаты Алендроновая кислота Ибандроновая кислота Золедроновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Алендроновая кислота: 70 мг внутрь 1 раз в неделю (или по 10 мг ежедневно)</li> <li>• Ибандроновая кислота: 150 мг внутрь 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца) или 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца</li> <li>• Золедроновая кислота: 5 мг в/в ежегодно</li> <li>• Таблетированные формы противопоказаны у пациентов с кислотным рефлюксом и ВРВ</li> </ul>
Терипаратид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 мкг подкожно ежедневно. Препарат выбора при выраженном остеопорозе (в случаях переломов в анамнезе) и неэффективности бифосфонатов</li> </ul>

Терапия других, в том числе хирургических осложнений проводится согласно соответствующим клиническим протоколам.

#### 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

##### 4.1. Показания для плановой госпитализации:

- выраженное обострение ХП с лабораторными признаками активности процесса;
- прогрессирование нутрициологического дефицита;
- неэффективность терапии на амбулаторном уровне;

- выполнение инвазивных диагностических и лечебных манипуляций.

##### 4.2. Показания для экстренной госпитализации:

- выраженный болевой синдром;
- наличие тяжелых, в том числе хирургических осложнений ХП.

#### 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы) с ХП представлена на рисунке 3.



Рисунок 3. Маршрутизация пациента с ХП

**5.2. Немедикаментозное лечение ХП:** смотреть подпункт 3.1.1, пункта 3.

**5.3. Этиотропная терапия** направлена на устранение причин ХП, указанных, в частности, в классификации TIGAR-O (табл. 3). Например, основой лечения токсико-метаболического панкреатита является абстиненция и отказ от курения, обструктивного – эндоскопические и хирургические вмешательства, направленные на внутрипротоковую декомпрессию (ЭПСТ, литоэкстракция, стентирование, дренирование и т.д.). При аутоиммунном панкреатите с патогенетической

целью показано назначение кортикостероидов (преднизолон).

**5.4. Медикаментозное лечение**

**5.4.1.** Заместительная ферментная терапия и особенности назначения ЗФТ представлены в таблице 12. (УД – А) [11–13, 17].

**5.4.2.** Антисекреторная терапия представлена в таблице 13 (УД – А) [1, 11–17]. В условиях стационара возможно парентеральное введение антисекреторных препаратов.

**5.4.3. Терапия болевого синдрома ХП** является пошаговой (табл. 17) [14, 15].

Таблица 17. Терапия болевого синдрома при ХП

Патогенез	Группы препаратов/вмешательства	Режим терапии/комментарии
Воспаление ПЖ	НПВС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кетопрофен:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– парентерально;</li> <li>– 100 мг 1–2 раза в сутки;</li> <li>– (1–2 ампулы) растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в течение 0,5–1 часа; возможно повторное введение через 8 часов;</li> <li>– максимальная суточная доза – 200 мг;</li> </ul> </li> <li>• кеторолак трометамол:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– парентерально;</li> <li>– разовая доза при массе тела свыше 50 кг – не более 60 мг, менее 50 кг или при ХБП – не более 30 мг;</li> <li>– максимальные суточные дозы при массе тела свыше 50 кг – 90 мг, менее 50 кг или при ХБП или возрасте старше 65 лет – 60 мг;</li> <li>– длительность лечения не должна превышать 5 суток;</li> </ul> </li> <li>• Парацетамол                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 500 мг, максимальная суточная доза 2000 мг;</li> <li>– дозы свыше 1000 мг не назначают при патологии печени;</li> </ul> </li> <li>• Ибупрофен:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 200–400 мг;</li> <li>– максимальная суточная доза 1200 мг.</li> </ul> </li> </ul>
Периневральное воспаление	<b>Первая линия терапии</b> НПВС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кетопрофен:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– парентерально;</li> <li>– 100 мг до 1–2 раза в сутки;</li> <li>– 1–2 ампулы растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в течение 0,5–1 часа; возможно повторное введение через 8 часов;</li> <li>– максимальная суточная доза – 200 мг;</li> </ul> </li> <li>• кеторолак трометамол:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– парентерально;</li> <li>– разовая доза при массе тела свыше 50 кг – не более 60 мг, менее 50 кг или при ХБП – не более 30 мг;</li> <li>– максимальные суточные дозы при массе тела свыше 50 кг – 90 мг, менее 50 кг или при ХБП или возрасте старше 65 лет – 60 мг;</li> <li>– длительность лечения не должна превышать 5 суток;</li> </ul> </li> <li>• Парацетамол:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 500 мг, максимальная суточная доза 2000 мг;</li> <li>– дозы свыше 1000 мг не назначают при патологии печени;</li> </ul> </li> <li>• Ибупрофен:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– разовая доза 200–400 мг;</li> <li>– максимальная суточная доза 1200 мг.</li> </ul> </li> </ul>



Периневральное воспаление	<b>Вторая линия терапии</b>	
	Опиоидные анальгетики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трамадол: <ul style="list-style-type: none"> <li>– может применяться внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрь, ректально;</li> <li>– парентеральное введение (в/в медленно, п/к или в/м): 0,05–0,1 г;</li> <li>– ректально: 0,1 г, кратность до 4 раз в сутки;</li> <li>– максимальная суточная доза – 0,4 г;</li> </ul> </li> <li>• Морфин: <ul style="list-style-type: none"> <li>– вводят подкожно, дозы подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния пациента;</li> <li>– 10 мг каждые 8 или 12 часов, по показаниям;</li> <li>– максимальная суточная доза 0,05 г;</li> </ul> </li> </ul>
	<b>Адьювантная терапия</b>	
	Нейролептики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сульпирид 100–300 мг/сутки в первой половине дня</li> </ul>
	Противосудорожные препараты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прегабалин <ul style="list-style-type: none"> <li>– 75–150 мг в сутки, с дальнейшим титрованием дозы по показаниям;</li> </ul> </li> </ul>
	Анксиолитики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диазепам 2–10 мг 2–4 раза в сутки</li> </ul>
	Спазмолитики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мебеверин <ul style="list-style-type: none"> <li>– 200 мг 2 раза в сутки;</li> </ul> </li> <li>• Дротаверин: <ul style="list-style-type: none"> <li>– парентерально;</li> <li>– раствор для инъекций 20 мг/мл;</li> <li>– средняя суточная доза 40–240 мг;</li> </ul> </li> </ul>
	Обструкция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Этиотропное лечение</li> </ul>
	Эндоскопическая/хирургическая декомпрессия	
	Аналоги соматостатина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Октреотид: <ul style="list-style-type: none"> <li>– вводят подкожно;</li> <li>– в основном в целях профилактики панкреонекроза при оперативных вмешательствах;</li> <li>– 100 мкг каждые 8 часов на протяжении 7 дней, начиная со дня проведения эндоскопического (хирургического) вмешательства.</li> </ul> </li> </ul>

**5.4.4. Коррекция нутрициологического статуса** при ХП проводится в зависимости от показателей объективного осмотра (ИМТ) и лабораторных показателей (см. табл.15).

Прогрессирование нутрициологического дефицита может приводить к снижению физической и умственной активности и усугублению заболевания. При тяжелой форме нутрициологического дефицита возможно назначение специализированного лечебного питания на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, полноценной сбалансированной сухой смеси (мальтодекстрин, ферментативно гидролизанный белок молочной сыворотки, сахароза, среднепочечные триглицериды, картофельный крахмал, соевое масло, соевый лецитин, карбонат

кальция, фосфат натрия, хлорид магния, битартрат холина, ароматизатор (ванилин), фосфат калия, аскорбат натрия, цитрат магния, L-карнитин, таурин, фосфат кальция, никотинамид, токоферола ацетат, сульфат цинка, сульфат железа, пантотенат кальция, сульфат марганца, пиридоксина гидрохлорид, сульфат меди, ретинола ацетат, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота, биотин, молибдат натрия, йодид калия, хлорид хрома, селенат натрия, филохинон, холекальциферол, цианкобаламин) или аналогичных смесей до стабилизации нутрициологического статуса.

**5.4.4. Терапия осложнений ХП:** см. раздел 3.1.2.5.

**5.4.5. Перечень основных лекарственных средств** представлен в таблице 18.

Таблица 18. Перечень основных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Панкреатин	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: А09АА02	Капсулы, содержащие мини-микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 000	А
	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: А09АА02	Капсулы, содержащие мини-микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 000	А
	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: А09АА02	Капсулы, содержащие минитаблетки, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 000	С

5.4.6. Перечень дополнительных лекарственных средств представлен в таблице 19.

Таблица 19. Перечень дополнительных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Пантопразол	ИПП Код АТХ: А02ВС02	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг, раствор для инъекций	А
Эзомепразол	ИПП Код АТХ: А02ВС05	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг, раствор для инъекций	А
Рабепразол	ИПП Код АТХ: А02ВС04	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг	А
Лансопразол	ИПП Код АТХ: А02ВС03	Капсула с гранулами, покрытыми кишечнорастворимой оболочкой	А
Омепразол	ИПП Код АТХ: А02ВС01	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий, 40 мг	А
Фамотидин	H <sub>2</sub> -блокаторы Код АТХ: А02ВА03	Таблетка, покрытая оболочкой, 20, 40 мг, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций	А
Ранитидин	H <sub>2</sub> -блокаторы Код АТХ: А02ВА02	Таблетка, покрытая оболочкой, 150, 300 мг, раствор для инъекций	А
Кетопрофен	НПВС Код АТХ: М01АЕ03	Таблетка, 50, 100 мг, раствор для инъекций	А
Кетопрофен	НПВС Код АТХ: М01АЕ03	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл	А
Кеторолак	НПВС: Код АТХ: М01АВ15	Раствор для инъекций 3%, 1 мл	А
Парацетамол	НПВС Код АТХ: N02ВЕ51	Таблетка, 50 мг	А
Октреотид	Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги Код АТХ: Н01СВ02	Раствор для инъекций, 50, 100 мкг	В
Ибупрофен	НПВС Код АТХ: М01АЕ01	Таблетка, покрытая оболочкой, 200 мг	А
Сульпирид	Нейролептик Код АТХ: N05АL01	Таблетка, 50, 200 мг	В
Прегабалин	Противосудорожные препараты Код АТХ: N03АХ12	Капсула, 300 мг	В
Дрогаверин	Спазмолитики Код АТХ: А03АD02	Таблетка 40 мг, раствор для инъекций, 2 мл	С
Мебеверин	Спазмолитики Код АТХ: А03АА04	Капсула, 200 мг	В
Трамадол	Опиоидные препараты Код АТХ: N02АХ02	Таблетка 100 мг, раствор для инъекций, 1 мл	А
Морфин	Опиоидные препараты Код АТХ: N02АА01	Раствор для инъекций, 10 мг/1 мл	А
Преднизолон	Кортикостероиды Код АТХ: Н02АВ06	Таблетка, 5 мг	А
Холекальциферол	Витамин D Код АТХ: А11СС05	Раствор пероральный водный, 1 мл Раствор масляный для приема внутрь, 1 мл	А
Токоферол	Витамин E Код АТХ: А11НА03	Капсула, 100 мг	А
Менадион*	Витамин K Код АТХ: В02ВА02	Таблетки, 15 мг	А
Ретинол	Витамин A Код АТХ: А11СА01	Капсула, 5000 МЕ и 33 000 МЕ	А
Кальций	Препараты кальция Код АТХ: А12АА20	Таблетка кальция карбонат, 1250 мг	А
Алендроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: М05ВА04	Таблетка, 10 мг, 70 мг	А
Золендроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: М05ВА08	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мл (1 флакон)	А
Терипаратид	Терипаратид Код АТХ: Н05АА02	Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл	А

NB! \* применять после регистрации на территории РК.

**5.5. Хирургические вмешательства** включают оперативное лечение осложненных форм ХП, выполняемое согласно соответствующим протоколам, а также эндоскопические вмешательства, которые следует проводить в организациях экспертного уровня.

Показания к эндоскопическим вмешательствам:

- повторяющиеся приступы боли;
- стриктуры, обструкция протоков ПЖ (например, внутривнутрипротоковыми конкрементами диаметром от 2 до 5 мм);
- кисты, псевдокисты;
- у пациентов с неосложненным течением ХП и расширением общего протока ПЖ решение об эндоскопическом вмешательстве принимается консилиумом в составе мультидисциплинарной группы (гастроэнтеролог, эндоскопист, хирург).

Рекомендуемые методы эндоскопического лечения:

- эндоскопическое дренирование основного протока ПЖ под контролем ЭндоУЗИ;
- полное удаление камней из общего протока ПЖ под контролем ЭндоУЗИ;
- экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ESWL) – первая линия лечения крупных ( $\geq 5$  мм) рентген-контрастных камней, препятствующих оттоку их основного протока ПЖ. После процедуры проводится эндоскопическое удаление осколков камней. Перед ESWL целесообразна компьютерная томография для уточнения расположения, размера, количества и плотности камней;
- эндоскопическое стентирование основного протока ПЖ при его стриктуре с использованием полиэтиленовых (8,5–10 Fr) стентов для поджелудочной железы; основные нежелательные явления: окклюзия и миграция стента;
- баллонная дилатация стриктуры основного протока ПЖ;
- стентирование желчных протоков (временное, с использованием пластиковых стентов, обычно на период один год, с регулярной заменой) у пациентов с ХП и рецидивирующим холангитом вследствие стриктур желчных протоков с механической желтухой более 1 месяца и повышением активности ЩФ более 2–3 норм;
- дренирование псевдокист ПЖ под контролем ЭндоУЗИ.

**5.6. Дальнейшее ведение:** см. рис. 3.

## **6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:**

- достижение стабилизации состояния;
- отсутствие клинических проявлений;
- снижение частоты развития осложнений ХП.

## **7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**7.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.

2) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.

3) Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, председатель Казахского научного общества по изучению заболеваний кишечника, Алматы.

4) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая 1 терапевтическим отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Алматы.

5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

**7.2. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**7.3. Рецензенты:**

1) Бакулин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член EASL, AASLD.

2) Изатуллаев Елдос Абдыкаликович – доктор медицинских наук, профессор, консультант ТОО «Институт гастроэнтерологии», Председатель Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов РК, Алматы.

3) Абдрашев Ерлан Байтуреевич – магистр здравоохранения, заведующий отделением эндоскопии и функциональной диагностики ННЦХ им. А.Н. Сызганова, Алматы.

**7.4. Указание условий пересмотра протокола:** Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**7.5. Список использованной литературы:**

- 1) United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5 (2). – P. 153–199.
- 2) Evaluation of the Manchester Classification System for Chronic Pancreatitis // Anil Bagul, Ajith K. Siriwardena // JOP. J. Pancreas (Online). – 2006; 7 (4): 390–396.
- 3) Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Хронический панкреатит: классификация и возможности ферментной терапии. Гастроэнтерология. – Г. Санкт-Петербург, 2010 г. – №4. – С. 23–26.
- 4) Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J. Gastroenterol. – 2007; 42: 101–19.
- 5) Endosonographic Diagnosis of Chronic Pancreatitis // Akane Yamabe, Athushi Irisawa, Goro Shibukawa, Yoko Abe, Akiko Nikaido, Ko Inbe and Koki Hoshi // Journal of Gastrointestinal & Digestive System, 2013.
- 6) The EFSUMB guidelines and recommendation on the Clinical practice of contrast enhanced ultrasound, 2011.
- 7) Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions Jana Makuc Diabetes Metab Syndr Obes. – 2016; 9: 311–315.
- 8) В.И. Шаробаро. Хронический панкреатит. // Учебное пособие, 2011 г.
- 9) Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis Nils Ewald and Philip D Hardt. World J. Gastroenterol. – 2013 Nov 14; 19 (42): 7276–7281.
- 10) Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015 // Japanese Society of Gastroenterology 2015 // J. Gastroenterol. – 2016; 51: 85–92.
- 11) Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency // J. Gastrointestin Liver Dis. – March 2015. – Vol. 24. – No1: 117–123.
- 12) Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths // Maarten R. Struyvenberg, Camilia R. Martin and Steven D. Freedman // Struyvenberg et al. BMC Medicine. – 2017; 15: 29.
- 13) American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis // Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines// Pancreas. – Volume 43. – Number 8. – November 2014.
- 14) Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis // Daniel de la Iglesia-García, Wei Huang, Peter Szatmary, Iria Baston-Rey, Jaime Gonzalez-Lopez, Guillermo Prada-Ramallal, Rajarshi Mukherjee, Quentin M. Nunes, J. Enrique Domínguez-Muñoz, Robert Sutton // Downloaded from <http://gut.bmj.com/> on June 4, 2017 – Published by group.bmj.com.
- 15) Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis // Pancreatology. – 2017; 720e–731.
- 16) Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // Mohr Drewes // World J. Gastroenterol. – 2013 November 14; 19 (42): 7258–7266.
- 17) Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplement in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized. Three way crossover study. Aliment Pharmacol Ther. – 2005 Apr 15; 21 (8): 993–1000.

# Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



\* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 14418-Ж

Подписка на сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Контактный телефон: +7 727 327 72 45

## Оценка эффективности цитопротектора растительного происхождения при НПВП–гастропатиях в сочетании с Нр–ассоциированным хроническим гастритом



Е.А. Изатуллаев – д.м.н., профессор, президент Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов Казахстана, г. Алматы

Основной патологией, ассоциированной с НПВП, являются эрозивно–язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые относят к НПВП–гастропатиям, достаточно часто встречающимся и угрожающим серьезными осложнениями. Целью исследования была оценка эффективности цитопротектора растительного происхождения при НПВП–гастропатиях.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с эндоскопически подтвержденной НПВП–гастропатией в сочетании с лабораторно подтвержденным Нр–ассоциированным хроническим гастритом. Пациенты были разделены на 2 группы: 1–я группа (30 человек) получала ИПП+Норвела® 3 раза в день. Пациенты 2 контрольной группы (также 30 человек) получали ИПП в той же дозе, что и 1 группа. Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование с оценкой тяжести повреждений слизистой оболочки желудка по модифицированной шкале Ланца (Lanza F.L. score, 1984); морфологическое исследование, ХелпилТест и полуколичественное определение с целью выявления ассоциированности хронического гастрита с инфекцией *Helicobacter pylori*; исследование качества жизни (по балльной системе).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что комплексная терапия ИПП+Норвела® привела к полному исчезновению эрозий и геморрагий у большинства пациентов из основной группы, уменьшилась степень эрозивно–геморрагических повреждений в сравнении со второй группой, получавших только ИПП. Результаты морфологического исследования показали значительное уменьшение инфильтрации мононуклеарных клеток в антральном отделе и в теле желудка после лечения в группе, принимающей комбинацию ИПП с Норвелой®. Уровни инфильтрирующих нейтрофилов также значительно уменьшились в основной группе.

**Выводы.** На основании проведенных клинико–эндоскопических исследований можно полагать, что комбинация ИПП и цитопротектора растительного происхождения Норвела® повышает эффективность терапии НПВП–гастропатии. Повышение эффективности комплексной терапии с включением препарата Норвела® связано с ускорением заживления СОЖ, улучшением качества заживления, восстановлением функции желудочного эпителия, сокращением сроков лечения. Отмечено положительное влияние цитопротекции не только как дополнительной терапии, но и с целью предупреждения рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** цитопротектор растительного происхождения, НПВП–гастропатия, эрозивные повреждения слизистой желудка.

Е.А. Изатуллаев

Қазақстанның нутрициологтар, гастроэнтерологтар және эндоскопистер қауымдастығы, Алматы қ. Нр–ассоциирленген созылмалы гастрит кезіндегі ҚҚСЕ–гастропатияғы өсімдік үлгісіндегі цитопротектордың тиімділігін бағалау

**Өзектілігі.** ҚҚСЕ–пен ассоциирленген негізгі паталогия болып асқазанның және ұлтабардың шырышты қабығының эрозивтік ойық жарасы табылады, олар ҚҚСЕ–гастропатияларға жатқызылады, өте жиі кездеседі және жағдайды ушықтырып жіберуі әбден ықтимал.

Зерттеудің мақсаты – ҚҚСЕ-гастропатия кезінде өсімдік үлгісіндегі цитопротектордың тиімділігін бағалау.

**Материал және әдістер.** Зерттеуге 60 пациент қағыстырылды, жастары 20–65 жас арасында, ҚҚСЕ-гастропатиясы эндоскопиялық түрде расталған және *Нр*-ассоциирленген созылмалы гастриті лабораториялық түрде дәлелденген. Пациенттер екі топқа бөлінді: 1-ші топ (30 адам) ИПП+Норвеланы® күніне үш рет қабылдап отырды. 2-ші бақылау тобындағы пациенттер (олар да 30 адам) ИПП-ны 1-ші топ алған дозада қабылдап отырған. Бүкіл пациенттерге эндоскопиялық зерттеу жүргізілді, зерттеу барысында Ланца (Lanza F.L. score, 1984) шкаласы бойынша асқазанның шырышты қабығының жарақаттану дәрежесі бағаланған және де морфологиялық зерттеу, ХелпилТест, созылмалы гастриттің *Helicobacter pylori* инфекциясымен ассоциирленуін анықтау мақсатында жартылай сандық анықтама; (балл жүйесі бойынша) өмір сапасын зерттеу жүргізілді.

**Нәтижесі және талқылау.** Белгілі болғандай, ИПП+Норвела® кешенді терапия барысында негізгі топтағы пациенттердің басым бөлігінде эрозия мен геморрагия толығымен жойылған, тек ИПП ғана алған екінші топпен салыстырғанда эрозивтік-геморрагиялық бүліністер дәрежесі азайған. Морфологиялық зерттеулер нәтижесі көрсеткендей, ИПП Норвеламен қоса қабылдаған топта емнен кейін антральды бөлім мен асқазан денесінде мононуклеарлы жасушалардың инфильтрациясы елеулі азайған.

**Қорытынды.** Жүргізілген клиникалық-эндоскопиялық зерттеулер негізінде ИПП мен Норвела өсімдік үлгісіндегі цитопротекторды біріктіріп қолдану ҚҚСЕ-гастропатия терапиясының тиімділігін арттырады, деп айтуға болады. Норвела® препаратын қолдану арқылы жүргізілген кешенді терапия тиімділігінің артуын мынадан көруге болады, яғни асқазанның шырышты қабығының жазылуы жылдам болады, жазылу сапасы жақсарады, асқазан эпителиясының функциясы қалпына келеді ем алу мерзімдері қысқарады. Цитопротекцияның қосымша терапия ретіндегі ғана ықпалы жақсы болып қойған жоқ, ауру қайталанбас үшін оның алдыналаудағы ықпалының жақсы екендігі атап өтілген.

**Негізгі сөздер:** өсімдік үлгісіндегі цитопротектор, ҚҚСЕ-гастропатия, асқазанның шырышты қабығының эрозивтік бүлінулері.

E.A. Izatullaev – Doctor of Medical Sciences, Professor, President of Association  
Association of Nutritionists, Gastroenterologists and Endoscopists of Kazakhstan, Almaty

### **Evaluation of effectiveness of herbal cytoprotector in nsaid (non-steroidal anti-inflammatory drug) gastropathies combined with Hp (*Helicobacter pylori*)-associated chronic gastritis**

**Relevancy.** The main pathologies, associated with NSAID, are erosive and ulcerative mucosal lesions of stomach and duodenum, which belong to NSAID-gastropathies, quite common and threaten by serious complications.

Objective of research is the evaluation of efficacy of herbal cytoprotector in NSAID-gastropathies.

**Material and methods.** 60 patients aged 20 to 65 years with endoscopically confirmed NSAID-gastropathy coupled with laboratory-confirmed *Hp*-associated chronic gastritis have been included into the study. Patients were divided into 2 groups: the 1<sup>st</sup> group (30 patients) received PPI (proton pump inhibitor)+Norvela® 3 times a day. Patients in the 2<sup>nd</sup> control group (also 30) received PPI in the same dose as the 1<sup>st</sup> group. All patients underwent endoscopic examination with an assessment of severity of lesions of mucous membrane of stomach by modified Lanza scale (Lanza F.L. score, 1984); morphological examination, HelpilT-test and semiquantitative determination in order to identify an association of chronic gastritis with infection *Helicobacter pylori*; study of quality of life (according to the point system).

**Results and discussion.** It was found that complex therapy PPI+Norvela® led to complete disappearance of erosions and hemorrhages in the majority of patients from the main group, the degree of erosive and hemorrhagic lesions has been decreased in comparison with the second group, received only PPI. Results of morphological studies have shown a significant decrease of infiltration of mononuclear cells in antrum and in body of stomach after treatment in the group, receiving the combination of PPI with Norvela®. Levels of infiltrating neutrophils also are decreased significantly in the main group.

**Conclusions.** On the basis of clinical and endoscopic studies undertaken, it can be assumed that combination of PPI and herbal cytoprotector Norvela® increases the efficacy of treatment of NSAID-gastropathy. Increasing the efficacy of complex therapy with including the drug Norvela® is due to the acceleration of healing of gastric mucosa, improving the quality of healing, restoration of function of gastric epithelium, reducing the duration of treatment. It was noted positive effect of cytoprotection not only as a complementary therapy, but also for prevention of disease recurrence.

**Keywords:** herbal cytoprotector, NSAID-gastropathy, erosive lesions of gastric mucosa.

Основными нежелательными эффектами, связанными с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являются эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, которые относят к НПВП-гастропатиям. Известно, что более чем у половины больных, принимающих НПВП и ацетилсалициловую кислоту, отмечаются желудочно-кишечные кровотечения [3]. В 1970 г. А. Роберт с сотруниками обнаружил защитное

действие простагландинов (ПГ) на СОЖ при воздействии различных токсических веществ, не зависящее от кислотопродукции. Это свойство ПГ было названо «цитопротекцией». В настоящее время установлено, что основное значение в защите слизистой оболочки имеют ПГЕ2 и ПГІ2. Мизопростол – синтетический аналог ПГЕ1 и рекомендован наряду с ИПП в качестве защиты от ulcerогенного действия НПВП. Из-за значительного количества побочных эффектов и относительно

высокой стоимости препарата широкого распространения мизопростол не получил.

В настоящее время не так много эффективных и безопасных средств, усиливающих защитные факторы слизистой желудка. В этом плане интерес представляет новый оригинальный препарат Норвела, компании Донг-А, Ю. Корея для лечения и профилактики эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при гастритах и НПВП-гастропатиях.

Активность препарата определяется суммой флавоноидов – эупатилина и джасеосидина. Лечебный эффект осуществляется путем стимуляции выработки слизи и бикарбонатов эпителием желудка, высвобождения эндогенного простагландина E2 из перитонеальных нейтрофилов и снижения выработки простагландина F1, вызванного применением НПВП, усиления регенеративных процессов в клетках слизистой оболочки за счет активации синтеза белка и улучшения местного кровоснабжения, а также выраженными антиоксидантными свойствами, которые проявляются в подавлении активности ксантиноксидазы и оксидативного стресса [4, 5, 6, 7, 8].

Эффективность препарата Норвела® изучалась в сравнительных, плацебо-контролируемых многоцентровых рандомизированных исследованиях при острых и хронических гастритах и при НПВП-гастропатии [10, 11]. В исследовании эффективности препарата Норвела® при гастритах принимали участие 2979 пациентов, эффективность препарата наблюдалась в 93,5% (2782), в 6,5% – без эффекта (194/2976). За период исследования, который составил 6 лет (с июня 2002 по июнь 2008 гг.), не наблюдалось значимых побочных эффектов.

В исследовании по профилактике НПВП-гастропатий в сравнении с Сайтотеком (мисопропол) участвовали 346 пациентов [11]. Норвела® показала эффективность в 98,3% (340/346) и отрицательный результат в 1,7% (6/346).

Цель исследования – оценка эффективности 2-недельного перорального приема ИПП и цитопротектора с противоэрозивным действием растительного происхождения Норвела® на клини-

ческие, эндоскопические и морфологические проявления при НПВП-гастропатиях.

### Материал и методы

С октября по декабрь 2014 года мы провели собственное наблюдение 30 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет с эндоскопически подтвержденной НПВП-гастропатией в сочетании с лабораторно подтвержденным *Нр*-ассоциированным хроническим гастритом. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (30 человек) получала ИПП+Норвела® 3 раза в день. Пациенты 2 контрольной группы (также 30 человек) получали ИПП в той же дозе, что и 1 группа. В таблице 1 показано распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и полу.

Проведенные обследования:

1. Эндоскопические проявления НПВП-гастропатии с оценкой по шкале Ланца (дважды);
2. Выявление ассоциированности хронического гастрита с инфекцией *Нр* (ХелпилТест и полуколичественное определение при морфологическом исследовании);
3. Морфологические исследования СО желудка (дважды).

**Основные показатели.** Клинический, эндоскопический контроль за проявлениями НПВП-гастропатии в сочетании с хроническим *Нр*-гастритом у пациентов, принимающих препарат Норвела® в комплексе с ИПП в течение 2-х недель. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией.

**Второстепенные показатели.** Данные исследования качества жизни (балльная система).

В целях эндоскопической оценки тяжести повреждений СО желудка применена модифицированная шкала – Lanza score [1].

0 – отсутствие эрозий; 1 – единичные эрозии и геморрагии; 2 – от 2 до 10 эрозий или подслизистых геморрагий; 3 – более 10 эрозий или подслизистых геморрагий; 4 – язвы – глубокие повреждения СО желудка более 5 мм в диаметре.

Из взятых в наблюдение пациентов у 22 определено от 2 до 10 эрозий и подслизистых геморрагий (2-я степень по шкале Lanza), у 38 пациентов – 3 степень по шкале Lanza (более 10 эрозий и подслизистых геморрагий). Кроме того, при первом эндоскопическом обследовании определялось наличие или отсутствие *Helicobacter pylori* (*Нр*) путем взятия биоптатов (из антрума и из тела желудка) и проведения быстрого уреазного теста (Orion diagnostics, Finland) в течение 20 минут + 3 часа, кроме того, 2 биоптата (тело и антрум) подвергались дальнейшему гистологическому исследованию для морфологического определения выраженности гастрита.

У 38 пациентов обнаружили *Нр* в СО антрального отдела желудка, из них в 8 случаях – в СО тела и антрального отдела. У всех этих пациентов определена 3-я степень поражения желудка по шкале Lanza.

Для характеристики морфологической выраженности гастрита применялась балльная шкала оценки в соответствии с модифицированной Сиднейской системой (Хьюстонский пересмотр, 1996 – Dixon F.M., Genta R.M., Yardley J.H., et al., 1996) [2] по следующим параметрам: наличие *Нр*, активность воспаления, лимфоплазмоцитарная инфильтрация, атрофия и кишечная метаплазия. При этом баллы по каждому параметру суммировались

Таблица 1. Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту и полу

Возраст	Основная группа			Контрольная группа		
	20–35 лет	35–50 лет	50 лет и старше	20–35 лет	35–50 лет	50 лет и старше
Мужчины	2	7	16	1	7	14
Женщины	–	2	3	1	2	4



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **Норвела®**

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 12 января 2016 г. № 82

**Торговое название** Норвела®

**Международное непатентованное название** Нет

**Лекарственная форма** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав** Одна таблетка содержит активное вещество – полыни (*Artemisiae argyi folium*) 95% этаноловый экстракт сухой 60 мг (содержащий эупатилина от 0,48 до 1,44 мг и джасеосидина от 0,15 до 0,45 мг),

**вспомогательные вещества:** кыция силикат, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, полоксамер, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, тальк, опадрай белый ОУС-7000А (гидромеллоза, титана диоксид (Е 171), этилцеллюлоза, диэтилфталат), опадрай зеленый 80W41066 (спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), тальк, тартазин (Е 102), синий блестящий FCF (Е 133), лецитин, индиго кармин (Е 132), ксантановая камедь), опадрай бесцветный 97W19196 (натрия карбоксиметилцеллюлоза, декстрозы моногидрат, натрия цитрат, мальтодекстрин, лецитин).

**Описание** Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, с надписью «SLT» на одной стороне таблетки и «DA» на другой стороне.

**Фармакотерапевтическая группа** Прочие препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности.  
Код АТХ А02Х

**Фармакологическое действие** **Фармакокинетика** В соответствии с Международной конвенцией – при проведении клинических испытаний препаратов растительного происхождения – не требуется изолированное исследование фармакокинетических параметров (ЕМЕА – Европейская Медицинская Экспертная Ассоциация НМРПWG 11/99).

**Фармакодинамика** Норвела® представляет собой растительный препарат, полученный из полыни *Artemisiae Argyi folium*, оказывающий гастропротективный и противозерозивный эффект. Активность препарата определяется суммой флавоноидов, из которых основным веществом является эупатилин.

Лечебный эффект при гастритах осуществляется путем защиты слизистой оболочки за счет стимуляции выработки слизи эпителием желудка.

Противовоспалительная активность препарата реализуется за счет эупатилина, который проявляет ярко выраженные антиоксидантные свойства, предупреждая пероксидацию липидов и блокируя образование биореактивных форм кислорода.

Норвела® оказывает заживляющее действие на слизистую желудка при гастритах путем усиления регенеративных процессов в поврежденных клетках слизистой оболочки. Репаративные свойства препарата обеспечиваются флавоноидами, которые стимулируют синтез белка и улучшают местное кровоснабжение.

При применении препарата Норвела® происходит уменьшение и исчезновение проявлений острого и хронического гастритов в виде отека и гиперемии слизистой желудка, эрозий, геморрагий.

Норвела® защищает слизистую оболочку желудка от повреждающего действия различных ультрафиолетовых лучей, таких как алкоголь и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Защита слизистой желудка от повреждения, вызываемого алкоголем, осуществляется за счет подавления активности ксантинооксидазы и оксидативного стресса.

Профилактика повреждения слизистой желудка при применении НПВС обеспечивается за счет

повышенного высвобождения эндогенного простагландина E<sub>2</sub> из перитонеальных нейтрофилов и снижения выработки простагландина F<sub>1α</sub>, вызванного применением НПВС.

Препарат стимулирует секрецию слизи эпителием желудка, при этом не оказывает влияния на базальную секрецию желудочного сока и на выработку соляной кислоты.

**Показания к применению** Лечение повреждений слизистой оболочки желудка (эрозии, геморрагии, гиперемия, отек) при острых и хронических гастритах; профилактика гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)

**Способ применения и дозы** Применяют внутрь, за 20–30 минут до приема пищи.

Взрослым при лечении и профилактике по 1 таблетке 3 раза в день. Максимальная суточная доза 3 таблетки. При острых и хронических гастритах средний курс лечения 2 недели, при профилактике гастропатий – 4 недели.

**Побочные действия** Получены сообщения о следующих побочных реакциях при лечении острого и хронического гастрита во время клинических исследований у 386 пациентов:

- тошнота (0,78%), анорексия (0,52%), диарея (0,52%), рвота (0,26%), изжога (0,26%) и боли в эпигастриальной области (0,26%)
- головокружение (0,26%) и головная боль (0,26%)
- сыпь (0,26%) и зуд (0,26%)
- повышение уровня глутамилтранспептидазы (0,26%)

**Постмаркетинговые данные**

Частота возникновения побочных действий 0,15% (потеря аппетита, тошнота, расстройство желудка, боли в животе – 0,03%).

Получено 1 сообщение об отеке лица, но не установлена причинно-следственная связь между данной реакцией и приемом препарата.

Побочные реакции, о которых сообщалось во время клинических исследований для профилактики гастропатий при приеме НПВС у 266 пациентов. Не установлено, имеется ли связь нижеперечисленных побочных реакций с приемом Норвела® или НПВС.

**Иногда** Учащенное сердцебиение; боль внизу живота, запор, диспепсия, отрыжка, метеоризм, изжога, рвота, чувство голода; повышенный аппетит; головная боль; бессонница; дизурия; ринофарингит; повышение уровня лактатдегидрогеназы; повышение уровня билирубина

**Часто** Увеличение АЛТ

**Очень часто** Вздутие живота, боль в эпигастрии, изжога, тошнота, диарея

**Постмаркетинговые данные** Частота возникновения неблагоприятных реакций: боль в эпигастрии 0,70%, тошнота 0,23%.

**Противопоказания** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; злокачественные новообразования или тяжелое течение заболеваний желудочно-кишечного тракта; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции лактозы-галактозы

**Лекарственные взаимодействия** Данные о взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами отсутствуют.

**Особые указания** С осторожностью применять при: Ишемическом инсульте, инфаркте миокарда, тромбозах; тяжелых заболеваниях печени, сердца, почек, легких и крови; легочных кровотечениях (туберкулез легких); наличии в анамнезе гиперчувствительности или при сыпи,

лихорадке, зуде.

Если не наблюдается улучшения после 2 недель лечения пациентов с острым или хроническим гастритом, то прием Норвела® следует прекратить и проконсультироваться с врачом.

При ежедневном приеме 3 таблеток (180 мг/сут.) в течение 2 недель, уровень аспартатаминотрансферазы может снизиться до пределов допустимой нормы или повыситься уровень лактатдегидрогеназы. Редко отмечалось повышение глутамилтранспептидазы до показателей, которые превышают норму.

При увеличении суточной дозы до 6 таблеток в день в течение 2 недель, отмечалось снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, нейтрофилов, общего белка, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы и повышение уровня лимфоцитов, но все они оставались в пределах нормального диапазона.

При ежедневном приеме 3 таблеток (180 мг/сут.) в течение 4 недель, для профилактики гастропатий при приеме НПВС, уровень гемоглобина и нейтрофилов может значительно снижаться, а уровень АЛТ, альбумина, лактатдегидрогеназы повышаться, но все показатели остаются в пределах допустимых норм.

**Больные пожилого возраста** Специальных указаний по применению препарата больными пожилого возраста нет.

**Применение в педиатрии** Ввиду отсутствия опыта применения у детей, Норвела® не следует назначать детям до 18 лет.

**Беременность и период лактации** Не применяют Норвела® при беременности и в период лактации в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата в эти периоды.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами** Не влияет на способность управлять транспортным средством или другими потенциально опасными механизмами.

**Передозировка** Не выявлена. В случае передозировки – лечение симптоматическое.

**Форма выпуска и упаковка** По 30 таблеток помещают в банку полимерную, укупоренную крышкой.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

**Условия хранения** Хранить при температуре не выше 30°C, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения** 3 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек** Без рецепта

**Производитель** Донг-А СТ Ко., Лтд, Корея 64 Cheonho-daero, Dongdaemun-gu, Сеул, Корея

**Владелец регистрационного удостоверения** Сэлтфар СА, Швейцария En Reutet, 1868 Collombey, Switzerland

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

Представительство «Сэлтфар СА»

в Республике Казахстан.

г. Алматы, пр. Аль-Фараби 5,

Нурулы Тау 1А, офис 301.

Тел./факс: +7 (727) 311-16-28

по нижеприведенной шкале: 0 – отсутствие, 1 – минимальная степень, 2 – слабая степень, 3 – умеренная степень, 4 – тяжелая степень.

Установлено, что при наличии *Hp* у пациентов в сумме набиралось не менее 12 баллов, а у *Hp*-негативных пациентов сумма баллов выраженности гастрита не превышала 9 баллов. Повторная эндоскопия проводилась через 2 недели.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что комплексная терапия ИПП+Норвела® привела к полному исчезновению эрозий и геморрагий у 26 пациентов из контрольной группы, у троих уменьшилась степень эрозивно-геморрагических повреждений с 3 до 1 и у 1 пациента с 3-й до 2-й степени.

Во второй группе сравнения пациентов, получавших только ИПП, полное исчезновение эрозий и геморрагий установлено у 23 человек, у 5, имевших 3-ю степень, – уменьшение степени эрозивно-геморра-

гических повреждений до 1-й и с 3-й до 2-й – у двух пациентов.

Результаты морфологического исследования показали значительное уменьшение инфильтрации мононуклеарных клеток в антральном отделе и теле желудка после лечения в группе, принимающей комбинацию ИПП с Норвелой®. Уровни инфильтрирующих нейтрофилов также уменьшились значительно в основной группе.

Кроме того, все пациенты заполнили опросник субъективной оценки эффективности: 1 – нет симптомов, 2 (слабое) – симптомы беспокоят раз в неделю, 3 (умеренное) – симптомы появляются более 2 раз в неделю, но не оказывают влияние на самочувствие, 4 (сильное) – симптомы беспокоят каждый день и оказывают негативное влияние на образ жизни.

### Выводы

Наблюдение показало эффективность комбинированного ис-

пользования препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты и цитопротекторов для ускорения заживления СОЖ, повышения качества заживления, а также для восстановления функции желудочного эпителия. Цитопротекция – не просто дополнительная терапия, она необходима как обязательное условие для предупреждения рецидива заболевания. Применение для этой цели препарата Норвела® поддерживает безопасность и эффективность лечения и профилактики НПВП-гастропатий.

На основании проведенных клиничко-эндоскопических исследований можно полагать, что комбинация ИПП и цитопротектора растительного происхождения Норвела® повышает эффективность терапии НПВП-гастропатии, которые из-за серьезных осложнений приобрели значение не только медицинской, но и социальной проблемы. ■

### Список литературы

1. Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other NSAIDs // *Am. J. Med.* – 1984. – No.7. – P. 19–24.
2. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston. – 1994 // *Am J. Surg Pathol.* – 1996. – No.20. – P. 1161–1181.
3. Singh G., Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS Perspective. – 1997 // *J. Rheumatology.* – 1998.
4. Lee J.J., Han B.G., Kim M.N., Chung M.H. The inhibitory effect of eupatilin on *Helicobacter pylori*-induced release of leukotriene D4 in the human neutrophils and gastric mucosal cells // *Korean J. Physiol Pharmacol.* – 1997. – No.1. – P. 573–580.
5. Yoshikawa T., Naito Y. The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury // *Free Rad Res.* – 2000. – No.33. – P. 785–794.
6. Oh T.Y., Ryu B.K., Yang J.I., Kim W.B., Park J.B., Oh T.Y., Lee S.D., Lee E.B. Studies on antiulcer effects of DA-9601, an Artemisia herbal extract against experimental gastric ulcers and its mechanism // *J. Appl Pharmacol.* – 1996. – No.4. – P. 111–121.
7. Lee E.B., Kim W.B., Ryu B.K., Ahn B.O., Oh T.Y., Kim S.H. Studies on protective effect of DA-9601, an Artemisiae Herba extract, against ethanol-induced gastric mucosal damage and its mechanism // *J. Appl Pharmacol.* – 1997. – No.5. – P. 202–210.
8. Oh T.Y., Ryu B.K., Ko J.I., Ahn B.O., Kim S.H., Kim W.B., Lee E.B., Jin J.H., Hahm K.B. Protective effect of DA-9601, an extract of Artemisiae Herba, against naproxen-induced gastric damage in arthritic rats // *Arch Pharm Res.* – 1997. – No.20. – P. 414–419.
9. Kashiwagi H. Ulcers and gastritis // *Endoscopy.* – 2003. – No.35. – P. 9–14.
10. Sang Yong Seol, Myung Hwan Kim, Jong Sun Ryu, Myung Gyu Choi, Dong Wook Shin, Byoung Ok Ahn. DA-9601 for erosive gastritis: Results of a double-blind placebo-controlled phase III clinical trial // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10 (16). – P. 2379–2382.
11. Kang Nyeong Lee, Oh Young Lee, Myung-Gyu Choi, Seok Reyol Choi. Prevention of NSAID-Associated Gastrointestinal Injury in Healthy Volunteers-A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing DA-9601 with Misoprostol // *J. Korean Med Sci.* – 2011. – No.26. – P. 1074–1080.
12. Napapan Kangwan, Jong-Min Park, Eun-Hee Kim, Ki Baik Hahm. Quality of healing of gastric ulcers: Natural products beyond acid suppression // *World J. Gastrointest Pathophysiol.* – 2014 Feb 15. – Vol. 5 (1). – P. 40–47.

Впервые опубликовано в журнале «Медицина», №9 (159), 2015 г., стр. 2–5.

Статья публикуется с разрешения редакции журнала «Медицина», г. Алматы.

# Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции



В.И. Симаненков – д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой, Е.А. Лугаенко – к.м.н., доцент  
Кафедра терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Оценить эффективность итоприда гидрохлорида (итомед) в лечении пациентов с функциональной диспепсией (ФД).

**Материал и методы.** В ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования была изучена эффективность итоприда гидрохлорида (итомед) в лечении 60 пациентов с ФД. Оценку эффективности терапии итомедом осуществляли с помощью динамического изучения клинических и экспериментально-психологических характеристик. Выраженность симптомов оценивали по балльной системе. Установлено, что «чистые» клинические варианты ФД наблюдаются относительно редко. У больных, у которых доминировал эпигастральный болевой синдром (ЭБС), и пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС) выявлены практически все симптомы диспепсии различной степени выраженности (в соответствии с «Римскими критериями III»). Отмечено частое сочетание ФД с изжогой, тошнотой, метеоризмом, нарушениями функции кишечника.

**Выводы.** Проведенная 3-недельная терапия итомедом оказалась эффективной у пациентов и с ПДС, и с ЭБС. Переносимость препарата была хорошей, выраженных побочных эффектов не наблюдалось.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, прокинетики, итоприда гидрохлорид.

V.I. Simanenkova, Ye.A. Lutayenko

## Pathophysiological mechanisms of stomach motility disorders and treatment options

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of itopride hydrochloride (itomed) in treatment of functional dyspepsia (FD).

**Material and methods.** Efficacy of itopride hydrochloride (itomed) in 60 patients with FD has been investigated at open-label randomized controlled study. An estimation of treatment response rate to itomed was carried out by dynamic study of clinical and experimental psychological features. Severity of symptoms was estimated by scoring system.

**Results.** It was found, that «pure» clinical variants of FD are quite rare. In patients with dominated epigastric pain syndrome (EPS), and those with postprandial distress syndrome (PDS) all dyspeptic symptoms of various degree of intensity were revealed (according to «Rome-III criteria»). Frequent combination of FD to heartburn, nausea, meteorism, disorders of intestinal function were marked.

**Conclusions.** Treatment by itomed for 3-weeks appeared effective at both PDS and EPS. Tolerability of the drug was good, no severe side effects were observed.

**Keywords:** functional dyspepsia, prokinetics, itopride hydrochloride.

Моторные расстройства являются облигатным компонентом патогенетических механизмов, обуславливающих развитие и поддерживающих течение органических поражений и нарушений функций желудка [3, 4]. В настоящее время признается мультифакторность генеза расстройств моторно-эвакуаторной функции желудка. В патогенез нарушений функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) вносят вклад генетическая предрасположенность, психоэмоциональные факторы, висцеральная гиперсенситивность, неадекватность секреции соляной кислоты, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, воспаление [2, 6].

В норме опорожнение желудка продолжается от 2 до 6 ч. после приема пищи. В течение этого времени в желудке формируется химус, порция которого каждые 20 с. «выстреливается» в двенадцатиперстную кишку (ДПК). В желудке наблюдается также пейсмекерная активность. Пустой желудок обладает некоторым тонусом, периодически происходит его сокращение (голодная моторика), которое сменяется состоянием покоя. Сразу после приема пищи отмечается адаптивная релаксация гладких мышц стенки желудка (пищевая рецептивная релаксация). Через некоторое время, зависящее от вида пищи, начинается сокращение желудка. Различают перистальтические, систематические и

тонические сокращения желудка. Перистальтические движения осуществляются благодаря сокращениям циркулярных мышц желудка. Сокращения мышц начинаются на большой кривизне в непосредственной близости от пищевода, где локализуется кардиальный водитель ритма. В препилорической части расположен второй водитель ритма. Сокращения мышц дистальной части антрального отдела и привратника представляют собой систолические сокращения. Эти движения обеспечивают переход содержимого желудка в ДПК. Скорость распространения перистальтической волны по мере ее приближения к привратнику желудка увеличивается с 1 до 3–4 см/с. Волна перистальтики представляет собой сокращение участков (полос) циркулярного слоя мышц по всей окружности желудка. После сокращения одного участка циркулярных мышц происходит их расслабление, а волна сокращения переходит на другой участок [9].

Как отмечалось ранее, во время приема пищи происходит расслабление мышц фундального отдела желудка, что является рефлекторной реакцией на раздражение рецепторов слизистой оболочки полости рта, глотки и пищевода. Это расслабление получило название «рецептивная релаксация», которая способствует заполнению пищей фундального отдела желудка. Через 5–30 мин. после завершения приема пищи происходит усиление моторики желудка. Вначале автоматическое возбуждение миоцитов возникает в водителе ритма, который располагается в области кардии, откуда волна перистальтического сокращения распространяется в дистальном направлении – на тело желудка, его антральную часть и сфинктер привратника. За 1 мин. в среднем возникает около трех волн. Содержимое желудка поступает из антрального отдела в ДПК отдельными порциями благодаря сокращению мышц желудка и открытию сфинктера привратника вследствие раздражения рецепторов слизистой оболочки приврат-

никовой части желудка соляной кислотой. Перейдя в ДПК, соляная кислота, находящаяся в химусе, воздействует на хеморецепторы слизистой оболочки кишки, что приводит к рефлекторному закрытию сфинктера привратника (запирательный пилорический рефлекс) [9].

Существует три типа регуляции моторики: рефлекторная регуляция с участием рефлекторных дуг, замыкающихся в центральной нервной системе, экстра- и интрамуральных ганглиях, наблюдающаяся при раздражении экстеро- и интероцепторов; гуморальная регуляция, реализующаяся посредством пептидов, высвобождающихся из эндокринных клеток ЖКТ и переносимых кровотоком к glandулоцитам, миоцитам и интрамуральным нейронам; паракринная регуляция, осуществляемая пептидами эндокринных клеток, поступающими в интерстиций и диффундирующими к расположенным рядом эффекторным клеткам [5, 12].

Регулирующие влияния на мышцы желудка передаются из вегетативных центров по блуждающему и чревному нервам. Возбуждение холинергических волокон блуждающего нерва за счет выделения ацетилхолина в его окончаниях усиливает моторику желудка, что выражается в увеличении силы, частоты возникновения и скорости распространения перистальтических волн. Если через парасимпатические волокна блуждающего нерва возбуждаются тормозные нейроны интрамуральных ганглиев, то наблюдается эффект релаксации мышц желудка и расслабления сфинктера привратника вследствие выделения тормозных медиаторов (ВИП и АТФ) в окончаниях аксонов этих нейронов. При возбуждении симпатических (адренергических) волокон чревного нерва наступает торможение моторики желудка (уменьшение силы, частоты возникновения и скорости распространения сокращений). В то же время активация  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов постси-

наптических мембран миоцитов сфинктера привратника вызывает повышение его тонуса [5].

Важную роль в регуляции моторики ЖКТ играют такие медиаторы, как дофамин и серотонин. Дофаминергические нейроны находятся преимущественно в центральной нервной системе, почках и надпочечниках. Хотя дофамин практически не синтезируется в пищеварительном тракте, в его мышечных клетках имеется большое количество дофаминовых рецепторов, которые распределены неравномерно: преимущественно в нижней части пищевода, желудке и проксимальном отделе ДПК. В то же время в тонкой и толстой кишке практически нет таких рецепторов.

Выделяют пять типов дофаминовых рецепторов. Рецепторы  $D_1$  и  $D_5$  схожи и связаны с белком Gs, который стимулирует аденилатциклазу. Эти рецепторы рассматривают вместе как  $D_1$ -подобные рецепторы. Другие дофаминовые рецепторы схожи с  $D_2$  и связаны с белком Gi, который ингибирует аденилатциклазу. Стимуляция периферических  $D_2$ -рецепторов приводит к релаксации нижнего пищеводного сфинктера, задержке эвакуации из желудка, в то же время активация центральных  $D_2$ -рецепторов способствует движению содержимого желудка в ретроградном направлении и развитию рвоты. Медикаментозное блокирование  $D_2$ -рецепторов делает невозможным ингибирование аденилатциклазы и способствует восстановлению уровня цАМФ, что сопровождается нормализацией тонуса нижнего пищеводного сфинктера, восстановлением моторно-эвакуаторной функции желудка и прекращением тошноты и рвоты [15].

Серотонин содержится преимущественно в энтерохромаффинных клетках пищеварительного тракта и способствует повышению тонуса гладких мышц, ускорению перистальтики. Выделяют семь классов серотониновых рецепторов, но на двигательную активность органов

пищеварения влияют только два из них – 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>. Рецепторы 5-НТ<sub>3</sub> связаны с ионными каналами, причем при активации этих рецепторов открываются натрий-калиевые каналы, что обеспечивает проникновение потока ионов кальция в клетку. Рецепторы 5-НТ<sub>4</sub> связаны с G-белком, при их стимуляции активируется аденилатциклаза и увеличивается внутриклеточная концентрация цАМФ. Рецепторы 5-НТ<sub>3</sub> локализируются преимущественно в дне четвертого желудочка (в его хеморецепторной структуре), где расположена пусковая зона рвотного центра, а также на периферических нервах, в частности на окончаниях блуждающего нерва. Возбуждение рецепторов 5-НТ<sub>3</sub> приводит к тошноте и рвоте, а блокада – к их устранению. Рецепторы 5-НТ<sub>4</sub> расположены в стриопаллидонигральной и лимбической системах, безымянной субстанции и других структурах центральной нервной системы, а также на нейронах мышечного слоя кишечника и самих гладкомышечных клетках. Эти рецепторы равномерно распределяются от пищевода до заднего прохода, а их активизация сопровождается усилением пропульсивной активности в дистальном направлении, кроме того, отмечается антирефлюксное, послабляющее и противорвотное действие [11, 17].

Определенную роль в регуляции моторной функции кишечника играют эндогенные опиаты. Энкефалиновые клетки и их окончания, как и опиатные рецепторы, локализируются в различных областях мозга: в сером веществе, в ядре тройничного нерва. Энкефалинергические рецепторы широко представлены в ЖКТ: в антральном отделе желудка, в ДПК, поджелудочной железе, толстой кишке, и локализируются в желудочно-кишечных эффекторных клетках гладких мышечных волокон. На моторику желудка и кишечника энкефалины оказывают неоднозначное действие, зависящее от количества энкефалинов и тех рецепторов, на которые они влияют. Предполагают, что при связывании их с  $\mu$ - и

$\delta$ -опиоидными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с  $\kappa$ -рецепторами – замедление моторики ЖКТ. Действие агонистов опиоидных рецепторов в существенной степени опосредуется через холинергическую систему. Агонисты опиоидных рецепторов повышают уровень мотилина – стимулятора моторики и снижают уровень ВИП – релаксанта гладких мышц ЖКТ [1].

Выделяют несколько видов нарушения моторной функции желудка. К расстройствам моторики желудка относят нарушения тонуса мышечной оболочки желудка (включая мышечные сфинктеры), перистальтики желудка и эвакуации содержимого желудка. Нарушения тонуса мышечной оболочки желудка включают его избыточное повышение (гипертонус), чрезмерное снижение (гипотонус) и атонию – отсутствие мышечного тонуса. Изменения мышечного тонуса приводят к нарушениям перистолы – охватывания пищевых масс стенкой желудка и формирования порции пищи для внутрижелудочного переваривания, а также эвакуации её в ДПК. Расстройства деятельности мышечных сфинктеров желудка проявляются в виде снижения (вплоть до их атонии; обуславливает длительное открытие – «зияние» – кардиального сфинктера и/или сфинктера привратника) и повышения тонуса и спазма мышц сфинктеров (вызывают кардиоспазм и/или пилороспазм), нарушения перистальтики желудка в виде её ускорения (гиперкинез) и замедления (гипокинез). Сочетанные и/или отдельные расстройства тонуса и перистальтики стенки желудка приводят либо к ускорению, либо к замедлению эвакуации пищи из желудка [3].

Как отмечалось ранее, нарушения моторики выявляют при всех органических и функциональных заболеваниях желудка. Наиболее существенную роль эти нарушения играют при патологии с так называемыми первичными нарушениями моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта:

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, различных дискинезиях пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазм), функциональной диспепсии (ФД), дискинезии ДПК, дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди.

Кроме заболеваний с первичными нарушениями моторики ЖКТ, выделяют ее вторичные нарушения, возникающие на фоне течения других заболеваний, к которым, в частности, относят: нарушение моторики желудка и кишечника, возникающие у больных с сахарным диабетом (вследствие диабетической нейропатии, приводящей к нарушению функции вегетативной нервной системы), постваготомические расстройства, расстройства двигательной функции у больных системной склеродермией в результате разрастания соединительной ткани в стенке пищевода и желудка. Повреждение мышц желудка наблюдается у пациентов с полимиозитом [4].

Выделяют несколько групп препаратов, оказывающих влияние на моторику ЖКТ и действующих либо на верхние, либо на нижние отделы, либо на всем протяжении ЖКТ. Механизм действия этих препаратов обусловлен блокадой рецепторов, регулирующих функцию ЖКТ, или нормализацией их взаимоотношения. Одним из основных классов лекарственных препаратов, оказывающих влияние на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, являются прокинетики – специализированные лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию ЖКТ и способствующие продвижению продуктов пищеварения по кишечной трубке. В Российской Федерации по международному непатентованному наименованию (МНН) зарегистрированы четыре прокинетики: метоклопрамид, домперидон, итоприд и пруклоприд [6]. Клинико-фармакологические особенности пруклоприда в данной статье не рассматриваются, поскольку он является селективным энтерокинетиком [7]. Попытки использовать пруклоприд при ФД не увенчались успехом (работы Яна Така).

Наиболее длительно и широко применяемый прокинетики – метоклопрамид, механизм действия которого обусловлен блокадой центральных дофаминовых  $D_2$ -рецепторов и серотониновых  $5-HT_3$ -рецепторов в триггерной зоне ствола головного мозга, а также периферических дофаминергических и серотонинергических рецепторов. Препарат проявляет слабое не прямое холиномиметическое действие (усиливает его высвобождение, повышает концентрацию ацетилхолина в синаптической щели). Указанные медиаторные влияния повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, уменьшают выраженность гастроэзофагеального рефлюкса, усиливают сокращения желудка и кишечника, восстанавливают активность водителя ритма желудка, устраняют тошноту и рвоту.

Наиболее значимыми побочными эффектами метоклопрамида являются экстрапирамидные расстройства (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы) и нарушения деятельности центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.). Описаны также расстройства гормонального статуса пациентов: гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла. При применении метоклопрамида указанные нежелательные явления встречаются достаточно часто (до 10–20%), особенно у детей, а также у лиц пожилого и старческого возраста [9].

В связи с наличием у данного лекарственного средства выраженных побочных эффектов 26 июля 2013 г. Комитет по лекарственным средствам для применения человеком Европейского медицинского агентства рекомендовал внести изменения в применение содержащих метоклопрамид препаратов в странах, входящих в *Европейский союз* (ЕС), включая ограничение дозы и продолжительности использования лекарства. В соответствии с рекомендациями Комитета

метоклопрамид следует использовать только для краткосрочного лечения (до 5 дней), предотвращения развития отсроченной тошноты и рвоты, после проведения химиотерапии, а также для лечения послеоперационной тошноты и рвоты [13].

Второй широко известный прокинетики – домперидон, механизм действия которого обусловлен блокадой периферических дофаминовых  $D_2$ -рецепторов и серотониновых  $5-HT_3$ -рецепторов. Препарат почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому применение его редко сопровождается экстрапирамидными расстройствами. Противорвотное действие домперидона обусловлено подавлением активности хеморецепторов триггерной зоны вне гематоэнцефалического барьера. Некоторые авторы считают, что домперидон оказывает также слабо выраженное центральное дофаминергическое действие [16]. Меньшую выраженность центральных эффектов домперидона по сравнению с таковыми метоклопрамида объясняют его более низкой биодоступностью (всасывается не более 15% от принятой дозы), а следовательно, и более низкой концентрацией в головном мозге.

Клинические эффекты домперидона включают: повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, усиление аккомодации желудка, улучшение антропуденальной координации, повышение продуктивной перистальтики ДПК, повышение сократительной способности желчного пузыря. Однако в последние годы выявлен ряд фактов, поколебавших устоявшиеся представления о безопасности данного препарата. В зарубежной литературе появились сведения о том, что применение домперидона, особенно в высоких дозах, сопровождается удлинением интервала Q-T, появлением пируэтной тахикардии, четырехкратным увеличением частоты внезапной кардиальной смерти [18].

В последующем был проведен ряд фармакоэпидемиологических

исследований, на основании результатов которых в марте 2014 г. было принято Решение Комитета по оценке фармаконадзорных рисков. Комитет рекомендует сохранить домперидонсодержащие лекарственные средства на рынке и продолжить их использование в странах ЕС для устранения тошноты и рвоты, но снизить рекомендуемую дозу до 10 мг с применением до 3 раз в день внутрь при лечении взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более. Эти лекарственные средства не рекомендуются использовать дольше 1 нед. Важно, что домперидон в дальнейшем не следует регистрировать как препарат для лечения других состояний, таких как вздутие живота или изжога.

Указанные проблемы привели к тому, что в настоящее время в терапии расстройств моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ ведущее значение приобрел итоприда гидрохлорид – прокинетики с комбинированным механизмом действия, проявляющий свойства антагониста периферических дофаминергических рецепторов второго типа и блокатора ацетилхолинэстеразы. Блокирование  $D_2$ -рецепторов способствует повышению активности аденилатциклазы и уровня цАМФ в гладких мышцах пищевода, желудка и ДПК, что сопровождается повышением двигательной активности этих отделов [17].

Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение [14]. Кроме того, препарат оказывает противорвотное действие, которое реализуется благодаря взаимодействию с дофаминовыми  $D_2$ -хеморецепторами триггерной зоны. Одновременно итоприд активизирует высвобождение и обеспечивает увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгируя его действие, что приводит к повышению перистальтической активности тонкой и толстой кишки [4]. Итоприд об-

ладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому у него практически отсутствуют центральные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты.

Итоприд метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с такими изоферментами цитохрома P450, как CYP2C19 и CYP2E1. Это позволяет минимизировать вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий, например, с препаратами группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [14]. Отметим также, что выявленные при лечении метоклопрамидом и домперидоном выраженные нежелательные явления при применении итоприда не зарегистрированы.

Анализ данных литературы свидетельствует о широком распространении синдрома ФД в РФ (у 30–40% населения). Одним из основных механизмов развития этого расстройства являются нарушения моторики желудка, что определяет существенную роль в терапии ФД лекарственных средств, обладающих прокинетиической активностью. Возможность развития выраженных нежелательных явлений при использовании таких прокинетики, как метоклопрамид и домперидон, не позволяют использовать их в качестве средств курсовой терапии при лечении пациентов с ФД [7].

Как известно, в соответствии с Приказом МЗ РФ (2013 г.) врачи выписывают лекарственные средства по МНН. В связи с этим особую актуальность приобретает проблема качества генериковых препаратов, представленных на российском фармацевтическом рынке. В РФ зарегистрирован лишь один генерик итоприда под торговым наименованием «Итомед». Изучение его клинических эффектов представляется весьма актуальным. В связи с этим нами на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова проведено изучение клинической эффективности препарата «Итомед» производства компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о» (Чехия) при лечении пациентов с ФД.

По дизайну исследование являлось открытым, контролируемым, рандо-

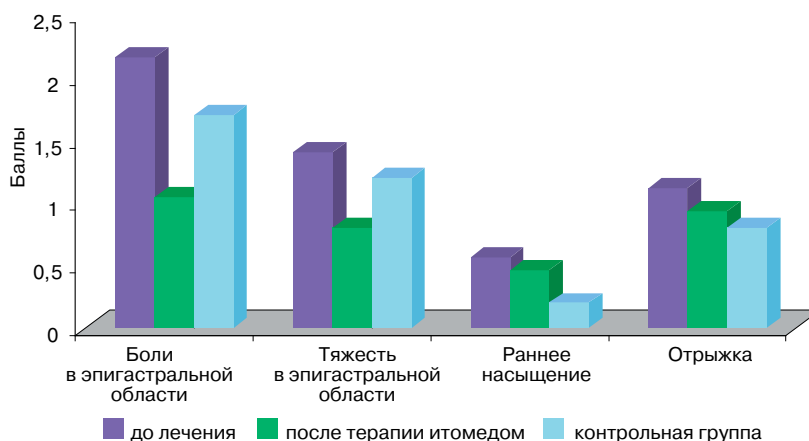


Рисунок 1. Динамика выраженности симптомов ФД у пациентов с ЭБС

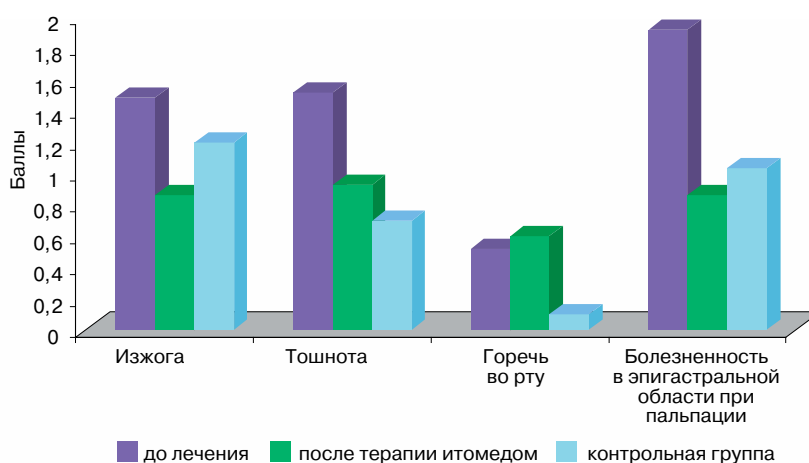


Рисунок 2. Динамика выраженности «недиспепсических» симптомов у пациентов с ЭБС

мизированным, с параллельными группами, моноцентровым. В соответствии с принятой в медицине классификацией, основанной на доказательствах, такой дизайн соответствует уровню доказательств Ib [6]. Первичный скрининг осуществляли путем применения «Римских критериев III» и стандартного лабораторно-инструментального обследования (ФГДС с биопсией слизистой оболочки, уреазный тест, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям ректоскопия или колоноскопия, биохимическое исследование крови). У всех пациентов отсутствовали симптомы тревоги и «красных флагов». Обследование проводили с целью исключения вторичных диспепсий.

Отобраны 60 пациентов с синдромом ФД, у 30 из которых доминировали клинические

проявления эпигастрального болевого синдрома (ЭБС), у 30 – *постпрандиального дистресс-синдрома* (ПДС). Используя термин «доминировали», мы хотим подчеркнуть, что у большинства пациентов наблюдались все симптомы синдрома ФД той или иной степени выраженности. Затем, каждая группа, включавшая 30 пациентов, путем рандомизации (использовали таблицы случайных цифр) была разделена на две подгруппы по 15 человек. В первой (контрольной) подгруппе пациенты принимали невсасывающийся антацид в режиме «по требованию». Сохранение возможности единичных приемов антацида в этой подгруппе было продиктовано этическими соображениями. Во второй, основной, подгруппе наряду с этим использовали итомед в суточной дозе

150 мг в течение 3 нед. В период наблюдения ИПП не применяли и эрадикационную терапию не проводили. Таким образом, были выделены четыре подгруппы, при этом курсовая терапия итомедом проведена 30 пациентам с ФД.

Оценку эффективности терапии итомедом осуществляли с помощью динамического изучения клинических и экспериментально-психологических характеристик.

До начала терапии большая часть пациентов предъявляли жалобы на боли, дискомфорт или ощущение тяжести в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, отрыжку. У наблюдавшихся больных с ФД часто отмечались другие, «недиспептические» симптомы, такие как тошнота, изжога, горечь во рту, метеоризм.

Данные, представленные на рис. 1, отражают выраженную позитивную динамику клинического статуса пациентов с ЭБС под влиянием терапии итомедом. Прежде всего это достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома: ни у одного пациента, получавшего итомед, к концу курсовой терапии интенсивные боли в эпигастральной области не отмечены. Как было отмечено ранее, распределение пациентов в подгруппы ЭБС и ПДС основывалось на выделении доминирующего симптома. На чувство тяжести в эпигастральной области различной степени выраженности предъявляли жалобы практически все пациенты. На фоне терапии итомедом выраженность данного симптома достоверно снизилась.

Из симптомов, условно обозначенных «недиспептические», итомед оказывал наиболее выраженное влияние на частоту возникновения и интенсивность изжоги (рис. 2). Это представляется вполне закономерным, поскольку препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, тем самым уменьшая вероятность гастроэзофагеального рефлюкса.

Отмеченные особенности влияния итомеда на клинические проявления ФД у больных с ЭБС нашли подтверждение и при лечении

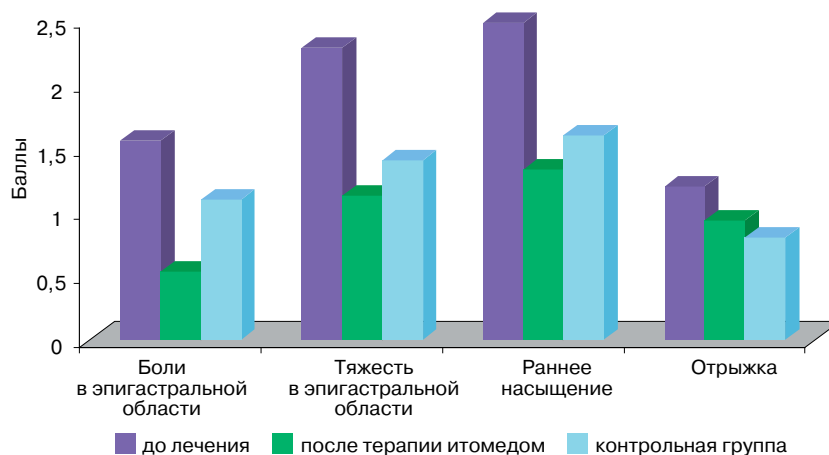


Рисунок 3. Динамика выраженности симптомов у пациентов с ПДС

пациентов с ПДС. По сравнению с пациентами контрольной группы больные, получавшие курсовую терапию итомедом, отмечали достоверно более выраженную редукцию ключевых симптомов – тяжести в эпигастральной области и чувства раннего насыщения (рис. 3). Такая динамика позволяет считать, что при этом варианте ФД итомед способствует улучшению аккомодации желудка и облегчает переход пищевых субстратов из желудка в ДПК.

Таким образом, в результате проведения исследования мы установили, что «чистые» клинические варианты ФД наблюдаются относительно редко: у больных, у которых доминировал ЭБС, и у пациентов с ПДС отмечались практически все диспепсические симптомы (в соответствии с описанием, представленным в «Римских критериях III») различной степени выраженности. Кроме того, наличие у ряда больных изжоги и горечи во рту позволяет считать, что нарушения моторики у больных данной категории могут включать нарушения функции билиарного тракта и явления гастроэзофагеального рефлюкса. Иными словами, речь идет о расстройствах моторики не только желудка, но также зоны нижнего пищеводного сфинктера и билиарно-дуоденальной зоны. Полученные данные позволяют утверждать, что итомед оказывает позитивное влияние на оба ведущих механизма воз-

никновения нарушений моторики при ФД – нарушение фундальной аккомодации и переход пищи из желудка в ДПК.

Проведенная в течение 3 нед. терапия итомедом оказалась эффективной не только у пациентов с ПДС, но и у больных с ЭБС. Если позитивная динамика симптоматики в ходе терапии итомедом при ПДС логично объясняется клинико-фармакологическими характеристиками препарата, то лечебные эффекты итомеда при ЭБС, вероятно, обусловлены стабилизацией висцеральной сенситивности, в результате чего восстанавливаются процессы аккомодации желудка и улучшается переход содержимого желудка в ДПК.

### Вывод

Итоприда гидрохлорид (итомед) зарекомендовал себя как препарат, хорошо переносимый пациентами и не дающий выраженных побочных эффектов. Представленные данные литературы и результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что итомед (итоприд) – эффективный и безопасный прокинетический препарат, который с успехом может быть использован в качестве монотерапии постпрандиального дистресс-синдрома и эпигастрального болевого синдрома, а также при комплексном лечении пациентов с различными клиническими вариантами моторных нарушений гастродуоденальной зоны. ■



## Список литературы

1. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2011. – 12 (215). – С. 26–31.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Боли в животе. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 112 с.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2012. – Т. 22, №3. – С. 80–92.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. – 2009. – №13. – С. 1–4.
5. Ландсберг Л. Янг. Физиология и фармакология вегетативной нервной системы // Рус. мед. сервер. [www.rusmedserver.ru/med/haris/63.html](http://www.rusmedserver.ru/med/haris/63.html)
6. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 144 с.
7. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Прокинетическая терапия при лечении больных с функциональной диспепсией // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – №6. – С. 31–38.
8. Симаненков В.И. Лутаенко Е.А. Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора // Лечащий врач. – 2013. – №4. – С. 46–50.
9. Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 2008.
10. Щербинина М.Б. Итомед<sup>®</sup>: рациональное лечение дискинезий желудочно-кишечного тракта // Поликлиника. – 2012. – №4. – С. 52–54.
11. Bruheim S., Krobert K., Andressen K. Unaltered agonist potency upon inducible 5-HT<sub>7</sub> (a) but not 5-HT<sub>4</sub> (b) receptor expression indicates agonist-independent association of 5-HT<sub>7</sub> (a) receptor and G<sub>s</sub> // Receptors Channels. – 2003. – №2. – P. 107–116.
12. Drossman D.A. The functional gastro-intestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.
13. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. EMA./443003/2013.
14. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 832–840.
15. Mehta M.A., Riedel W.J. Dopaminergic enhancement of cognitive function // Curr. Pharm. Des. – 2006. – №12. – P. 2487–2500.
16. Sawant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // JAPI. – 2004. – Vol. 52. – P. 626–628.
17. Tonini M., Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // Gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C. Scarpignato, F. di Mario. – Basel: Karger, 2006. – P. 96–113.
18. Van Noord Charlotte, Dieleman Jeanne P. et al. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death. // Drug Saf. – 2010. – Vol. 33, N11. – P. 1003–1014.

*Впервые опубликовано в журнале «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», №4, 2015 г., стр. 3–9.*

УДК 616.37-002

## К вопросу о диагностике и лечении хронических панкреатитов



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, А.В. Сабанов – д.м.н., профессор, У.А. Халилова  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данный обзор посвящен вопросам классификации, клинической симптоматики, основным подходам к диагностике и терапии хронического панкреатита.

**Ключевые слова:** панкреатит, сфинктер Одди, болевой синдром, инкреторная недостаточность, экскреторная недостаточность, мальдигестия, мальабсорбция, стеаторея, амилаза, ферментные препараты, ингибиторы протонной помпы,  $H_2$ -гистаминоблокаторы.

V.V. Skvortsov, M.N. Ustinova, U.A. Khalilova  
VSMU, Volgograd

### Diagnosics and treatment of chronic pancreatitis

This review represents the data on classification of chronic pancreatitis; discusses symptoms of this disease; studies diagnostic standards at inspection of patients with chronic pancreatitis; acquaints with principles of complex treatment of this pathology.

**Keywords:** pancreatitis, Oddi's sphincter, pain syndrome, incretory insufficiency, secretory insufficiency, maldigestion, malabsorption, steatorrhea, amylase, enzyme preparations, proton pump inhibitors,  $H_2$ -histamine blockers.

Хронический панкреатит (ХП) – длительное воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проходимости её протоков, склероз паренхимы и нарушение секреторной и инкреторной функций [1–3, 10, 12, 13].

У взрослых жителей США алкоголизм служит самой частой причиной клинически выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, тогда как у детей причина чаще заключается в кистозном фиброзе. В других регионах мира этиология ХП часто заключается в тяжелой форме белково-калорийной недостаточности питания [10, 11, 13, 14, 19].

Другие этиологические факторы: ЖКБ, гипертриглицеридемия,

гиперкальциемия, врожденный панкреатит, гемохроматоз, кольцевидная поджелудочная железа, билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит [1, 3, 11, 12, 15, 19].

### Используемые рабочие классификации хронического панкреатита

**Классификация Ивашкина В.Т., Хазанова А.И., 1990**

- I. По морфологическим признакам:
  1. Интерстициально-отечный.
  2. Геморрагический.
  3. Панкреонекроз.
- II. По клиническим проявлениям:
  1. Болевой вариант.
  2. Гипосекреторный.
  3. Астеноневротический (ипохондрический).

4. Латентный.
  5. Сочетанный.
- III. По характеру клинического течения:
1. Редко рецидивирующий.
  2. Часто рецидивирующий.
  3. Персистирующий.
- IV. По этиологии:
1. Билиарнозависимый.
  2. Алкогольный.
  3. Дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия, гемохроматоз).
  4. Инфекционный.
  5. Лекарственный.
  6. Идиопатический [5, 7, 15, 19].

В ряде случаев используется **Марсельско-Римская классификация ХП (1988)**.

Согласно ей, выделяют следующие формы ХП:

I. Хронический кальцифицирующий панкреатит. Встречается чаще всего. Основная причина – алкоголь. В результате воспаления и изменения структуры протоков ПЖ происходит сгущение секрета с образованием пробок, богатых белком и кальцием. Важную роль играет понижение концентрации литостатина – белка, препятствующего камнеобразованию.

II. Хронический обструктивный панкреатит. Наблюдается при выраженных сужениях главного панкреатического протока или его крупных ветвей, фатерова соска, раке головки ПЖ. Причины: алкоголь, желчнокаменная болезнь



(ЖКБ), травма, опухоль, врожденные дефекты. Поражение развивается дистальнее места обструкции протока.

III. Хронический фиброиндуриативный (паренхиматозный, воспалительный) панкреатит. Характеризуется фиброзом, мононуклеарной клеточной инфильтрацией и атрофией экзокринной ткани.

IV. Хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы [2, 5–7, 19].

### Патогенез

Одной из признанных теорий патогенеза является теория М.М. Богера (1984). Согласно ей, под влиянием этиологических факторов развиваются дистрофические, затем атрофические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, снижение её регенераторных способностей (нарушение продукции секретина и холецистокинина-панкреозимина). Секретин регулирует объём панкреатического сока, количество в нём бикарбонатов, уменьшает дуоденальную моторику, моторику желудка, кишечника, снижает давление в ДПК и панкреатических протоках, снимает спазм сфинктера Одди.

Под влиянием дефицита секретина происходит следующее:

1. повышается давление в двенадцатиперстной кишке;
2. возникает спазм сфинктера Одди;
3. увеличивается давление в панкреатических протоках;
4. снижается объём панкреатического сока за счёт жидкой части;
5. идет снижение секреции бикарбонатов;
6. происходит сгущение панкреатического сока и повышение концентрации в нём белка;
7. нарастает увеличение вязкости панкреатического сока, снижение скорости его оттока, что усугубляется спазмом сфинктера Одди [2, 3, 5, 13–17].

Замедление оттока панкреатического сока в сочетании с повыше-

нием его вязкости и содержанием белка приводит к его преципитации, образуются белковые пробки, которые закупоривают отделы панкреатических протоков.

При значительном повышении секреторной деятельности поджелудочной железы (алкоголь, острая пища) сначала возникает расширение протоков железы; в дальнейшем при сохранении секреции панкреатический секрет выходит в окружающую ткань, вызывая отёк ПЖ. В условиях отёка в результате механического сдавления и нарушения трофики происходит атрофия ацинарных желёз с заменой их соединительной тканью.

В патогенезе хронического панкреатита имеет значение также активация калликреин-кининовой системы, свёртывающей и фибринолитической систем (развитие тромбозов, кровоизлияний, некрозов, нарушение микроциркуляции в ПЖ и организме в целом) [1–3, 5, 10, 12, 16, 17].

### Клиника

#### Клинические синдромы

К ним относятся:

- Болевой синдром;
- Диспептический синдром;
- Синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ;
- Синдром инкреторной недостаточности ПЖ.

#### Болевой синдром

- возникает обычно в левом подреберье, иррадиация в левую половину грудной клетки, поясницы по типу «полупояса» или «полного пояса», реже – в левую руку, под левую лопатку, за грудину, в прекардиальную область;
- возникает или усиливается после еды – через 25–35 минут;
- провоцируется жирной, жареной, копченой, острой пищей, свежими овощами и фруктами, газированными напитками, сладким, свежей выпечкой, шоколадом, какао, кофе, алкоголем;
- купируется воздействием холода на левое подреберье,

голодом,  $H_2$ -блокаторами, анальгетиками, реже – спазмолитиками (в т.ч. нитратами) [1, 2, 8, 5, 12, 15, 19].

#### Диспептический синдром

- длительная тошнота;
- повторная рвота, которая не приносит облегчения;
- метеоризм;
- отрыжка и срыгивание [1, 4–7, 8, 13–15].

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (мальдигестия):

- кашицеобразный стул несколько раз в сутки;
- «большой панкреатический стул» (чрезмерный, зловонный, сероватого цвета с блестящей поверхностью – стеаторея);
- лиентерея (макроскопически видимые остатки непереваренной пищи в кале), потеря массы тела;
- проявления гиповитаминозов (особенно А, D, E, K);
- вздутие живота (метеоризм);
- урчание в животе [4, 5, 6, 10, 15–17, 19].

#### Инкреторная недостаточность

ПЖ часто проявляется нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), редко – панкреатогенным диабетом.

### Основные клинические формы ХП

#### Фиброиндуриативный (индуриативный) ХП

Анамнез продолжительный, более 15 лет. У большей части больных диспептический и особенно болевой синдромы значительно выражены, стабильны, небольшое повышение активности амилазы не соответствует выраженности этих синдромов. Обязательно имеется внешнесекреторная недостаточность. Болевой синдром плохо поддается лекарственной терапии. Часты нервно-психические нарушения. Исчезает граница между обострением и ремиссией. Встречается примерно у 15% стационарных больных ХП. У 50% развиваются осложнения. Течение заболевания упорное. Часты осложнения: головка – нарушение пассажа желчи; хвост – нарушение проходимости

селезёночной вены и подпечёночная форма портальной гипертензии [2, 5, 7, 10, 14–17].

#### Кистозный ХП

Встречается достаточно часто. Обострения постоянные и не всегда имеют ясную причину. Особенности – выраженный в период обострения болевой синдром, панкреатогенная токсемия и самая высокая из всех вариантов ХП гиперамилаземия. Этот вариант встречается у 6–10% стационарных больных. У 60% развиваются осложнения [5, 7, 14–16].

#### Гиперпластический (псевдотуморозный) ХП

Заболевание протекает длительно, напоминая картину рака головки ПЖ. Значительно выражен болевой синдром, нередко похудание, явления холестаза подпеченочного характера, возможен кожный зуд, желтуха. Именно с таким диагнозом больные чаще всего поступают в стационар. Этот вариант наблюдается у 4–6% больных, у 70% из них развиваются осложнения [1, 4–6, 11, 13, 15, 17].

#### Диагностика ХП

В отличие от больных острым панкреатитом, сывороточные уровни амилазы и липазы при ХП нередко не увеличены. Повышение уровней билирубина и щелочной фосфатазы указывает на холестаз вследствие воспаления ткани вокруг общего желчного протока.

Классическая триада: кальциноз поджелудочной железы, стеаторея и сахарный диабет выявляется менее чем у 1/3 больных ХП. В связи с этим часто показано проведение тестов на стимуляцию секретина, результаты которых отклоняются от нормы при утрате железой более 70% ее экзокринной функции [1, 2, 7, 12, 15, 19].

При тяжёлых формах ХП развиваются симптомы мальабсорбции, что приводит к исхуданию, сухости кожи, полигиповитаминозу, железо- и  $V_{12}$ -дефицитной анемии, обезвоживанию, судорогам, электролитным нарушениям. Расчёт выведения жиров с калом, количество нейтрального жира в нем

более 9–9,5% типично для панкреатогенной стеатореи. В этом случае возможно проведение тестов с бентиромидом и на экскрецию с мочой D-ксилозы, первый при этом становится аномальным, а второй не изменяется, что свидетельствует об экзокринной недостаточности железы. Это подтверждает снижение содержания фермента эластазы-1 в кале (0–100 мкг/г – тяжёлая; 101–200 – средняя или легкая) Также наблюдается снижение в сыворотке крови количества трипсина [1–3, 5, 9, 15, 19].

#### Инструментальная диагностика

УЗИ, КТ (МСКТ) и ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) помогают диагностировать ХП. Классическое (трансабдоминальное) УЗИ – первая линия диагностики. Выявляется нечеткость контуров, повышение эхогенности, уменьшение или увеличение размеров ПЖ, расширение вирсунгова протока, наличие кальцинатов, очагов некроза.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) все чаще на первом месте в диагностике ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм).

ЭРХПГ представляет собой единственный неоперативный метод обследования, позволяющий непосредственно визуализировать вирсунгов проток. С его помощью выявляют псевдокисту, не замеченную при ультрасонографии [2, 6, 7, 13, 14, 18, 19].

На обзорной рентгенограмме брюшной полости кальциноз ПЖ выявляется в 30–60% случаев. УЗИ, ЭУЗИ и МСКТ выявляют ложные кисты или расширение панкреатического протока [1, 2, 5, 8, 10, 16, 19].

Необходимость в применении МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии) и ЭРХПГ возникает в случае невозможности визуализации каких-либо отделов ПЖ при ЭУЗИ, наличии объемных процессов [1, 2, 7, 13, 19].

#### Лечение обострения ХП

##### Общие подходы

Диета при ХП не должна оказывать стимулирующего влияния на ПЖ. Назначают голод, парентеральное питание, через 3–4 суток вводится диета №5 или 5П.

Большинство случаев обострения (90%) разрешается за 3–7 дней. Традиционное лечение: холод на живот, парентерально анальгетики, спазмолитики,  $H_1$ - и  $H_2$ -блокаторы гистамина (анальгин, меперидин, кеторол, промедол, ношпа, димедрол, фамотидин, ранитидин); инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов; устранение гипокальциемии при ее наличии; антибиотики, если установлен инфекционный фон заболевания, кислотосупрессивные средства парентерально (омепразол, лансопразол, пантопразол), метотрексат капельно, глюкозоновокаиновая смесь [1, 2, 4, 5, 7–10, 14–17, 12, 19].

Тяжелый панкреатит (панкреонекроз с токсемией) требует интенсивного введения жидкостей (до 3 л/сут.), устранения сердечно-сосудистого коллапса, дыхательной недостаточности и инфекционного процесса в поджелудочной железе. Лапаротомия с удалением некротических тканей и дренирование проводят, если у больного ухудшается состояние, несмотря на проводимую терапию. Ранняя папиллотомия (до 3 дней) облегчает состояние больных с тяжелым панкреатитом, вызванным холелитиазом [4, 6, 7, 13, 14].

##### Консервативная терапия ХП основана на следующих принципах:

1. Купирование болевого синдрома и предотвращение развития некротической формы панкреатита.
2. Уменьшение токсемии, приводящей к полиорганной недостаточности.
3. Устранение экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ.
4. Создание функционального покоя ПЖ.
5. Предотвращение рецидивирования при сохраняющемся



этиотропном факторе [1–3, 5, 7, 10, 11, 14–19].

**Основные задачи лечения ХП** – устранение боли и мальабсорбции. Рецидивирующие приступы лечат как острый панкреатит. Для устранения болевого синдрома назначают, в частности, раствор кеторолака, тригана Д, трамадола, анальгина в сочетании со спазмолитиками или 5 мл баралгина внутримышечно в сочетании с  $H_1$ -блокаторами гистамина. Отсутствие эффекта является показанием к применению нейролептаналгезии (НЛА): 2,5–5 мг дроперидола вместе с 0,05–0,1 мг фентанила. Нужно помнить, что при мучительной тошноте и повторной рвоте прием пероральных анальгетиков и спазмолитиков малоэффективен [1–3, 5, 7–10, 11, 13–15].

Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к подавлению продукции соляной кислоты и опосредованно – снижению секреции ПЖ, уменьшению давления в ее протоках и предупреждению повреждающего действия ферментов на паренхиму ПЖ и ткани организма.

В период обострения омепразол назначается по 20 мг 2 раза, лансопразол – по 30 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, затем препарат принимается 1 р./день в течение хотя бы 3 недель [5, 8, 9, 12, 15, 19]. Одним из наиболее безопасных ИПП является пантопразол – капсулы по 40 мг, 1–2 р./сут.

Воздействием, направленным на уменьшение давления в протоках ПЖ за счет непосредственного влияния на активность органа, а также за счет снижения желудочной секреции (подавления выброса гастрина), является введение синтетического аналога соматостатина – октреотида по 100 мкг 3 раза в сутки п/к в течение первых 5–7 дней. Данный препарат представляет собой синтетический октапептид, являющийся производным естественного гормона соматостатина и обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия.

Фармакологическая активность октреотида обусловлена его способностью связываться с рецепторами соматостатина (S2 и S5), находящимися на поверхности клеток. Препарат подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также высвобождение ГР, вызываемое аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Снижает секрецию пептидов гастроэнтеропанкреатической системы (например, вызываемую приемом пищи секрецию инсулина, глюкагона, гастрина) и серотонина. Кроме того, октреотид уменьшает секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном.

У больных, которым планируется проведение операции на поджелудочной железе, применение октреотида во время операции и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например, панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).

После подкожного введения октреотид быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в пределах 30 мин. Период полувыведения после п/к инъекции препарата составляет 100 мин. [2, 3, 5, 12, 14, 12, 19].

Снять боль в реальной клинической практике помогает глюкозоновокаиновая смесь (200 мл 5% раствора глюкозы и 200 мл 0,25% раствора новокаина). Нередко эффективно в/в капельное введение лидокаина (400 мг препарата в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия). Быстро и значительно снижает боль в/в введение  $H_2$ -блокатора фамотидина (квamatела) – 5 мл, кратность 2 р./сут. [2, 5, 7–9, 11, 12].

Хороший эффект дает применение селективного спазмолитика мебеверина (дюспаталин, спарекс) в дозе 200 мг 2 раза в день внутрь в течение 2 недель и более [2, 5, 6, 7–10, 12, 13].

Части пациентов при отеке ПЖ, высокой и стойкой гиперамилазе-

мии, диастазурии показаны ингибиторы протеаз: контрикал (трасилол) 2 раза в сутки как минимум по 100 000 ЕД в 200–500 мл изотонического раствора натрия хлорида (курс лечения 7–10 дней) в/в капельно или гордокс (апротинин) в суточной дозе 100 000 ЕД [2, 5, 7–9, 13–15, 12, 19].

При тяжелых обострениях ХП с повышением гематокрита (Ht) и наличием отека вокруг ПЖ в течение первых дней показано в/в введение жидкостей: растворы электролитов (квартасоль 800 мл/сут.), аминокислот (инфезол), реополиглюкин (400 мл/сут.), 10% раствор альбумина (100 мл/сут.), 5–10% раствор глюкозы (400–800 мл/сут.), что, наряду с уменьшением болевого синдрома и токсемии, снижает риск гиповолемического шока [1–3, 5, 7, 12, 14–19].

При выраженном гастро- и дуоденостазе проводят непрерывную аспирацию желудочного содержимого с помощью тонкого зонда, желательна с определением уровня рН [1, 2, 5, 7–10, 13, 14].

Нередко обострения ХП осложняются перипанкреатом (виден при УЗИ и КТ) и холангитом. В этих случаях назначают антибиотики: оксамп по 1,0–1,5 г 4 раза в сутки в/м в течение 7–10 дней или цефобид (цефоперазон) по 1–2 г 2 раза в сутки в/м либо в/в, или цефуросим аксетил (аксетин, зинацеф) по 1 г 3 раза в сутки внутримышечно либо внутривенно в течение 7–10 дней. В амбулаторной практике применяют доксициклин по 0,1 г 1–2 раза в сутки на протяжении 6–8 дней или цефспан (цефиксим, супракс) по 0,05–0,1 г 2 раза в сутки внутрь в течение 7–10 дней [2, 5, 9, 12, 19].

При недостаточной эффективности антибактериальной терапии можно предположить наличие нечувствительной флоры, прежде всего хламидий. В этих случаях проводят лечение абакталом (пемфлоксацин) и сумамедом (азитромицин, азитрокс, зитролид) [1–3, 7–10, 12].

Продолжительность стационарного лечения при тяжелой форме

ХП может достигать 28–30 дней [2, 6–8, 9, 11, 12, 13].

Лечение пациентов с выраженной токсемией, коллапсом, панкреатогенным шоком проводят в реанимационном отделении (ОРИТ) [2, 5, 6, 12, 13, 14, 19].

**Хирургическое лечение** показано в части случаев тяжелых форм панкреатита, рубцово-воспалительном стенозировании холедоха или вирсунгова протока, абсцедировании или развитии псевдокисты железы [1, 2, 5, 7–10, 13–15, 19].

После купирования болевого синдрома обычно с 4-го дня от начала лечения вводятся:

1. Дробное питание с исключением животного жира (диета 5П).
2. Полиферментный препарат креон 25 000–40 000 ЕД липазы (1–2 капсулы) или панцитрат (1–2 капсулы) с каждым приемом пищи в течение длительного времени.
3. Постепенная отмена анальгетиков, инфузионной терапии и парентерального введения препаратов. Продолжают прием внутрь ранитидина 150 мг 2 раза или фамотидина 20 мг 2 раза в день. Для нормализации функции

сфинктера Одди показано назначение селективных спазмолитиков одестона или дицетела в течение 2–4 недель. При наличии гастро- и/или дуоденостаза используются мотилак (домперидон), итоприд, тримедат [1, 4, 5, 6, 8–10, 12, 15, 19].

При компенсации процесса, благоприятной динамике и отсутствии обострений в течение 5 лет больные ХП могут быть сняты с диспансерного учета. В фазе ремиссии больные ХП могут быть направлены на курорты с питьевой минеральной водой [2, 5, 7–10, 12, 13, 19]. ■

### Список литературы

1. Кучерявый Ю.А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // Гастроэнтерология. – Приложение Consilium medicum. – 2011; 1: 46–55.
2. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. – М.: «МИА», 2010. – 480 с.
3. Богер М.М. Панкреатиты. – Новосибирск, 1984. – 198 с.
4. Охлобыстин А.В. Современные возможности терапии хронического панкреатита / А.В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Врач. – 2010. – №2. – С. 10–14.
5. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2011. – 1072 с.
6. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая гастроэнтерология: краткий курс / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 183 с.
7. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Первая врачебная помощь при обострении хронического панкреатита // Справочник врача общей практики. – 2010. – N11. – С. 26–31.
8. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Диагностика и лечение хронического панкреатита // Терапевт. – 2013. – N8. – С. 25–36.
9. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического панкреатита // Медицинский алфавит. Фармакотерапия. – 2014. – N1. – С. 24–28.
10. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Место заместительной ферментной терапии в лечении хронического панкреатита в детском возрасте // Медицинский совет. – 2014. – N14. – С. 72–76.
11. Внутренние болезни по Т.Р. Харрисону. Под редакцией Э. Фаучи, Ю. Браунвальда. В 10 томах. Практика. – Москва, 2005.
12. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
13. Kleeff J., Friess H., Korc M., Buchler M.W. Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects // Ann. Ital. Chir. – 2000. – Vol. 71 (1). – P. 3–10.
14. Anderson D.K. The Evolution of the Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis / D.K. Anderson, C.F. Frey // Ann. Surg. – 2010. – Vol. 251. – P. 18–32.
15. Banks P.A. The management of acute and chronic pancreatitis / P.A. Banks, D.L. Conwell, P.P. Toskes // Gastroenterol. Hepatol. (NY). – 2010. – Vol. 6. – №2. – Suppl. 3. – P. 1–16.
16. Detlefsen S. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines / S. Detlefsen, B. Spos, B. Feyerabend et al. // Mod. Pathol. – 2006. – Vol. 19. – №8. – P. 1019–1026.
17. Pandol S.J. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis / S.J. Pandol, A. Lugea, O.A. Mareninova et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2011. – Vol. 35. – №5. – P. 830–837.
18. Stevens T. Endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis / T. Stevens, M.A. Parsi // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – №23. – P. 2841–2850.
19. Российская гастроэнтерологическая ассоциация [Электронный ресурс]: офиц. сайт. Москва, 2016. URL:<http://www.gastro.ru/index.php/klinicheskie-rekomendatsii-rga/9-lechenie-hronicheskogo-pankreatita-2013-g> (дата обращения: 12.12.2016).

# Линекс Форте в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний



Е.А. Ушкалова – д.м.н., профессор, Ю.Ш. Гушчина – к.ф.н., доцент  
ФГОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки, г. Москва

**В статье обсуждаются свойства *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), являющихся действующими веществами препарата Линекс Форте, и результаты их экспериментальных и клинических исследований в гастроэнтерологии. Сформулированы рекомендации по дозированию препарата при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей.**

**Ключевые слова:** *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Линекс Форте, желудочно-кишечные заболевания.

E.A. Ushkalova, Yu.Sh. Gushchina

Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education of Russia, Moscow, Russia

## Linex Forte in the prevention and treatment of gastrointestinal diseases

The paper discusses the properties of *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) that are active ingredients of Linex Forte, as well as the results of their experimental and clinical studies in gastroenterology. It states dosing recommendations for the drug to treat gastrointestinal tract diseases in adults and children.

**Keywords:** *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), Linex Forte, gastrointestinal diseases.

ААД – антибиотикоассоциированная диарея

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КОЕ – колониеобразующие единицы

РКИ – рандомизированные клинические испытания

СО – слизистая оболочка

BB-12 – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*

LA-5 – *Lactobacillus acidophilus*

Микробиота играет важнейшую роль в обеспечении нормального гомеостаза организма и поддержании здоровья [1]. По мере расширения знаний о функциях микробиоты и значении ее нарушений в патогенезе заболеваний различной природы и локализации все большее внимание исследователей привлекает изучение пробиотиков в качестве средств для лечения и предупреждения этих заболеваний. Начиная с 80-х годов прошлого века только в журналах, входящих в базу данных Национальной библиотеки США Pubmed, опубликовано более 15 тыс. посвященных препаратам этой группы статей, в кото-

рых обосновывается применение пробиотиков для терапии и профилактики аллергических [2, 3], метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [4–6], инфекций [7–9], кариеса [10], рака [11, 12] и даже психических расстройств [13] у пациентов разного возраста, включая недоношенных новорожденных и гериатрических пациентов. Однако наибольшее количество доказательных данных об эффективности и безопасности пробиотиков накоплено при их применении для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14, 15]. Относительно новым пробиотиком, зарегистрированным в Рос-

сийской Федерации по данным показаниям, является Линекс Форте.

**Состав и механизм действия Линекс Форте.** Действующим веществом препарата Линекс Форте являются живые лиофилизированные бактерии *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), содержание которых в одной капсуле составляет не менее  $2 \times 10^9$  колониеобразующих единиц (КОЕ), по  $1 \times 10^9$  каждого штамма.

Оба микроорганизма относятся к основным компонентам нормальной микрофлоры кишечника. *L. acidophilus* обнаруживаются на всем протяжении кишечника, а бифидобактерии доминируют в составе микрофлоры толстой кишки, составляя примерно 25% всех микроорганизмов у взрослых и 80% у детей [16]. В микробиоте кишечника здоровых молодых людей (18–21 лет), проживающих в Центральном федеральном округе РФ, лактоба-

циллы составляют 79%, бифидобактерии – 55% [17].

Роды лакто- и бифидобактерий не включают патогенные виды, а их преобладание в кале детей, находящихся на грудном вскармливании, рассматривают как важный признак защитной роли этих микроорганизмов в отношении инфекций [16].

LA-5 и BB-12 относятся к пробиотическим бактериям; это означает, что они не только полностью охарактеризованы с точки зрения рода, вида и штамма, но и:

- не вызывают патогенных эффектов, не обладают токсичностью и не ассоциируются с каким-либо заболеванием или переносом генов антибиотикорезистентности;
- устойчивы к действию кислоты, желчи и пищеварительных ферментов и сохраняют жизнеспособность и стабильность в ЖКТ;
- способны адгезироваться к слизистой оболочке (СО) и колонизировать кишечник;
- сохраняют стабильность в процессе производства и хранения;
- содержат достаточное количество жизнеспособных клеток;
- изучены в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, показавших их пробиотическое действие;
- оказывают хорошо документированную клиническую пользу [15].

BB-12 и LA-5 относятся к числу наиболее изученных представителей рода бифидо- и лактобактерий [18], которые являются хорошо изученными в экспериментальных и клинических исследованиях пробиотическими микроорганизмами [19].

Достоинство LA-5 и BB-12 заключается в их способности выживать в кислой и щелочной среде и благодаря этому сохраняться в разных отделах ЖКТ [20]. Специально проведенные исследования продемонстрировали 100% выживаемость обоих штаммов при более чем двухчасовом пребывании в среде с рН 3–4 [21]. Вы-

живаемость при рН 2 составила 100% для BB-12 и 98% для LA-5 [21]. В других экспериментах показана высокая устойчивость обоих штаммов к воздействию желчи [22, 23]. Усилению выживаемости пробиотических бактерий в ЖКТ могут способствовать также вспомогательные вещества препарата (инулин и олигосахариды), защищающие пробиотики от влияния пищеварительных соков [24–27]. Последние также усиливают рост и метаболическую активность бифидобактерий и лактобацилл [28].

Успешное прохождение LA-5 и BB-12 через желудок и их высвобождение в кишечнике обеспечивает и лекарственная форма Линекс Форте. Препарат выпускается в виде капсул, изготовленных из гипромеллозы и содержащих полисахаридную матрицу. Капсула, растворяясь в кислой среде желудка, высвобождает гелеобразные полисахариды, которые подвергаются регидратации и образуют нерастворимую гелевую матрицу, защищающую пробиотические микроорганизмы. В свою очередь гелевая матрица, растворяясь в верхней части тонкой кишки, высвобождает микроорганизмы в состоянии полной биологической активности. При этом оптимальный рост обоих штаммов происходит при температуре около 37°C, т.е. при температуре тела человека.

Другим крайне важным свойством LA-5 и BB-12 является высокая адгезивная способность, играющая ключевую роль в транзитной колонизации (продолжительности выживания) кишечника [29, 30]. Оба штамма связываются с рецепторами адгезии слизи, СО и других тканей кишечника и таким образом блокируют места связывания с ЖКТ патогенных бактерий, нарушая его колонизацию последними и усиливая их выведение. Кроме того, длительная адгезия способствует благоприятному воздействию пробиотика на иммунную систему ЖКТ.

Адгезивные свойства лакто- и бифидобактерий продемонстрированы на тканях здоровых до-

бровольцев, а также у больных с дивертикулитом, воспалительными заболеваниями кишечника и раком прямой кишки [31, 32]. По результатам ряда исследований, BB-12 обладает максимальной способностью адгезии к слизи среди всех молочнокислых бактерий как у взрослых, так и у новорожденных детей [29, 33, 34], достигая у здоровых добровольцев 31% [29]. У детей первого года жизни с ротавирусной диареей адгезия BB-12, и LA-5 к СО желудка наблюдалась в течение всего приступа диареи и после него [29], а после 2-недельного приема йогурта, содержащего BB-12, последний обнаружен у всех участников исследования как среднего, так и пожилого возраста и стал доминирующим штаммом, составляя 10% всей фекальной флоры [34].

Благодаря выраженным адгезивным свойствам, штамм BB-12 способен почти полностью предотвращать адгезию ряда патогенных бактерий, например, *Clostridium perfringens* на 99,6% [34]. Помимо вытеснения патогенных микроорганизмов из мест их связывания с ЖКТ пробиотические бактерии, входящие в состав Линекс Форте, ингибируют их рост посредством следующих механизмов:

- снижения рН в кишечнике вследствие синтеза молочной кислоты обоими штаммами, а также уксусной и янтарной кислот – BB-12;
- конкуренции с патогенными бактериями за питательные вещества;
- образования веществ, обладающих антимикробной активностью, – перекиси водорода и бактериоцинов.

В частности, LA-5 секретирует бактериоцин широкого спектра действия – ацидоцин, ингибирующий рост как бактерий, так и грибов [35–38]. Бактериоцины бифидобактерий также обладают широким спектром антимикробного действия и угнетают рост *Escherichia coli*, клостридий, сальмонелл, шигелл, листерий, кампилобактеров, вибрионов и других микроорганизмов [39]. Бактерио-



цины, выделяемые обоими микроорганизмами, также активны в отношении *Helicobacter pylori* [40–42]. При этом в отличие от антибиотиков бактериоцины мало влияют на нормальную кишечную микрофлору, преимущественно угнетая колонизацию не обычными представителями микробиоты, а «чужеродными» патогенными микроорганизмами [21, 35] и таким образом предотвращают или устраняют нарушения микрофлоры, вызываемые антибиотиками широкого спектра действия [43–45].

*L. acidophilus* и *B. animalis* оказывают иммуностимулирующее действие, способствуя продукции цитокинов, включая интерлейкины-1, -6, -10, интерферона- $\gamma$ ,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, иммуноглобулина А и антител, а также активации Т-хелперов лимфоцитов [46–50]. Иммуномодулирующий эффект молочнокислых бактерий проявляется ограничением провоспалительных реакций, вызываемых патогенами, и одновременной индукцией антимикробного эффекта [51].

**Клинические исследования LA-5 и BB-12.** В клинических исследованиях штаммов LA-5 и BB-12, входящих в состав Линекс Форте, принимали участие более 1500 человек, из которых 887 получали эти штаммы в виде монотерапии или в комбинации с другими микроорганизмами. Из них 319 лиц получали пробиотик в форме лекарственного препарата, а остальные, включая 346 детей первого года жизни, – в форме обогащенного молока, молочных смесей или йогурта. Продолжительность терапии составляла от 1 нед. до 8 мес.

Клинические исследования продемонстрировали благоприятное влияние BB-12 и LA-5 на микрофлору кишечника (табл. 1) и местный иммунитет у здоровых лиц и пациентов с заболеваниями ЖКТ разного возраста, включая недоношенных новорожденных и пожилых людей. В многочисленных исследованиях с участием взрослых и детей показано повышение продукции иммуноглобу-

лина А (IgA) в СО кишечника под влиянием BB-12, что способствует усилению ее резистентности к инфекциям [48, 52–54]. Наряду с повышением общего уровня IgA в некоторых исследованиях выявлено повышение уровней специфичного для антиполиовируса и специфичного для антиротавируса IgA [48, 52]. Это свидетельствует о повышении иммунитета к определенным инфекциям и подтверждается результатами исследований, в которых показан профилактический эффект BB-12 в виде монотерапии или в комбинации с другими штаммами в отношении ротавирусной диареи у детей [55–57]. Доказана способность BB-12 предотвращать развитие у детей инфекционной диареи другой этиологии, включая нозокомиальную [15, 55, 56, 58]. Наряду с инфекциями ЖКТ BB-12 и LA-5 эффективно предупреждают развитие инфекций другой локализации, особенно у детей раннего возраста [59–62].

Результаты многочисленных двойных слепых рандомизированных клинических испытаний (РКИ) подтверждают профилактический эффект BB-12 и LA-5 и их комбинации в отношении антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [43–45, 67–69] и диареи путешественников [70]. Даже в случае, когда не удавалось полностью предотвратить развитие ААД, применение комбинации BB-12 и LA-5 приводило к значительному уменьшению ее продолжительности [71].

При инфекционной диарее и ААД BB-12 и LA-5 оказывают не только профилактический, но и терапевтический эффект [28, 72].

Добавление этих пробиотиков к стандартным режимам эрадикационной терапии хеликобактериоза позволяло снизить не только частоту диареи, вызываемой антибиотиками [68, 69], но и существенно активность *H. pylori* и повысить частоту его эрадикации [73, 74].

LA-5 в виде монотерапии или в комбинации с бифидумбактериями предупреждал развитие диареи у пациентов, получавших лучевую терапию органов брюшной полости или малого таза, по поводу

онкологических заболеваний [75, 76], а прием комбинации LA-5 и BB-12 перед операцией на органах брюшной полости способствовал уменьшению воспаления в области вмешательства [77].

Нормализуя состав микрофлоры кишечника и местный иммунитет, LA-5 и BB-12 восстанавливают нормальную работу кишечника у детей раннего возраста [48] и взрослых и эффективны не только при диарее, но и при хроническом запоре, что показано в исследованиях с участием пожилых пациентов [78–80].

**Безопасность LA-5 и BB-12.** Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) присвоило штаммам LA-5 и BB-12, входящим в состав Линекс Форте, статус общепризнанного безопасного препарата (GRAS). В доклинических исследованиях этих штаммов не выявлено токсичности при их многократных введениях, генотоксичности и канцерогенного потенциала для человека. В клинических исследованиях нежелательных явлений не зарегистрировано. Безопасность штаммов подтверждается также опытом их длительного и широкого применения в медицинской практике в виде лекарственных препаратов и молочных продуктов: LA-5 находится на рынке с 1979 г., BB-12 – с 1984 г.

**Рекомендации по применению пробиотиков.** Обобщенные доказательные данные об эффективности разных штаммов пробиотических микроорганизмов при заболеваниях ЖКТ и основанные на них рекомендации по клиническому применению у взрослых и детей представлены в табл. 2–4.

Для лечения запора Всемирная организация гастроэнтерологии рекомендует пребиотики – лактулозу и олигосахариды, входящие в состав Линекс Форте в качестве вспомогательных веществ [81]. Однако в ряде исследований показано, что и применение пробиотиков, прежде всего содержащих бифидо- и лактобактерии, является многообещающей перспективой в

Таблица 1. Изменение фекальной микрофлоры под влиянием ВВ-12 и LA-5 в период антибиотикотерапии (De Vries, Moller)

Автор (год)	Участники	Доза, КОЕ/г или мл	Продолжительность применения	Концентрация в фекалиях до приема антибиотиков → в ходе приема антибиотиков, log(КОЕ/г)		
				бифидобактерии	лактобактерии	другие штаммы
Langhendries [63]	Дети первых двух месяцев жизни	10 <sup>9</sup> -ВВ-12/г	30 дней	7,4→8,6		B: 10,2→9,4 C: 10,7→ – Ec: 7,8→7,4 Sf: 7,8→7,7
Haschke [55]	Дети первого года жизни	10 <sup>7</sup> -ВВ-12/г	30 дней	4,6→8,2	6,2→6,6	
Fukushima [48]	Дети 15–31 мес.	10 <sup>8</sup> -ВВ-12/г	21 день	10,1→10,5		B:10,4→10,6 Eu: 9,8→10,0 C: 9,9→9,6 S: 8,2→8,2 Sta: 4,7→4,3 E: 7,9→7,7
Alander [64]	Взрослые	3×10 <sup>10</sup> -ВВ-12/сут.	14 дней	9,0→9,4		Cp: 7,2→7,6 Cf: 5,8→5,6
Schiiifrin [65]	«	Обогащенное молоко + 10 <sup>10</sup> -ВВ-12/сут.	3 нед.	7,8→9,0	5,5→5,5	
Link-Amster [66]	«	Обогащенное молоко + 10 <sup>10</sup> -ВВ-12/сут.	3 нед.	7,9→8,8	6,2→7,0	E: 6,3→5,9
De Vriese [21]	«	Йогурт АВТ	Нет данных	9,1→9,4	6,8→7,4	La: 6,9→6,8 Cp: 6,0→ – Cd: 6,0→ – Ec: 7,1→7,4 B: 7,2→9,4

**Примечание.** В – *Bacteroides*; С – *Clostridium*; Cd – *Clostridium difficile*; Cp – *Clostridium perfringens*; Cf – *Coliforme*; E – *Enterobacteriaceae*; Eu – *Eubacteria*; Ec – *Escherichia coli*; S – *Streptococci*; Sf – *Streptococcus fecalis*; La – *Lactobacillus acidophilus*.

Таблица 2. Эффективность пробиотиков при заболеваниях ЖКТ у взрослых [72]

Заболевание или состояние	Профилактика	Лечение	Пробиотики
Острая инфекционная диарея	Не изучалось	+	Множественные
Диарея путешественников	+	0	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Диарея, индуцированная облучением (радиационный колит)	+	+	Множественные
ААД	+	+	<i>Lactobacillus</i> в виде монотерапии или в комбинации с другими видами
Диарея, ассоциированная <i>C. difficile</i>	+	Не изучалось	Множественные
Хелибактериоз	Не изучалось	+	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Lactobacillus</i>
Болезнь Крона	0	0	Множественные
Язвенный колит	0	0	Множественные
Синдром раздраженной толстой кишки	Не изучалось	+	<i>B. bifidum</i> MIMBb75

**Примечание.** + – положительный эффект; 0 – отсутствие эффекта.

Таблица 3. Эффективность пробиотиков при заболеваниях ЖКТ у детей [15]

Заболевание или состояние	Уровень доказательности для применения пробиотических штаммов	
	профилактика	лечение
Острая инфекционная диарея	1b – <i>Bifidobacterium lactis</i> , LGG, <i>L. reuteri</i>	1a – LGG и <i>S. boulardii</i> , 1b – <i>L. reuteri</i>
Нозокомиальная диарея	1b – <i>B. lactis</i> Bb12, <i>B. bifidum</i> , LGG и <i>Streptococcus thermophiles</i>	–
Диарея путешественников	1a – <i>L. reuteri</i> DSM 17938 1b – <i>S. boulardii</i>	–
ААД	1b – LGG и <i>S. boulardii</i>	–
Младенческая колика	1a – <i>L. reuteri</i> DSM 17938	1b – <i>L. reuteri</i> DSM 17938;
Некротизирующий энтероколит	1a – <i>B. breve</i> , смеси <i>Bifidobacterium</i> и <i>Streptococcus</i> , LGG, <i>L. acidophilus</i> и <i>L. reuteri</i> DSM 17938	–
Язвенный колит	–	Индукция и поддержание ремиссии: 1b – VSL#3
Синдром раздраженной толстой кишки	–	2c – LGG и VSL#3

**Примечание.** LGG – *Lactobacillus rhamnosus* GG; VSL#3 – комбинированный пробиотик, содержащий 8 штаммов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus spp.* Уровень доказательности рекомендаций: 1a – данные, полученные в систематических обзорах однородных РКИ; 1b – данные, полученные в индивидуальных клинических исследованиях (с узким доверительным интервалом); 2c – данные, полученные в исследованиях «исходов», экологических исследованиях.

Таблица 4. Рекомендации по применению различных штаммов пробиотиков [28]

Штамм	Показания	Примечание
<i>Lactobacillus casei</i>	Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у взрослых Профилактика диареи, ассоциированной с <i>Cl. difficile</i> , у взрослых Адьювантная терапия для эрадикации <i>H. pylori</i>	Способствует росту <i>L. acidophilus</i> Способствует перевариванию пищи и снижает непереносимость лактозы и запор
<i>L. acidophilus</i>	Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных Профилактика диареи, ассоциированной с <i>Cl. difficile</i> , у взрослых Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у взрослых Лечение острой инфекционной диареи у детей	Продуцирует лактазу Повышает иммунитет
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Лечение острой инфекционной диареи у детей Лечение ААД у детей Профилактика ААД у взрослых Адьювантная терапия для эрадикации <i>H. pylori</i>	Облегчает некоторые симптомы синдрома раздраженной толстой кишки
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных Профилактика диареи, ассоциированной с <i>Cl. difficile</i> , у взрослых Профилактика и поддерживающая терапия при резервуарите	

лечения запоров [19, 79, 82]. В нескольких РКИ показано, что употребление продуктов, содержащих *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, дозозависимым образом укорачивало время транзита по тонкой кишке и повышало частоту эвакуации кишечного содержимого [19, 83, 84]. В клинических исследованиях показана эффективность LA-5 и BB-12 у пожилых пациентов

с хроническими запорами [78–80].

**Дозирование Линекс Форте.** Исходя из результатов клинических исследований, можно рекомендовать прием Линекс Форте в следующих дозах:

- для коррекции кишечного микробиоценоза (лечения дисбактериоза), обусловленного приемом антибиотиков, острых кишечных инфекций

и др.: взрослым и детям старше 12 лет по одной капсуле 3 раза в день; детям 2–12 лет по одной капсуле 2 раза в день; детям до 2 лет по одной капсуле 1 раз в день;

- для профилактики ААД, диареи путешественников и других нарушений микробиоценоза кишечника детям любого возраста и взрослым

по 1 капсуле в день. Капсулы препарата нужно принимать после еды. Для профилактики ААД целесообразно начинать прием Линекс Форте с 1-го дня приема антибиотиков и продолжать в течение 2–3 нед. после окончания приема

антибиотиков. Рекомендованный интервал между приемом антибиотика и капсул Линекс Форте должен составлять 3 ч.

Таким образом, Линекс Форте – препарат, действующими веществами которого являются безопасные

и хорошо изученные в клинических исследованиях штаммы пробиотиков, продемонстрировавшие эффективность при многих заболеваниях ЖКТ у взрослых и детей, что позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения этих заболеваний в широкой медицинской практике. ■

### Список литературы

1. Maranduba C.M., De Castro S.B., de Souza G.T. et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J. Immunol. Res.* – 2015; 2015:931574. doi: 10.1155/2015/931574.
2. Cuello-Garcia C.A., Brożek J.L., Fiocchi A. et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015; 136 (4): 952–961. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.031.
3. Zajac A.E., Adams A.S., Turner J.H. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2015; 5 (6): 524–532. doi: 10.1002/alar.21492.
4. Razmpoosh E., Javadi M., Ejtahed H.S., Mirmiran P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2015 May 11. doi: 10.1002/dmrr.2665.
5. Sun J., Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.* – 2015; 47 (6): 430–440. doi: 10.3109/07853890.2015.1071872.
6. Khalesi S., Sun J., Buys N., Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* – 2014; 64 (4): 897–903. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469.
7. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J. Low Genit Tract Dis.* – 2014; 18 (1): 79–86. doi: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
8. Chisholm A.H. Probiotics in Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Literature Review. *Urol. Nurs.* – 2015; 35 (1): 18–21, 29.
9. De Araujo G.V., de Oliveira Junior M.H., Peixoto D.M., Sarinho E.S. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trial. *J. Pediatr. (Rio J).* – 2015; 91 (5): 413–427. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.03.002.
10. Gungor O.E., Kirzioglu Z., Kivanc M. Probiotics: can they be used to improve oral health? *Benef Microbes.* – 2015; 6 (5): 647–656. doi: 10.3920/BM2014.0167.
11. Shida K., Nomoto K. Probiotics as efficient immunopotentiators: translational role in cancer prevention. *Indian J. Med. Res.* – 2013; 138 (5): 808–814.
12. Chong E.S. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2014; 30 (2): 351–374. doi: 10.1007/s11274-013-1499-6.
13. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G. et al. The «psychomicrobiotic»: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris).* – 2015; 63 (1): 35–42. doi: 10.1016/j.patbio.2014.10.003.
14. Iqbal M.Z., Qadir M.I., Hussain T. et al. Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J. Pharm. Sci.* – 2014; 27 (2): 405–415.
15. Cruchet S., Fumes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by latin-american experts. *Paediatr. Drugs.* – 2015; 17 (3): 199–216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
16. Picard C., Fioramonti J., Francois A. et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; 22 (6): 495–512.
17. Беляева Е.А. Микробиота кишечника коренного жителя Центрального федерального округа РФ как основа для создания региональных пробиотических препаратов: Дис. ... канд. биол. наук. Тверь; 2014. Доступно по: [vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/169815](http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/169815). Ссылка активна на 08.11.2015.
18. Macfarlane G.T., Cummings J.H. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *BMJ.* – 1999; 318 (7189): 999–1003.
19. Magro D.O., de Oliveira L.M., Bemasconi I. et al. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr. J.* – 2014; 13: 75.
20. Savard P., Lamarche B., Paradis M.E. et al. Impact of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 and *Lactobacillus acidophilus* LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults. *Int. J. Food Microbiol.* – 2011; 149 (1): 50–57. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.12.026.
21. de Vries M.C., Vaughan E., Kleerebezem M. et al. *Lactobacillus plantarum-survival*, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract. *Int. Dairy J.* – 2006; 16 (9): 1018–1028.
22. Klaver F.A.M. et al. The assumed assimilation of cholesterol by lactobacilli and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile saltdeconjugating activity. *Appl Environ Microbiol.* – 1993; 59 (4): 1120–1124.
23. Noh D.O., Gilliland S.E. Influence of bile on beta-galactosidase activity of component species of yogurt starter cultures. *J. Dairy Sci.* – 1994; 77 (12): 3532–3537.
24. Perrin S., Grill J.P., Scheneider F. Effects of fructooligosaccharides and their monomeric components on bile salt resistance in three species of bifidobacteria. *J. Appl Microbiol.* – 2000; 88 (6): 968–974.

Полный список использованных источников находится в редакции журнала

# Неалкогольная жировая болезнь печени. Поиск продолжается... или ГПП-1 в лечении НАЖБП (обзорная статья)

А.М. Раисова – к.м.н., А.В. Нерсесов – д.м.н., профессор, Д.А. Кайбуллаева – к.м.н., доцент, А.Е. Джумабаева – магистр общественного здравоохранения  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является заболеванием, проблема диагностики и лечения которого занимает умы не только гастроэнтерологов, но и эндокринологов, кардиологов. Данный факт связан, прежде всего с причиной развития НАЖБП, а именно с ожирением, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, дислипидемией и атеросклерозом. НАЖБП является хроническим заболеванием, объединяющим клинко-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз, который является второй по частоте причиной трансплантации печени в США [1, 14].**

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ГПП-1, лираглутид.

Инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, способный определить развитие и прогрессирование НАЖБП. НАЖБП встречается у 34–75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП инсулинорезистентность выявляется в 70–100% случаев. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) отмечена более высокая распространенность НАЖБП по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1 типа (СД1), что также свидетельствует о значении инсулинорезистентности в развитии НАЖБП [9, 10]. А если взять во внимание цифры по распространенности сахарного диабета в мире: 425 млн конец 2017 года, из которых 90% это пациенты с сахарным диабетом 2 типа с инсулинорезистентностью, то можно судить и о цифрах пациентов с НАЖБП [30]. Инсулинорезистентность приводит к развитию стеатоза печени через нарушение способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и, таким образом, увеличению поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень. В развитии НАЖБП кроме инсулинорезистентности и гиперинсулинемии важную роль

играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, как правило, в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, фактор некроза опухолей альфа, адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию инсулинорезистентности, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангио- и атерогенеза [11]. Обобщающей моделью патогенеза НАЖБП в настоящее время является «теория двух ударов» [12]. Согласно этой теории, «первым ударом» является увеличение поступления свободных жирных кислот в печень. Накопление жира в гепатоцитах является следствием: повышенного поступления СЖК из жировой ткани; снижения скорости их окисления в митохондриях и избыточного синтеза СЖК из ацетилкоэнзима А. Увеличение притока СЖК и снижение скорости их окисления приводит к эстерификации СЖК с избыточным образованием триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), способствующих усилению свободно-радикального окисления липидов и накоплению продуктов их перекисного окисления («второй толчок»)

[12]. В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль  $\omega$ -микросомального окисления жирных кислот с участием цитохрома P450 (CYP2E1 и CYP4A) и уменьшается  $\beta$ -окисление СЖК в митохондриях, что приводит к образованию и накоплению реактивных форм кислорода, обладающих прямым цитотоксическим воздействием на гепатоциты и инициирующих процессы перекисного окисления липидов. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов жировой тканью, в первую очередь ФНО- $\alpha$ , реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу [13]. Кроме того, продукты перекисного окисления липидов (альдегиды) при НАЖБП активируют звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также индуцируют перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулируют хемотаксис нейтрофилов, что также способствует повреждению гепатоцитов и развитию стеатогепатита [11].

НАЖБП, как правило, характеризуется бессимптомным течением, и наиболее часто заболевание выявляется случайно. Пациенты с жировой дистрофией не предъявляют жалоб или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье. По мере прогрессирования заболевания, как правило, на стадии цирроза печени, появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночно-клеточной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

Еще в 2014 году на конференции European Association for the Study of the Liver (EASL) профессор S. Harrisson постарался ответить на вопрос: «Можем ли мы прогнозировать смертность и прогрессирование заболевания в случае НАЖБП?». Он проанализировал популяционные исследования распространенности НАЖБП в США. Так, неалкогольный стеатоз печени диагностирован у 40% взрослого населения США, что составляет 97 247 725 человек, при этом в 25% случаев (25 млн. человек) отмечена более тяжелая форма НАЖБП – НАСГ (неалкогольный стеатогепатит). Наблюдается динамика возрастания распространенности НАЖБП: если в 2004 г., по результатам Dallas Heart Study, она составляла в общей популяции 30%, то в 2011 г., по данным исследователя Williams, – 46%. Подобная тенденция отмечена для всех этнических групп (европейцев, испанцев и афроамериканцев). Анализ смертности больных НАЖБП выявил три основные причины: сердечно-сосудистые заболевания (13–30%), злокачественные образования (6–28%), патология печени (2,8–19,0%). Сопутствующая патология в виде СД 2 типа способствовала повышению показателей как общей смертности, так и летальности, обусловленной патологией печени.

Таким образом, за последние несколько лет накопилось множество данных по эпидемиологии заболевания, относительной роли генетики и образа жизни и риску прогресси-

рования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) до цирроза и гепатоцеллюлярного рака, а также развитию сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Однако вопрос о терапии остается открытым, и лишь немногие из методов лечения выдерживают критику с учетом гистологических исходов, а именно некротического воспаления и фиброза [5] и поиски безопасного и эффективного медикаментозного лечения продолжают по сей день [4].

В Республике Казахстан, как и во всем мире утвержден клинический протокол диагностики и лечения №19 от «10» декабря 2015 года, где отражены современные тенденции ведения пациентов с НАЖБП.

Терапия НАЖБП направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений (активное управление факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и СД). Поэтому основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и стеатогепатита печени, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза печени, а также снижение кардиометаболического риска [15].

Снижение массы тела пациентов с НАЖБП является одной из основных мишеней терапии, поскольку уменьшает влияние медиаторов повреждения печени, таких как ИР (инсулинрезистентность), уровень СЖК (свободные жирные кислоты), провоспалительных и профибротических адипокинов. Снижение массы тела достигается путем введения диетических ограничений, регулярных физических упражнений, а в некоторых случаях – путем назначения фармакологических препаратов. Диетические рекомендации в целом включают ограничение калорий, снижение потребления насыщенных жиров, которые должны обеспечивать менее 30% общей энергетической ценности пищи, повышенное потребление пищевых волокон [16].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) относительно эффективности модификации диеты при лечении НАЖБП отсутствуют, а имеющиеся рекомендации основываются на общих правилах диетотерапии, используемой в диабетологии. Результаты большей части неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение массы тела на 10% и более сопровождается снижением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), уменьшением стеатоза и проявлений НАСГ [17]. Согласно рекомендациям NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute) и NIDDK (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) снижение массы тела должно составлять 1–2 кг в неделю для взрослых, поскольку на фоне быстрого снижения массы тела существует повышенный риск развития подострого НАСГ и печеночной недостаточности [17, 18]. Для пациентов с СД 2-го типа даже незначительное снижение массы тела может способствовать уменьшению стеатоза и ИР [19]. В исследовании Y. Tamura и соавторов (2005) было продемонстрировано, что снижение массы тела на 2,6% было связано с уменьшением содержания триглицеридов в печени на 20% после двух недель диеты и физических нагрузок. Положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину оказывает также физическая нагрузка, которая увеличивает поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, и тем самым обеспечивает уменьшение ИР [16].

Одним из направлений лекарственной терапии НАЖБП являются препараты, применяющиеся для лечения ожирения и нормализации углеводного обмена. Известны контролируемые исследования по изучению их эффективности при НАЖБП. В пилотных исследованиях была показана эффективность кишечного ингибитора липазы орлистата в улучшении гистологической картины у больных с НАСГ, а также антагониста каннабиноидных рецепторов римонабанта относительно снижения ИР и уменьшения фибро-

за у экспериментальных животных с НАЖБП [18, 20]. Поскольку в основе развития НАЖБП лежит ИР, которая способствует развитию воспаления и фиброза, патогенетически обоснованным является применение препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, к которым относится метформин. В рандомизированном контролируемом 12-месячном исследовании применение метформина (2 г в сутки) у больных с НАЖБП без СД ассоциировалось со значительно более высоким уровнем нормализации трансаминаз, а также более выраженным уменьшением стеатоза, воспаления и фиброза по сравнению с диетотерапией, направленной на снижение массы тела, и использованием витамина Е [21]. В исследовании G. Musso и соавторов (2010) изучали влияние метформина на активность трансаминаз и гистологические изменения в печени у пациентов с НАСГ. По результатам исследователей, улучшения гистологической картины печени не наблюдалось [22]. Основным механизмом действия метформина является активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), контролирующей энергетический баланс клетки путем прямого влияния на транскрипцию генов и ключевые метаболические энзимы. Предполагается, что снижение экспрессии и активности АМФК ассоциировано с развитием ожирения, предиабета и СД, метаболического синдрома, а также ишемии миокарда, повреждения миокарда при ишемии-реперфузии и, возможно, гипертрофии миокарда. Основными свойствами метформина являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина на фоне минимального риска развития лактацидоза. В связи с этим применение метформина как препарата, повышающего чувствительность к инсулину, вполне оправдано патогенетически. Кроме того, печень является органом-мишенью для действия АМФК, ключевого медиатора влияния на глюконеогенез и липогенез в печени.

В последние годы на арену вышел новый класс препаратов. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) входят в число наиболее новых препаратов, разработанных и одобренных для лечения гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД2), после того как было обнаружено, что ГПП-1, который вырабатывается в кишечнике в ответ на прием пищи, играет важную роль в секреции инсулина и поддержании гомеостаза глюкозы. При метаболических болезнях происходит нарушение как секреции, так и действия ГПП-1. По сравнению с эндогенным гормоном аГПП-1 обладают аналогичной эффективностью в отношении стимуляции панкреатической секреции инсулина и подавлении выработки глюкагона, но при этом являются устойчивыми к протеолитическому действию дипептидилпептидазы-4, которая разрушает ГПП-1 *in vivo* в течение нескольких минут [6].

Введение аГПП-1 короткого (2 раза в сутки) или длительного (1 раз в сутки или 1 раз в неделю) действия имитирует эффект эндогенного ГПП-1, который обладает глюкозоснижающим и множеством других свойств (плейотропное действие). аГПП-1 влияют на: 1) ЦНС, стимулируя метаболизм глюкозы в головном мозге, уменьшая аппетит и наполнение желудка [6, 7]; 2) сердце, улучшая функцию сердечной мышцы [6]; 3) печень, подавляя выработку ею глюкозы независимо от глюкагона [6, 8], за счет связывания с рецепторами ГПП-1 в печени [1, 5, 6] и/или через центральную либо периферическую нервную систему [1].

В апреле 2015 года на Конгрессе по изучению заболеваний печени, организованном European Association for the Study of the Liver (EASL), были озвучены результаты нескольких исследований, в которых изучалась эффективность препаратов для лечения (НАЖБП). По словам Philip Newsome, врача из University of Birmingham (Великобритания), «если посмотреть на механизм действия лираглутида, то можно понять его влияние на патогенез жировой болезни печени». Эффективность ли-

раглутида изучалась в 48-недельном исследовании Liraglutide Efficacy and Action in Nonalcoholic Steatohepatitis (LEAN). Его первичной конечной точкой являлось улучшение гистологической картины заболевания, определяемое по разрешению неалкогольного стеатогепатита и отсутствия прогрессирования фиброза.

Возможность участия в этом экспериментальном метаболическом исследовании была предоставлена взрослым пациентам больницы при Бирмингемском университете Королевы Елизаветы, отвечающим критериям включения. Риск систематических ошибок был сведен к минимуму путем включения субисследования в первые 12 нед. рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования LEAN. Все участники имели точный диагноз НАСГ по биопсии печени в пределах 6 мес. до исследования; диагноз установлен двумя независимыми гистопатологами, специализирующимися по печени [4]. Участники были взрослыми (18–70 лет) и имели индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты с сопутствующим СД2 соблюдали диету или получали стабильную дозу метформина  $\pm$  гликлазид в течение минимум 3 мес. до начала исследования и имели HbA<sub>1c</sub> <9%. Все пациенты, не имевшие ранее диагноза СД2, прошли тест на толерантность к глюкозе с приемом внутрь 75 г глюкозы. Терапевтические группы: Пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в соотношении 1:1 на получение 1 раз в сутки п/к инъекции 1,8 мг лираглутида (Victoza<sup>®</sup>, Novo Nordisk A/S, Дания) или плацебо. Чтобы облегчить желудочно-кишечную переносимость, дозу повышали постепенно, по 0,6 мг каждые 7 дней, начиная с 0,6 мг 1 раз в сутки до достижения максимальной дозы 1,8 мг 1 раз в сутки [4].

Результаты исследования представлены в таблице 1.

На фоне терапии в течение 12 недель, Лираглутид снижал массу тела (-6,0 [-7,0, -5,0] кг;  $p < 0,05$ ),

Таблица 1. Изменения метаболических и печеночных параметров у участников, получающих лираглутид и плацебо в течение 12 нед.

	Плацебо (n=7)			Лираглутид (n=7)			p**
	до начала лечения	медиана изменений от исходного	p* (12 нед. vs до начала лечения)	до начала лечения	медиана изменений от исходного	p* (12 нед. vs до начала лечения)	
<b>Метаболические факторы</b>							
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,5 (29,3, 40,0)	+0,04 (-0,3, +0,7)	0,810	34,0 (30,7, 35,9)	-1,9 (-2,8, -1,5)	0,010	0,0006
Масса тела, кг	101 (85,6, 119)	+0,3 (-1,0,+2,1)	0,480	108 (82,5, 115)	-6,0 (-7,0, -5,0)	0,016	0,0006
Окружность талии, см	118 (99,0, 127)	+2,0 (-3,0,+2,5)	0,780	116 (102, 121)	-8,0 (-10,0,-6,0)	0,031	0,004
Общая жировая масса, кг	36,2 (28,0, 49,2)	-0,4 (-1,1, +1,3)	>0,990	33,9 (30,5, 36,7)	-3,5 (-4,1,-1,8)	0,016	0,007
Жировая масса туловища, кг	41,1 (30,8,49,2)	-0,2 (-1,6,+0,6)	0,380	34,6 (32,3, 36,6)	-1,6 (-2,3,-0,9)	0,016	0,079
Систолическое АД, мм рт.ст.	136 (128, 146)	+5,5 (-5,5,+10,0)	0,590	128 (121, 133)	-0,5 (-10,0, -2,5)	0,570	0,400
HbA <sub>1c</sub> , %	5,5 (5,3, 6,3)	+0,3 (-0,1,+1,4)	0,160	6,0 (5,6, 6,4)	-0,3 (-1,2, -0,1)	0,031	0,006
Сывороточная глюкоза, ммоль/л	4,51 (4,43,7,17)	+0,28 (+0,01,+1,34)	0,047	5,48 (4,87,-5,61)	-0,65 (-0,91,-0,17)	0,016	0,006
Сывороточный инсулин, пмоль/л	133 (88,0, 220)	-3,3 (-13,5, +30,3)	0,570	98,0 (81,9, -109)	+3,45 (-37,8, +19,8)	0,810	0,880
Общий холестерин, ммоль/л	4,50 (4,00, 5,06)	-0,1 (-0,5,+0,1)	0,170	4,30 (3,90, 5,30)	-0,8 (-1,2, -0,5)	0,016	0,004
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,15 (1,00, 1,38)	-0,2 (-0,2, -0,1)	0,016	1,12 (0,90, 1,30)	-0,1 (-0,2, -0,03)	0,031	0,170
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,01 (2,21, 3,65)	+0,05 (-0,2, +0,4)	0,810	2,58 (2,40, 3,86)	-0,7 (-0,8, -0,5)	0,016	0,004
Триглицериды, ммоль/л	1,68 (1,31, 2,12)	+0,3 (-0,04, +1,0)	0,380	1,58 (1,43, 1,73)	-0,1 (-0,3, +0,2)	0,380	0,097
ТТГ, мкЕД/л	2,80 (1,37, 4,06)	-0,18 (-0,38, +0,13)	0,470	2,14 (1,31, 2,41)	-0,42 (-0,53, +0,77)	0,690	0,520
Креатинин, мкмоль/л	62,0 (57,0, 77,0)	0,0 (-6,0, +7,0)	0,630	71,0 (70,0, 89,0)	-7,0 (-13,0, -3,0)	0,031	0,023
<b>Печеночные ферменты</b>							
АсАТ, МЕ/л	49,0 (34,0, 70,0)	+9,0 (-3,0, +15,0)	0,360	64,0 (40,0, 87,0)	-27,0 (-45,0, -3,0)	0,016	0,025
АлАТ, МЕ/л	57,0 (20,0, 70,0)	-4,0 (-6,0, +16,0)	0,220	90,0 (36,0, 137,0)	-54,0 (-65,0, -18,0)	0,031	0,004
ГГТ, МЕ/л	73,0 (55,0, 179,0)	-11,0 (-31,0, -4,0)	0,220	124 (69,0, 183,0)	-36,0 (-75,0, -25,0)	0,016	0,079
ЩФ, МЕ/л	80,0 (56,0, 106,0)	-8,3 (-18,7, -2,0)	0,156	67,0 (57,0, 83,0)	-9,8 (-14,0, -7,0)	0,031	0,600

Значения представлены в виде медиан (25-й, 75-й процентиля). Все параметры крови определены натощак. Значительных отличий в исходных параметрах между двумя группами не было.

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТТГ – тиреотропный гормон; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ –  $\gamma$ -глутамилтрансфераза.

\*p – парный знаковый ранговый критерий Уилкоксона; \*\*p – непарный U-критерий Манна-Уитни.

ИМТ (-1,9 [-2,8, -1,5] кг/м<sup>2</sup>; p=0,01) и общее содержание жира (-3,5 [-4,1, -1,8] кг; p<0,05) по сравнению с исходными. Кроме того, уменьшилась окружность талии (-8,0 [-10,0, -6,0] см; p<0,05), как и масса абдо-

минального жира (-1,6 [-2,3, -0,9] кг; p<0,05). Напротив, лечение плацебо не дало изменений от исходного по данным антропометрических измерений (см. табл. 1). Гликемический контроль (HbA<sub>1c</sub>) улучшил-

ся на фоне лечения лираглутидом (-0,3 [-1,2, -0,1]%; p<0,05). Прямые сравнения (медианы изменений от исходного) эффектов лечения плацебо и лираглутида приведены в табл. 1. Кроме того, лираглутид



Таблица 2. Влияние лираглутида и плацебо на сывороточный уровень адипоцитокинов и воспалительных маркеров натошак

Цитокин/воспалительный маркер	Плацебо (n=7)	Лираглутид (n=7)		p**	
	медиана изменений	p* (12 нед. vs до начала лечения)	медиана изменений	p* (12 нед. vs до начала лечения)	Лираглутид vs плацебо
Адипонектин, мкг/мл	-0,22 (-1,67, +0,38)	0,58	+1,33 (+0,56, +1,86)	0,016	0,018
Лептин, нг/мл	+0,52 (-1,83, +0,76)	0,69	-3,16 (-3,56, -1,98)	0,016	0,026
Соотношение лептин/адипонектин, нг/мкг	+0,045 (-1,48, +0,55)	0,79	-1,04 (-1,91, +0,85)	0,016	0,097
Резистин, нг/мл	-0,025 (-0,76, +0,48)	0,94	+0,59 (+0,46, +1,04)	0,016	0,073
ФНО-α, пг/мл	0,0 (-0,12, -1,33)	0,81	-1,33 (-2,72, 0,0)	0,130	0,120
Высокочувствительный СРВ, мг/мл	-1,48 (-3,47, +2,29)	0,47	-0,45 (-1,23, -0,22)	0,016	0,780
ИЛ-6, пг/мл	+0,04 (-1,56, +1,95)	0,92	-0,78 (-1,17, 0,0)	0,160	0,550
ССL-2, пг/мл	+19,2 (-8,3, +30,1)	0,16	-9,14 (-22,3, -6,29)	0,031	0,026
ССL-4, пг/мл	-48,6 (-50,7, +8,91)	0,38	-40,4 (-63,6, +2,41)	0,110	0,600
ССL-5, пг/мл	-3,2 (-7,08, +15,8)	0,99	+4,58 (-8,07, +13,2)	0,380	0,870

Профиль адипоцитокинов определялся в сыворотке натошак в начале исследования и через 12 нед. лечения плацебо или лираглутидом. Значения представлены в виде медиан (25-й, 75-й процентиля).

ИЛ – интерлейкин; СРВ – С-реактивный белок; ФНО-α – фактор некроза опухолей α.

\*p – парный знаковый ранговый критерий Уилкоксона; \*\*p – непарный U-критерий Манна-Уитни.

снизил активность печеночных ферментов по сравнению с исходной, наиболее заметно – аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (64 [23] vs 37 [24] МЕ/л; p<0,05) и АлАТ (90 [25] vs 36 [26] МЕ/л; p<0,05). В группе плацебо заметного снижения не отмечено (см. табл. 1). При прямом сравнении дельты изменений от исходного лираглутид значительно снижал активность АсАТ, АлАТ и γ-глутамилтрансферазы по сравнению с плацебо. Лираглутид снижал сывороточный уровень лептина натошак (12,7 [26] vs 10,6 [24] нг/мл; p<0,05) и повышал уровень адипонектина (4,47 vs 6,28 мкг/мл; p<0,05) от исходного, что привело к заметному снижению отношения лептин/адипонектин (3,15 vs 1,55 нг/мкг; p<0,05) и означало улучшение функции жировой ткани. Лираглутид снижал уровень провоспалительных маркеров, включая ССL-2 (210 vs 203 пг/мл; p<0,05) и высокочувствительный С-реактивный белок (1,55 vs 0,46 мкг/мл; p<0,05). При прямом сравнении с группой плацебо циркулирующие уровни адипонектина, лептина и ССL-2 были значительно ниже у пациентов,

получавших лираглутид. В группе плацебо заметного снижения не отмечено (табл. 2).

Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод, что данные этого исследования демонстрируют возможные механизмы, с помощью которых агППП-1 опосредует свои благоприятные клинические и метаболические эффекты у пациентов с НАЖБП. Так, агППП-1 повышает чувствительность печени к инсулину и снижает липогенез, что не полностью зависит от потери массы тела. Параллельно агППП-1 повышает чувствительность к инсулину жировой ткани, снижая тем самым липотоксические свойства дисфункциональной жировой ткани при НАЖБП.

Такие же результаты были получены у пациентов японской популяции. Что отражено в исследовании (LEAN-J): из 27 пациентов 26 завершили вмешательство по модификации образа жизни. Девятнадцать испытуемых получали терапию лираглутидом в течение 24 недель. Индекс массы тела, накопление висцерального жира, уровень аминокотрансфераз и показатели уровня глюкозы значительно улучшились.

Повторная биопсия печени была выполнена у 10 пациентов, которые продолжали терапию лираглутидом в течение 96 недель. Шесть субъектов показали снижение гистологического воспаления, определяемое показателем активности НАСГ и стадией, определяемой классификацией Бранта. Значительных побочных эффектов во время терапии лираглутидом в японской популяции отмечено не было.

Таким образом, этот класс препаратов, агППП-1 имеет потенциал в качестве нового терапевтического подхода при НАЖБП и связанном с ним риске ССЗ. Немаловажным фактом было, что Лираглутид был безопасен, хорошо переносился и приводил к гистологическому разрешению НАСГ, гарантируя возможность дальнейшего его длительного использования.

**Данная статья создана при поддержке Представительства Ново Нордиск А/С в Республике Казахстан.**

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов, связанных с написанием данной статьи. ■

## Список литературы

1. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. – №04. – 2016. – С. 92–96.
2. Павлов Ч.С., Кузнецова Е.А., Арсланян М.Г., Семенистая М.Ч., Глушенков Д.В., Николенко В.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. В помощь практическому врачу. – 2017. – Т. 12. – №2. – С. 230–233.
3. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., et al. Extra-hepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. – 2014; 59: 1174–1197.
4. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. – 2016; 387: 679–90.
5. Gastaldelli Amalia, Marchesini Giulio. Пришло ли время для применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при неалкогольной жировой болезни печени? *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 262–264.
6. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell. Metab.* – 2013; 17: 819–837.
7. Daniele G., Iozzo P., Molina-Carrion M., Lancaster J., Ciociaro D., Cersosimo E., et al. Exenatide regulates cerebral glucose metabolism in brain areas associated with glucose homeostasis and reward system. *Diabetes*. – 2015; 64: 3406–3412.
8. Panjwani N., Mulvihill E.E., Longuet C., Yusta B., Campbell J.E., Brown T.J., et al. GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE(-/-) mice. *Endocrinology*. – 2013; 154: 127–139.
9. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A., Bianchi G., Bugianesi E., McCullough A., Forlani G., Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance // *Am. J. Med.* – 1999. – №107 (5). – P. 450–5.
10. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocrine Reviews*. – 2008. – №29 (7). – P. 939–60.
11. Комшилова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении. Ожирение и метаболизм. – 2011. – 3. – С. 3–11.
12. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews*. – 2010. – №11 (6). – P. 430–45.
13. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *J. Clin. Invest.* – 2004. – №114. – P. 147–52.
14. Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013; 10 (11): 686–90.
15. Adams L., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Postgraduate medical Journal*. – 2006. – №82. – P. 315–22.
16. Promrat K. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 121–129.
17. Yasutake K. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol / K. Yasutake, M. Nakamuta, Y. Shima et al. // *Scandinavian J. of Gastroenterology*. – 2009. – №4 (44). – P. 471–477.
18. Lazo M. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes / Lazo M., Solga S., Horská A. et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2156–2163.
19. Viljanen A.P. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance / A.P. Viljanen, P. Iozzo, R. Borra et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 50–55.
20. Vigersky R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus / R.A. Vigersky // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 245–250.
21. Lavine J.E. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer, M.L. Van Natta et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 1659–1668.
22. Musso G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 79–104.
23. Gastaldelli A., Harrison S., Belfort-Aguiar R., et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2010; 32: 769–775.
24. Bertin E., Arner P., Bolinder J., et al. Action of glucagon and glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001; 86: 1229–1234.
25. Perea A., Vinambres C., Clemente F., et al. GLP-1 (7–36) amide: effects on glucose transport and metabolism in rat adipose tissue. *Horm. Metab. Res.* – 1997; 29: 417–421.
26. Villanueva-Penacarrillo M.L., Marquez L., Gonzalez N., et al. Effect of GLP-1 on lipid metabolism in human adipocytes. *Horm. Metab. Res.* – 2001; 33: 73–77.
27. Orskov L., Holst J.J., Møller J., et al. GLP-1 does not acutely affect insulin sensitivity in healthy man. *Diabetologia*. – 1996; 39: 1227–1232.
28. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J).
29. Eguchi Y.I., Kitajima Y., Hyogo H., Takahashi H., Kojima M., Ono M., Araki N., Tanaka K., Yamaguchi M., Matsuda Y., Ide Y., Otsuka T., Ozaki I., Ono N., Eguchi T., Anzai K.; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). *Hepatol Res.* – 2015 Mar; 45 (3): 269–78. Doi: 10.1111/hepr.12351. Epub 2014 May 28.
30. IDF diabetes atlas 2017 th 8th edition.

# Виктоза® (лираглутид)

- Регуляция гликемии
- Снижение массы тела





# Виктоза®

## Международное непатентованное название

Лираглутид

## Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения 6 мг/мл

## Показания к применению

- при сахарном диабете 2 типа для достижения гликемического контроля.

Препарат Виктоза® показан для применения один раз в день в качестве:

- комбинированной терапии с сахароснижающими препаратами (с одним препаратом (метформин или производными сульфонилмочевины) или с двумя препаратами (метформин и производными сульфонилмочевины или метформин и тиазолидиндионами)) и/или базальным инсулином, когда указанные препараты, в сочетании с диетой и физическими упражнениями не достигают адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии.

## Способ применения и дозы

Препарат Виктоза® используют один раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи, его можно вводить в виде подкожной инъекции в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее принимать препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам, входящим в состав препарата
- использование у пациентов с сахарным диабетом 1 типа
- для лечения диабетического кетоацидоза
- тяжёлая почечная и печеночная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и кормление грудью

## Побочные действия

В ходе клинических исследований наиболее часто сообщалось о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и диарея (зарегистрировано у > 10% пациентов); рвота, запор, боли в области живота и диспептические явления (зарегистрировано у ≥ 1%, но < 10% пациентов).

## Беременность и лактация

Адекватные данные по применению препарата Виктоза® у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск для людей неизвестен. Опыт применения препарата Виктоза® у кормящих женщин отсутствует; применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

## Особые указания

Препарат Виктоза® не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Виктоза® не заменяет инсулин.

## Лекарственные взаимодействия

### Дигоксин

Введение дигоксина в разовой дозе 1 мг на фоне использования лираглутида показало уменьшение площади под кривой (AUC) дигоксина на 16%; максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) дигоксина снизилась на 31%. Среднее время достижения пика концентрации ( $t_{max}$ ) дигоксина на фоне приёма лираглутида увеличилось с одного до полутора часов. Исходя из полученных результатов, коррекции дозы дигоксина на фоне приёма лираглутида не требуется.

### Инсулин

Не было выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия лираглутида с инсулином детемир при однократном применении инсулина детемир в дозе 0,5 ЕД/кг с лираглутидом в дозе 1,8 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

### Несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Виктоза®, могут вызвать деградацию лираглутида. Поскольку испытания на совместимость не проводились, препарат Виктоза® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту

**Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию**

## Производитель

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

Разрешение №935 от 9.11.2016 г.



Представительство компании  
Ново Нордиск А/С в Республике Казахстан  
Бизнес Центр «Кен Дала», проспект Достык, д.38  
Блок Б, Южная сторона, 8-ой этаж,  
Алматы, 050010, Казахстан  
Тел.: +7 727 330 77 88  
Факс: +7 727 261 08 04  
www.novonordisk.com

**ViCTOZA®**  
**ВИКТОЗА®**  
Лираглутид

# Диагностика синдрома раздраженного кишечника (клинический случай)

Л.Х. Сафаргалиева<sup>1</sup> – начальник терапевтического отделения,  
Р.Р. Ягфарова<sup>1</sup> – врач терапевтического отделения, Р.Р. Шарипова<sup>1</sup> – врач терапевтического отделения,  
Н.Б. Амиров<sup>2</sup> – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики, академик РАЕ

<sup>1</sup> Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», г. Казань

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

**Цель** – представить современные данные по патогенезу и диагностике синдрома раздраженного кишечника с приведением клинического примера. **Материал и методы.** На порталах eLibrary и MedLine по ключевым словам «синдром раздраженного кишечника», «диагностика», «патогенез», «дифференциальная диагностика» отбирались релевантные статьи, посвященные синдрому раздраженного кишечника. Проанализирована история болезни пациента с синдромом раздраженного кишечника. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время активно изучаются генетические основы патофизиологии синдрома раздраженного кишечника, взаимодействия эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта и энтеральной нервной системы, изучается микробиом кишечника. «Золотым» стандартом диагностики являются Римские критерии, IV пересмотр которых был представлен в мае 2016 г. Несмотря на существенные достижения в фундаментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях, механизмы возникновения функциональных кишечных расстройств изучены не до конца, и обновленные Римские критерии IV пересмотра позволяют поставить диагноз только лишь клинически, методом исключения остальных заболеваний. В приведенном клиническом примере диагноз был выставлен путем исключения более серьезных заболеваний после длительного динамического наблюдения, множественных диагностических тестов, неоднократных консультаций врачей разных специальностей. **Выводы.** Диагностика синдрома раздраженного кишечника, несмотря на его наибольшую распространенность среди всех функциональных расстройств, сопряжена с большими затратами ресурсов здравоохранения.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV пересмотра, дифференциальная диагностика.

L.H. Safargaliyeva<sup>1</sup> – Head of the Department of internal medicine, R.R. Yagfarova<sup>1</sup> – physician of the Department of internal medicine, R.R. Sharipova<sup>1</sup> – physician of the Department of internal medicine, N.B. Amirov<sup>2</sup> – D. Med. Sci., academician of Russian Academy of Natural Science, professor of the Department of general medical practice

<sup>1</sup> Clinical hospital of the Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Kazan

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan

## Diagnosis of irritable bowel syndrome (clinical case)

**Aim.** Review of the latest data on pathogenesis and diagnosis of irritable bowel syndrome has been performed with presentation of personal clinical example. **Material and methods.** The following keywords have been used to select relevant articles in eLibrary and MedLine databases: «irritable bowel syndrome», «diagnostics», «pathogenesis», «differential diagnostics». Medical history of the patient with irritable bowel syndrome has been analyzed. **Results and discussion.** Nowadays, genetic bases of the pathophysiology of irritable bowel syndrome as well as the interaction of endocrine cells of the gastrointestinal tract and enteric nervous system are being actively studied. Intestinal microbiome is being explored. Currently, the «gold» diagnostic standard is the Rome criteria, the IV revision of which was presented in May, 2016. Despite significant achievements in fundamental, clinical and epidemiological studies, the mechanisms of functional intestinal disorders development have not been fully studied and the newest version of Rome criteria allows diagnosing irritable bowel syndrome only clinically by excluding other diseases. In the presented clinical case diagnosis was made only after repeated consultations of different specialists, multiple diagnostic tests, by excluding more serious diseases. **Conclusion.** Despite the greatest prevalence of irritable bowel syndrome among all functional disorders, its diagnosis is associated with a substantial burden in healthcare resources.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, Rome IV diagnostic criteria, differential diagnosis.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это наиболее часто встречающееся заболевание среди функциональных заболеваний кишечника. Распространенность СРК варьирует между 1,1 и 45% у взрослых по данным различных популяционных исследований в разных странах и в среднем насчитывает до 11,2% случаев. Наибольшая распространенность СРК наблюдается в странах Европы, США и Китая и составляет 5–10% [1].

Синдром раздраженного кишечника – функциональное расстройство кишечника, при котором функциональный метеоризм, функциональный запор, функциональная диарея и неспецифические функциональные расстройства кишечника сочетаются с болевым синдромом при отсутствии органических изменений [2].

Согласно исследованиям, проведенным А.В. Яковенко и соавт. (2011), в России заболеваемость СРК составляет около 10% больных, при этом 5% пациентов обращаются к непрофильным специалистам (гинекологам, хирургам и эндокринологам) [3, 4].

По данным, полученным А.П. Погромовым в специализированном гастроэнтерологическом стационаре, распространенность СРК была в пределах 18,4–22,5%. Из 100 больных с поздним диагностированным СРК 37% имели диагноз «хронический панкреатит», 24% – воспалительные заболевания кишечника, 21% больных имели комбинацию диагнозов, 9% – дисбактериоз, 5% – постхолецистэктомический синдром и 4% – хронический запор [5].

#### Патогенез

Ввиду часто встречающихся внекишечных проявлений, таких как тревожность и депрессия, СРК часто относят к психосоматическим заболеваниям. Однако в последнее время все больше появляется результатов исследований, доказывающих наличие органического поражения как морфологического субстрата заболевания. В мультифакторный патогенетический процесс вовлечены нейроэндокринные клетки кишечника, медиаторы воспаления, иммунные клетки, кишечный микробиом, процессы нервной регуляции в системе головной мозг – кишечник и энтеральной нервной системы, висцеральная чувствительность, наследственность и генетические нарушения.

По литературным данным, у пациентов, страдающих СРК, наследственный компонент присутствует до 57% случаев. У части пациентов обнаруживаются полигенные нарушения, у части – лишь изменения единичных генов. У пациентов с СРК было изучено более 60 генов, отвечающих за синтез и обратный захват серотонина, иммунный ответ слизистой оболочки кишечника, воспаление, сигнальные пути нейропептидов, ноцицепцию, синтез желчных кислот и внутреннюю секрецию. Пилотные исследования по изучению их полиморфизма и

выделению эндофенотипов показали, что популяционные исследования с анализом эпидемиологических, клинических и генетических данных смогут в дальнейшем пролить свет на патофизиологию СРК и функциональные расстройства кишечника [6].

В патогенезе СРК значительную роль отводят взаимодействиям эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта и энтеральной нервной системе. У ряда больных обнаруживаются изменения микроворсин эндокринных клеток кишечника. Микроворсины выстилают просвет кишечника, и в ответ на стимуляцию содержимым желудочно-кишечного тракта происходит продукция гормонов в *lamina propria*, что запускает цепную реакцию по всему кишечнику. Это приводит к висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики и аномальной секреции [7]. Аномальная секреция наблюдается преимущественно у пациентов, страдающих СРК с преобладанием диареи. Протеолитическая активность в образцах стула у данных больных значительно увеличена по сравнению со здоровыми людьми. Также отмечается увеличение концентраций трипсина, триптазы мРНК, гистамина и протеаз в биоптатах слизистой оболочки кишечника. Все вышеперечисленные медиаторы обладают потенцирующими свойствами на нейроны кишечника и способны активировать их путем взаимодействия с активируемыми протеазами рецепторами преимущественно I типа [8].

Немаловажным фактором в патогенезе СРК является и состояние микробиома кишечника. У пациентов, страдающих СРК с преобладанием диареи, дисбактериоз характеризуется более низкой экспрессией фило типа *Clostridium thermosuccinogenes*, тогда как у пациентов с СРК с преобладанием запора наблюдается увеличение количества бактерий, которые производят и используют лактат, что приводит к более высокому производству сульфидов и водорода. Кроме того, хорошо изучено, что

постинфекционный СРК возникает на фоне изменения состава бактерий типа *Bacteroidetes* и *Clostridia*. Тем не менее из-за неоднородности исследований не удалось выделить отдельные благоприятные штаммы или режимы дозирования антибиотиков для воздействия на микробиом с целью лечения СРК [9].

Таким образом, в настоящее время СРК остается заболеванием, патогенез которого складывается из множества факторов, тем не менее их влияние на распространенность, развитие заболевания и формирование клинической картины нуждается в дальнейшем изучении.

Диагноз синдрома раздраженного кишечника ставится на основании клинических симптомов и при исключении иных заболеваний. В настоящее время «золотым» стандартом диагностики являются Римские критерии, IV пересмотр которых был представлен в мае 2016 г. [10].

Термин «функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта» заменен на «расстройства взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом» (*disorders of gut-brain interaction*). Для постановки диагноза СРК важным критерием остается болевой синдром, термин «дискомфорт» более не используется как неопределенный и многозначный. Термин «дискомфорт» отсутствует во многих языках, помимо этого отмечается, что многие пациенты не могут четко разделить дискомфорт и болевой синдром. Функциональные расстройства кишечника (функциональная диарея, функциональный запор, СРК с преобладающей диареей [IBS-D], СРК с преобладающим запором [IBS-C]) и смешанный синдром раздраженного кишечника в настоящее время рассматриваются как континуум, а не как независимые состояния [11].

Новая классификация функциональных расстройств кишечника в целом аналогична предыдущим Римским критериям, за исключением четырех новых диагнозов, которые были добавлены в этой версии (гиперчувствительность к рефлюк-

су, синдром каннабиноидной гиперемезии, опиоидиндуцированный запор и синдром наркотической кишки/индуцированная опиоидом гиперальгезия). Другим важным изменением была частота проявления болевого синдрома. В IV пересмотре боли в животе должны присутствовать в среднем по меньшей мере 1 день в неделю в течение предшествующего месяца по сравнению с 3 днями в предыдущей классификации. Кроме этого, были изменены основные критерии СРК. Так, боль в животе должна быть «... связана с дефекацией ...» (IV пересмотр), а не «... уменьшается с дефекацией ...» (III пересмотр), чтобы выделить тот факт, что значительная часть пациентов с СРК фактически сообщает об усилении боли во время дефекации и/или ассоциированным с изменением частоты стула, и/или формы стула [12].

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии, при функциональных расстройствах кишечника могут развиваться такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, недержание стула, абдоминальная боль и многие другие [13]. Такое многообразие клинических проявлений и нередкая смена симптомов существенно снижают качество жизни пациентов с СРК, что приводит к возникновению сопутствующих психических отклонений и заболеваний. В исследовании качества жизни пациентов с СРК было показано, что по сравнению с пациентами, страдающими функциональной диспепсией, у пациентов с СРК чаще возникали депрессивные и соматизированные расстройства [14].

По данным американских исследователей, пациенты, страдающие СРК, демонстрировали снижение уровня качества жизни, связанного с потреблением ресурсов здравоохранения, – частые невыходы на работу, снижение продуктивности и общей активности. Это приводит к непрямым экономическим потерям за счет возросшей нагрузки на врачей и работодателей [15].

Исследования отечественных ученых также подтверждают необходимость исследования качества жизни пациентов с СРК и использования разнообразных клинических опросников. Отмечается высокая чувствительность специфического опросника GSRS (выраженность симптомов) и диагностическая значимость неспецифического опросника SF-36 у больных с СРК (социальное и эмоциональное функционирование, физический и психологический компоненты здоровья) [16].

Использование краткого опросника ВОЗ WHOQOL BREF для оценки качества жизни показало после лечения выраженное и статистически значимое улучшение качества жизни во всех четырех сферах (физической, психологической, социальной и в сфере окружающей среды) по истечении двух недель и месяца по сравнению с исходным состоянием [17, 18].

Диагноз СРК в большинстве случаев является диагнозом исключения; органическая патология обнаруживается примерно лишь в 20% случаев. Жалобы пациентов с СРК могут носить неспецифический характер, а наличие по меньшей мере одного «симптома тревоги» может быть проявлением и более серьезных заболеваний, требующих немедленной диагностики и лечения [19].

Диагностический процесс длителен и трудоемок и включает в себя эндоскопические, биохимические, серологические и генотипические исследования, а также пробную терапию в ряде случаев. Ввиду неспецифичной клинической картины, а также большого разнообразия внекишечных проявлений дифференциальный диагноз СРК необходимо проводить с непереносимостью лактозы, глютеновой энтеропатией, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), инфекциями и паразитарными инвазиями, синдромом избыточного бактериального роста, опухолями кишечника, дивертикулярной болезнью ки-

шечника, ишемическим колитом, хроническим панкреатитом, тиреотоксикозом и сахарным диабетом с автономной диабетической энтеропатией. Необходимо также исключить алиментарные и лекарственные причины возникновения СРК: нерациональное питание (употребление жирной пищи, алкоголя, кофе, продуктов и напитков, способствующих газообразованию из-за переедания), изменения привычного режима питания, прием лекарств (слабительных, антибиотиков, препаратов калия, железа, желчных кислот) [20].

Длительность диагностического процесса, поздняя диагностика и большой объем инструментального обследования создают большую нагрузку на ресурсы здравоохранения. Так, в США стоимость лечения СРК составляет около 13 000 долл. в год, из которых половина приходится на амбулаторную помощь и диагностические тесты (в основном, колоноскопия) [21].

Несмотря на существенные достижения в фундаментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях, механизмы возникновения функциональных кишечных расстройств не до конца изучены, и обновленные критерии СРК позволяют поставить диагноз только лишь клинически, методом исключения остальных заболеваний.

### Собственное наблюдение

**Пациент Г.**, 34 лет, полицейский, находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть (МСЧ) Министерства внутренних дел (МВД) России по Республике Татарстан» с августа по октябрь 2016 г. Поступил в клинику с жалобами на повышение температуры тела до 37,8°C, головные боли, периодические незначительные головокружения, жидкий стул до 7–10 раз в сут., похудание на 8 кг за 8 мес., на боли в правом подреберье колющего характера, общую слабость, снижение работоспособности и чувство сухости во рту.

**Анамнез**

Заболел 26 января 2016 г., дату начала заболевания четко дифференцирует, так как поднялась температура тела до 40°C.

С 27.01.16 по 02.02.16 находился на стационарном лечении в инфекционной больнице с диагнозом: грипп H1N1, среднетяжелая форма.

С 20.02.16 по 04.03.16 проходил стационарное лечение в госпитале МВД с диагнозом «хронический холецистопанкреатит, обострение. Стеатоз печени. Состояние после перенесенного гриппа H1N1. Длительный субфебрилитет. Гипертоническая болезнь I стадии, 3-й степени, риск 4, хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс II».

С 30.07.16 по 24.08.16 проходил стационарное лечение в МЦРБ с диагнозом «иерсиниоз. Локализованная форма? НЯК? Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия 3-й степени».

**Объективный осмотр**

Общее состояние ближе к удовлетворительному. Положение активное. Гиперстенического телосложения, индекс массы тела – 36 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы физиологической окраски. Отеков нет (отмечает периодические отеки пальцев рук). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Зев чистый. Грудная клетка правильной формы, безболезненная, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в мин., сердечные тоны ритмичные, приглушены. Артериальное давление (АД) – 150/90 мм рт.ст., пульс – 64 уд./мин. Язык обложен белым налетом. Живот округлый, увеличен за счет жирового слоя, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень на 3 см ниже края реберной дуги. Размеры по Курлову – 10–9–8 см. Стул жидкий до 7–10 раз в день. Диурез без особенностей.

В день поступления пациент был консультирован гастроэнтерологом с назначением стола №5, консультирован неврологом, была проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов брюшной полости с контрастиро-

ванием, анализы крови на антитела паразитов, лямблий, анализ кала на яйца глист 3 раза в нед., назначен прием метрогила 100 мл 3 раза в день внутривенно капельно после проведения всех анализов. Больной был консультирован хирургом. Заключение: острой хирургической патологии не выявлено. Больной был консультирован профессором (терапевт). Диагноз: «длительный субфебрилитет неясной этиологии».

30.08.16 (5-е сут. госпитализации) по результатам консилиума (в составе заместителя главного врача по медицинской части, зав. терапевтическим отделением, зав. хирургическим отделением, зав. кардиологическим отделением, лечащего врача) был выставлен диагноз «синдром лихорадки неясного генеза. Стеатогепатит? Ожирение 2-й степени. Гипертоническая болезнь I стадии, 1-й степени, риск 2».

На 6-е сут. госпитализации была проведена консультация инфекциониста: данных об инфекционной патологии на момент осмотра нет. Рекомендовано: сдать анализ крови на прокальцитонин, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, на цитомегаловирусную инфекцию, провести консультацию онколога, консультацию гастроэнтеролога.

05.09.16 (11-е сут. госпитализации) пациент был консультирован фтизиатром (внелегочный осмотр). Диаскинтест был отрицательным, проба Манту – 12 мм. Был выставлен диагноз «реактивная лимфоаденопатия внутрибрюшных лимфоузлов. Синдром раздраженного кишечника». Рекомендовано бактериологическое исследование кала на микобактерии туберкулеза, к лечению добавить метронидазол 7 дней, консультация онколога после результатов биопсии, РКТ с контрастом в динамике через 3 мес.

05.09.16 – консультация уролога, жалоб нет. В лечении у уролога не нуждается.

05.09.16 – консультация эндокринолога, диагноз: «метаболический синдром. Ожирение 2-й степени, нарушение гликемии натощак. Фокальные изменения в щи-

товидной железе. Эутиреоз (клинически)». Рекомендована диета, стол №9, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы через 12 мес., кровь на ТТГ, Т4 св., АТ к ТПО в плановом порядке, кровь на HbA<sub>1c</sub> 1 раз в 3 мес., контроль веса, контроль АД.

06.09.16 (12-е сут. госпитализации) пациент был консультирован неврологом. Было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (прицельно гипофиз), рентгенологическое исследование черепа в двух проекциях (прицельно турецкое седло), МРТ грудного отдела позвоночника.

07.09.16 (13-е сут. госпитализации) консультация профессора (нефролог). Диагноз: «вероятно постинфекционный (H1N1 в январе) субфебрилитет. Мезаденит. СРК? ГЭРБ. Катаральный эзофагит. Гастроудоденит в стадии неполной ремиссии. Полипоз толстого кишечника. Гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени, риск 2. ГЛЖ. Метаболический синдром. Ожирение 1-й степени. Фокальные изменения в щитовидной железе». Рекомендовано исследование протеинограммы, копрограммы (повторно через день).

08.09.16 (14-е сут. госпитализации) консультация профессора (хирурга). Для исключения первичного склерозирующего холангита рекомендована МРТ, холангиография.

08.09.16 консультация онколога. Диагноз «Susp. Лимфома?». Рекомендована консультация гематолога.

09.09.16 (15-е сут. госпитализации) консультация лимфолога. Заключение: наблюдение при подозрении на злокачественную опухоль. Рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

19.09.16 (25-е сут. госпитализации) консультация врача-нарколога/психиатра. Заключение: астеническое состояние, обусловленное соматическим заболеванием.

20.09.16 (26-е сут. госпитализации) повторная консультация профессора (хирурга). Заключение:



«первично-склерозирующий холангит». Консультация и лечение у гастроэнтеролога.

23.09.16 (29-е сут. госпитализации) консультация профессора (гастроэнтеролога). Заключение: «гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, достигнута 2-я степень, риск 3. ХСН 0-1. Ожирение 2-й степени. Антибиотикоассоциированная диарея, гепатоз печени за счет ожирения». Рекомендовано отменить и не давать в ближайшее время антибиотики, принимать пребиотики и пробиотики для восстановления микрофлоры, строгое соблюдение режима питания, увеличить салаты из сырых овощей на завтрак и обед, ужин не обильный, снизить массу тела на 300-5600 г в мес., не рекомендуется работать в ночную смену из-за высокого АД.

### Результаты исследований (25.08.2016-19.10.2016)

Микрореакция преципитации от 28.08.16 не выявила антитела к возбудителю сифилиса, антитела к ВИЧ, маркеры гепатитов В и С от 31.09.16 были отрицательными. Анализы крови на возбудители малярии, тифы, паратифы, брюшнотифозное носительство были отрицательными. Бактериологическое исследование крови бактерий не выявило.

На протяжении госпитализации общий анализ крови оценивался пятикратно, результаты анализа не выявили клинически значимых отклонений. В показателях биохимического анализа крови также не было зафиксировано отклонений в показателях билирубина (прямого и непрямого), общего белка, глюкозы крови, АЛТ, АСТ, мочевины, остаточного азота, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, альбумина не было. Показатели С-реактивного белка и ревматоидного фактора выявлены не были. Отмечался повышенный уровень холестерина до 7,3 ммоль/л, липопротеины высокой, низкой и очень низкой

плотности не были увеличены. Коагулограмма (фибриноген, фибриноген В, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, протромбин) была без отклонений. В общем анализе мочи (оценивался пятикратно) отклонений не было, за исключением однократного обнаружения белка (0,71 г/л).

Копрограмма оценивалась 8 раз на протяжении всей госпитализации. Реакция на скрытую кровь была отрицательная во всех образцах, яйца глист не были обнаружены. Цвет стула варьировался от бело-желтого, до коричневого, стул был различной степени оформленности – от кашицеобразного до оформленного. В стуле обнаруживались остатки переваренной растительной клетчатки ++, детрит +, мышечные волокна с исчерченностью ++, без исчерченности ++, эпителий 1-4 в поле зрения, лейкоциты 0-2 в поле зрения. Бактериологическое исследование стула выявило Gr- условно-патогенную энтеробактерию *Morganella morganii* 10<sup>5</sup>, чувствительную к цефтазидиму, цефотаксиму, гентамицину, левомицетину, имипенему и устойчивую к амоксиклаву и ампициллину. Иммуноферментный анализ был отрицательный на гельминты (описторхоз, токсакароз, эхинококкоз) и простейшие (лямблии).

Электрокардиографическое исследование клинически значимых изменений не выявило, синусовый ритм с ЧСС – 75 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца. Эхокардиоскопия обнаружила умеренную концентрическую гипертрофию левого желудочка, пролапс передней створки митрального клапана I степени (2,8 мм) с незначительной регургитацией.

Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости (ОБП) с контрастированием выявила признаки добавочной доли с селезенки, долихосигмы и единичные увеличенные мезентериальные лимфоузлы размерами до 9-11 мм.

Магнитно-резонансная томография в холангио-режиме не обнаружила достоверных данных об органической патологии органов брюшной полости.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников обнаружило признаки увеличения размеров печени, гепатоза, полипа желчного пузыря, стеатоза поджелудочной железы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило признаки узла левой доли щитовидной железы. Ультразвуковое исследование органов малого таза и простаты выявило признаки хронического простатита. Фиброгастроудоденоскопическое исследование выявило признаки катарального эзофагита, гастродуоденита.

Пациенту было однократно проведено дуоденальное зондирование.

Порция желчи «А»: цвет соломенно-желтый, объем 20 мл, желчь мутная, кристаллы билирубината кальция +, кристаллы холестерина не обнаружены, эпителий 0-1, лейкоциты 0-1-2, эритроциты 1-2 в поле зрения, паразиты не обнаружены.

Порция желчи «В» выделялась 20 мин. в объеме 20 мл, соломенно-желтого цвета, мутная, кристаллы билирубината кальция ++, кристаллы холестерина не обнаружены, эпителий 2-3, лейкоциты 0-1-2, эритроциты 1-2 в поле зрения, паразиты не обнаружены.

Порция желчи «С»: в объеме 20 мл, соломенно-желтого цвета, мутная, кристаллы билирубината кальция ++, кристаллы холестерина не обнаружены, эпителий 1-2, лейкоциты 0-1, эритроциты 0-1-2 в поле зрения, паразиты не обнаружены.

Колоноскопическое исследование выявило неоплазию кишечника. Был исследован биоптат из нисходящей кишки, из сигмовидной кишки. По данным гистологического исследования биоптат представляет собой железистый полип.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки не

выявило очаговых и инфильтративных теней. Усилен легочной рисунок в прикорневых отделах. Корни тяжистые, структурные. Синусы свободные. Сердце и аорта без особенностей.

Рентгенографическое исследование пассажа по желудочно-кишечному тракту контрастного вещества, принятого через рот (проба Шварца), выявило гиперэвакуаторную дисмоторику тонкого и толстого кишечника. Спастический колит? Дивертикулы толстой кишки. Грубой органической патологии не выявлено.

Рентгенологическое исследование черепа показало, что форма и размеры черепа обычные. Рисунок сосудистых борозд без особенностей. Костно-деструктивных изменений нет. Турецкое седло без особенностей. Пневматизация придаточных пазух носа не снижена. Отмечено искривление перегородки носа.

Позитронная эмиссионная томография признаков метаболически активного патологического процесса не выявила.

Электроэнцефалографическое исследование не выявило очага патологической медленной и эпилептической активности. Эхоэнцефалографическое исследование выявило умеренные признаки интракраниальной гипертензии.

### Лечение

Линекс, метрогил, фосфоглив, холудексан, амитриптилин, лизиноприл, амлодипин, цефтазидим, верошпирон, нолипрел А, хилак форте.

Несмотря на проведенное обширное обследование с применением всех возможных инструментальных и лабораторных методов исследования окончательной ясности в диагнозе и дальнейшей тактики лечения не было.

Пациент выписан с открытым больничным листком для дальнейшего этапа диагностики в Главном клиническом госпитале МВД России.

Диагноз при направлении в ГКГ МВД РФ: «антибиотикоассоциированная диарея. Длительный суб-

фебрилитет. ГЭРБ. Катаральный эзофагит. Гастродуоденит в стадии неполной ремиссии. Полипоз толстого кишечника (полипэктомия с нисходящего отдела толстого кишечника). Долихосигма. Гипертоническая болезнь II стадии, 1-й степени, риск 2. Гипертрофия левого желудочка. Дислипидемия. Метаболический синдром. Ожирение 2-й степени. Нарушение гликемии натощак. Фокальные изменения в щитовидной железе. Эутиреоз (клинически). Реактивная лимфаденопатия внутрибрюшных лимфоузлов. Астеническое состояние, обусловленное соматическим заболеванием.

В гастроэнтерологическом отделении Главного клинического госпиталя МВД России пациент находился с 01.11.16 по 01.12.16. Общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови) патологических изменений не выявили.

Пациент был консультирован аллергологом, дерматологом, эндокринологом, неврологом, отоларингологом, офтальмологом, стоматологом, хирургом.

Пациенту была проведена ирригоскопия, была обнаружена экзопитная опухоль – полип, размером около 5 мм. Колоноскопия не была проведена полноценно: в первый раз из-за выраженного болевого синдрома, второй раз – из-за недостаточной подготовки пациента.

Гистологическое исследование биоптатов чрескожной трепанопункции печени выявило умеренно выраженный активный гепатит с формированием фиброза.

Пациенту был выставлен окончательный клинический диагноз: «синдром раздраженной кишки», сопутствующий диагноз: «стеатоз поджелудочной железы. Жировая болезнь печени: стеатогепатит минимальной лабораторной активности. Нарушение гликемии натощак. Экзогенно-конституциональное ожирение 3-й степени. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 3-й степени, риск ССО 3. Гастроэзофагеальная

рефлюксная болезнь, неэрозивная форма. Полипы желчного пузыря. Образование восходящего отдела кишечника? Вертеброгенная тораколумбалгия, умеренный болевой синдром».

Проведено лечение: режим 2, диета НКД/9, валсартан, индапамид, амлодипин, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин, мезим, эглонил, но-шпа, метформин, бисопролол, омепразол, алмагель, смекта.

### Выводы

Несмотря на успехи в понимании фундаментальных основ патофизиологии синдрома раздраженной кишки и непрерывной работе экспертного совета Римского консенсуса диагностика СРК ввиду разнообразной клинической картины кишечных и внекишечных проявлений представляет собой трудную задачу. В приведенном клиническом примере диагноз был выставлен только спустя длительный период времени, после неоднократных консультаций врачей разных специальностей, множественных диагностических тестов, путем исключения более серьезных заболеваний. Таким образом, несмотря на большую распространенность синдрома раздраженного кишечника среди всех функциональных расстройств, диагностика его сопряжена с большими затратами ресурсов здравоохранения и требует дальнейшего изучения проблемы в целях совершенствования диагностики, лечения и профилактики.

### Прозрачность исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

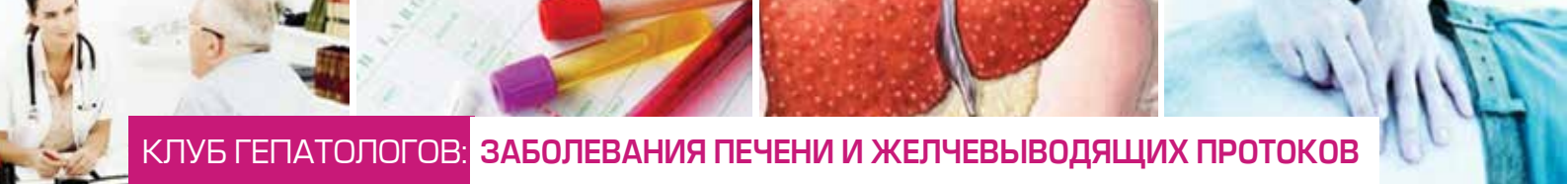
### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование. ■

## Список литературы

1. Irritable bowel syndrome / P. Enck, Q. Aziz, G. Barbara [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2016. – Vol. 24, №2. – P. 16014.
2. Functional bowel disorders / G.F. Longstreth, W.G. Thompson, W.D. Chey [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1480–1491.
3. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника / А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, А.С. Прянишникова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – №7. – С. 36–41.
4. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии / Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко [и др.] // Consilium medicum. – 2011. – №1. – С. 69–73.
5. Погромов А.П. Распространенность синдрома раздраженного кишечника / А.П. Погромов, М.Г. Мнацаканян, О.В. Тащян // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, №11. – С. 869–874.
6. Henstrom M. Genetics of irritable bowel syndrome / M. Henstrom, M. D'Amato // Molecular and Cellular Pediatrics. – 2016. – Vol. 3. – P. 7–12.
7. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? / M. El-Salhy, D. Gundersen, O.H. Gilja [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, №2. – P. 384–400.
8. Tryptase potentiates enteric nerve activation by histamine and serotonin: Relevance for the effects of mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients / D. Ostertag, A. Annahazi, D. Krueger [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2017. – Vol. 3. – P. 13070.
9. Sidhu M. The gut microbiome / M Sidhu, D. van der Poorten // Aust. Fam. Physician. – 2017. – Vol. 46, №4. – P. 206–211.
10. Drossman D.A. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction / D.A. Drossman, W.L. Hasler // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, №6. – P. 1257–1261.
11. Schmulson M.J. What Is New in Rome IV / M.J. Schmulson, D.A. Drossman // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2017. – Vol. 30, №2. – P. 151–163.
12. Simren M. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice / M. Simren, O.S. Palsson, W.E. Whitehead // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2017. – Vol. 19. – P. 15–26.
13. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, №1. – С. 50–61.
14. Comparison of psychiatric morbidity in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia / S.K. Padhy, S. Mishra, S. Sarkar [et al.] // Ind. Psychiatry J. – 2016. – Vol. 25, №1. – P. 29–34.
15. Buono J.L. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea / J.L. Buono, R.T. Carson, N.M. Flores // Health Qual. Life Outcomes. – 2017. – Vol. 15, №1. – P. 35–42.
16. Шкляев А.Е. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника / А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 30, №4. – С. 53–57.
17. Спиридонов А.В. Синдром раздраженного кишечника в практике врача-гастроэнтеролога: от механизмов возникновения до эффективной терапии / А.В. Спиридонов, Л.Р. Абсалямова, И.А. Гималетдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, №6. – С. 79–84.
18. Спиридонов А.В. Применение краткого опросника ВОЗ WHOQOL-BREF для оценки качества жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника / А.В. Спиридонов, Л.Р. Абсалямова, И.А. Гималетдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, №6. – С. 76–81.
19. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы / В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, №1. – С. 4–16.
20. Шульпекова Ю.О. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии / Ю.О. Шульпекова, Е.К. Баранская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2009. – Т. 6. – С. 39–48.
21. Economic Burden of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Retrospective Analysis of a U.S. Commercially Insured Population / J.L. Buono, K. Mathur, A. Averitt [et al.] // J. Manag. Care. Spec. Pharm. – 2017. – Vol. 23, №4. – P. 453–460.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник современной клинической медицины», Т. 10, выпуск 4, 2017 г., стр. 113–120.



## Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома»

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, А.В. Охлобыстин<sup>1</sup>, Д.С. Бордин<sup>2</sup>, Э.Я. Селезнева<sup>2</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>3</sup>, Е.В. Быстровская<sup>2</sup>, О.С. Васнев<sup>2</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>4</sup>, Г.Х. Мусаев, Ю.О. Шульпекова<sup>1</sup>, Международный комитет экспертов

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, г. Новосибирск, Российская Федерация

### Комитет экспертов по проблеме постхолецистэктомического синдрома

**Абдулхаков Сайяр Рустамович**, г. Казань, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики ГОУ ВПО КФУ

**Алексеева Ольга Поликарповна**, г. Нижний Новгород, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры внутренних болезней ВМИ ФСБ, главный гастроэнтеролог ПФО

**Бакулин Игорь Геннадиевич**, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Бакулина Наталья Валерьевна**, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Воложанина Людмила Георгиевна**, г. Пермь, кандидат медицинских наук, секретарь гастроэнтерологического общества **Горгун Юлия Викторовна**, г. Минск, доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БМАПО, главный гастроэнтеролог Республики Беларусь

**Гриневич Владимир Борисович**, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии ВМедА им. С.М. Кирова

**Колесова Татьяна Александровна**, г. Самара, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии СОКБ им. В.Д. Середавина, главный гастроэнтеролог Самарской области

**Язенок Надежда Сергеевна**, г. Самара, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, главный гастроэнтеролог г. Самары

**Корочанская Наталья Всеволодовна**, г. Краснодар, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии №1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС КГМУ, главный гастроэнтеролог Краснодарского края

**Маденова Салтанат Сабитовна**, г. Алматы, научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

**Прокопенко Юрий Николаевич**, г. Астана, вице-президент ассоциации «International HepatoTransplantGroup», гепатолог/гастроэнтеролог Республиканского координационного центра гепатологии и гастроэнтерологии КФ «УМС», научный сотрудник кафедры гастроэнтерологии АО «Медицинский университет Астана»

**Сарсенбаева Айман Силкановна**, г. Челябинск, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Ткачев Александр Васильевич**, г. Ростов-на-Дону, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебно-профилактического факультета РостГМУ, главный гастроэнтеролог Ростовской области

**Охлобыстин Алексей Викторович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»



V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, A.V. Okhlobystin<sup>1</sup>, D.S. Bordin<sup>2</sup>, E.Ya. Seleznyova<sup>2</sup>, Yu.A. Kucheryavy<sup>3</sup>, Ye.V. Bystrovskaya<sup>2</sup>, O.C. Vasnev<sup>2</sup>, M.F. Osipenko<sup>4</sup>, G.H. Musayev<sup>5</sup>, Yu.O. Shulpekova<sup>1</sup>, International expert committee

<sup>1</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> State government-financed healthcare institution of the Moscow Health Department «Loginov Moscow Clinical Scientific Center», Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Chair of surgery # 1, faculty course Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

## **Postcholecystectomy syndrome: the modern approach: resolution of Advisory council**

### **Postcholecystectomy syndrome expert committee**

**Abdulkhakov Sayar R.**, MD, lecturer, chair of the general medical practice, Federal state educational government-financed institution of higher education «Kazan State Medical University», Kazan, the Russian Federation

**Alekseyeva Olga P.**, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases, Federal State government financed institution of higher education «Institute of Federal Security Service», chief gastroenterologist of Volga federal district, Nizhny Novgorod

**Bakulin Igor G.**, MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and dietology, Mechnikov North-Western State Medical university, St. Petersburg, Russian Federation

**Bakulina Natalya V.**, MD, PhD, professor, chair of internal diseases and clinical pharmacology, Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Vologzhanina Lyudmila G.**, MD, secretary of gastroenterological society, Perm

**Gorgun Yulia V.**, MD, PhD, professor of chair of gastroenterology and nutrition of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, chief gastroenterologist of Belarus republic, Minsk

**Grinevich Vladimir B.**, MD, PhD, professor, colonel of medical corps, head of the chair of internal diseases #2, Kirov military medical academy, St. Petersburg

**Kolesova Tatyana A.**, MD, head of gastroenterology department, Sereadin Samara regional clinical hospital, chief gastroenterologist of the Samara region, Samara

**Yazenok Nadezhda S.**, MD, physician of superior expert category, chief gastroenterologist of Samara city, Samara

**Korochanskaya Natalya V.**, MD, PhD, professor, Chair of surgery No.1 with the course of abdominal surgery and gastroenterology, Faculty of continuing medical and postgraduate education, Kuban state medical University, chief gastroenterologist of Krasnodar Kray, Krasnodar

**Madenova Saltanat S.**, research associate, department of gastroenterology and hepatology, «Research Institute of cardiology and internal diseases», Almaty

**Prokopenko Yuri N.**, vice-president of International HepatoTransplantGroup association, hepatologist and gastroenterologist of the Republican coordination center of hepatology and gastroenterology «UMC», research associate of the chair of gastroenterology, Astana Medical University, Astana

**Sarsenbayeva Ayman S.**, MD, PhD, professor, chair of internal diseases, Institute of continuing professional education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk

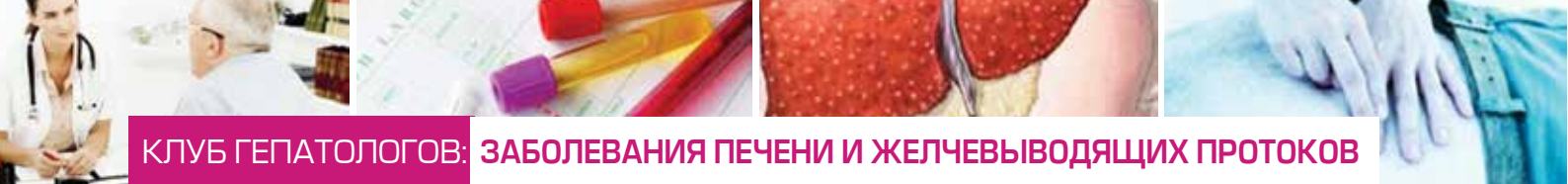
**Tkachev Alexander V.**, MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical and prophylactic faculty, Rostov state medical university, chief gastroenterologist of the Rostov region, Rostov-on-Don

**Okhlobystin Alexey V.**, MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

**Цель публикации.** Представить материалы Экспертного совета, который состоялся 25 августа 2017 г. в Праге (Чехия) при поддержке компании «Adamed Group».

**Основные положения.** В ходе работы Экспертного совета был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с *постхолецистэктомическим синдромом* (ПХЭС).

*Желчнокаменную болезнь* (ЖКБ) выявляют у 10–25% населения различного возраста, в настоящее время отмечается четкая тенденция к расширению возрастного диапазона в сторону «омоложения». Количество больных с ЖКБ каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое. Основным методом хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, остается холецистэктомия. В последние два десятилетия повсеместное распространение и статус «стандарта» хирургического лечения получила лапароскопическая холецистэктомия. В то же время при бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться тактики наблюдения за пациентом без активного лечения. Билиарный сладж и микролитиаз, в том числе не диагностированный при рутинном обследовании, могут быть одними из важных факторов развития ПХЭС. Медикаментозная коррекция расстройств функции сфинктера Одди на фоне ЖКБ/ПХЭС должна включать соблюдение диеты, прием селективных спазмолитиков, пищеварительных ферментов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты.



## КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОВОК

**Выводы.** После холецистэктомии показано динамическое наблюдение за пациентами, при появлении/усилении клинической симптоматики – комплексное обследование для исключения хирургического генеза ПХЭС и сопутствующих заболеваний. Лечение должно включать курсовую терапию селективными спазмолитическими препаратами, по показаниям – назначение препаратов желчных кислот, в отдельных случаях – применение методов эндоскопической хирургии.

**Ключевые слова:** *постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь, селективные спазмолитики, препараты желчных кислот, эндоскопическая хирургия.*

**Aim of publication.** To present proceedings of Advisory council on postcholecystectomy syndrome (August 25, 2017; Prague, Czech Republic) with support of the Adamed Group company.

**Summary.** The Advisory council proposed algorithm for investigation and management of patients with postcholecystectomy syndrome (PCS).

Gallstone disease (GSD) is diagnosed in 10–25% of the population of various age, with obvious trend to involvement of the younger patient categories in the last decades. The total number of GSD patients increases every decade no less than twice. Cholecystectomy remains the basic method of surgical treatment of symptomatic GSD. Nowadays laparoscopic cholecystectomy became universally popular and earned the status of the «gold standard» of surgical treatment. At the same time at asymptomatic GSD the watchful waiting approach avoiding active treatment is considered to be the most expedient. Biliary sludge and microlithiasis including cases undiagnosed at routine investigation can be one of important factors for development of the PCS. Pharmacological treatment of sphincter of Oddi dysfunction that develop at GSD/PCS include following of dietary recommendations, intake of selective spasmolytics, digestive enzymes and ursodeoxycholic acid.

**Conclusions.** Follow-up program for the patient of the cholecystectomy should include regular assessment of clinical symptoms for duly diagnostics of acute and/or severe complications and associated diseases, that may require surgical treatment. Treatment has to include regular courses of selective antispasmodics, the presence of indications – prescription of bile acid supplements, when required – methods of endoscopic surgery.

**Keywords:** *postcholecystectomy syndrome, gallstone disease, selective antispasmodic medications, bile acid supplements, endoscopic surgery.*

*Желчнокаменная болезнь* (ЖКБ) – одно из распространенных заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что количество больных с ЖКБ каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое. В целом в Европе и других регионах мира ЖКБ выявляют у 10–40% населения различного возраста, в настоящее время наблюдается четкая тенденция к расширению возрастного диапазона в сторону «омоложения». В нашей стране частота выявления этого заболевания колеблется от 5 до 20%. Камни в *желчном пузыре* (ЖП) выявляют в среднем у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины.

По данным Всемирного союза хирургов, ежегодно в мире выполняют более 1,5 млн. *холецистэктомий* (ХЭ). Чаще всего операцию производят с использованием лапароскопического доступа (82–91% случаев), реже – из «мини»-доступа (13–15%) и традиционным способом (5–10%), эндоскопические методы, чаще в сочетании с другими, применяют в 8–10% случаев. По наблюдению отечественных авторов, из более чем 4000 больных 15–18% после своевременно выполненной типичной ХЭ вернулись к оперировавшему их хирургу в связи с воз-

никновением симптомов, схожих с наблюдавшимися до операции, а у значительной части пациентов после операции появляются новые симптомы. До настоящего времени сохраняется необходимость в установлении факторов риска развития *постхолецистэктомического синдрома* (ПХЭС), разработке мер его профилактики, создании клинической классификации, определении объективных критериев для дифференцированного выбора подхода к диагностике функциональной и органической патологии билиарного тракта при ПХЭС [1].

**Проф. Д.С. Бордин.** Печень – центральный орган химического гомеостаза, выполняющий в организме множество ключевых функций: обеспечение обмена белков, углеводов, липидов, ферментов, гормонов, витаминов; регуляцию водного обмена; пигментный обмен – образование и обмен билирубина; детоксикацию. Внешнесекреторная функция печени заключается в образовании и выделении желчи, благодаря которой происходят эмульгирование жира и расщепление сложных липидов, активация панкреатической липазы, эффективный гидролиз и всасывание продуктов переваривания жиров, растворение в воде и всасывание

жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Желчь активизирует перистальтику кишечника, с желчью происходит экскреция продуктов распада гемоглобина и других порфиринов, производных холестерина, продуктов обмена половых гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников, солей тяжелых металлов, токсинов, лекарств и др. Суточный объем секреции желчи 800–1200 мл. При голодании желчь концентрируется до 5 раз благодаря адсорбции воды. рН желчи в норме составляет 7,6–8,6 (изотонический–щелочной).

Важнейшим стабилизатором коллоидного состояния желчи являются *желчные кислоты* (ЖК), которые синтезируются в печени из холестерина: их биосинтез является одним из важнейших путей выведения холестерина (до 80% его общего пула). Печень синтезирует первичные ЖК: *холевую* и *хенодезоксихолевую*. Под влиянием бактерий в тонкой кишке они трансформируются во вторичные ЖК: *дезоксихолевую*, *литохолевую* и *урсодезоксихолевую* (УДХК). Когда ЖК попадают в *двенадцатиперстную кишку* (ДПК), они смешиваются с перевариваемыми липидами и жирорастворимыми витаминами, образуя при этом мицеллы, увеличивая площадь поверхности для



гидролиза и обеспечивая их абсорбцию. Фосфолипиды и моноглицериды уменьшают поверхностное натяжение, тем самым стабилизируя мицеллы в просвете кишечника.

Общее количество ЖК в организме здорового человека составляет 1,8–3,0 г. После попадания в кишечник 90–95% ЖК подвергается обратному всасыванию (преимущественно в подвздошной кишке) [2]. *De novo* синтезируется 300–600 мг «первичных» ЖК в сутки (что соответствует их потерям с калом и мочой). Повышенные потери ЖК могут компенсироваться усиленным синтезом в гепатоците, но не более 5 г в сутки.

ЖК стимулируют синтез в печени фосфолипидов и их секрецию в желчь, они эмульгируют липиды, активируют панкреатическую липазу, поэтому необходимы для переваривания жиров. ЖК стимулируют моторику кишечника, повышают секрецию натрия и воды в толстой кишке, что может вызывать диарею.

Эпителий желчных протоков под действием секретина секретинует в желчь бикарбонаты и воду, поэтому окончательная желчь имеет щелочную реакцию, изоосмолярна плазме крови и способна нейтрализовать кислый химус желудка.

К образованию холестериновых камней могут приводить следующие факторы: перенасыщении желчи холестерином, осаждение холестерина и формирование ядра кристаллизации, нарушение основных функций ЖП (сокращение, всасывание, секреция) и энтерогепатической циркуляции ЖК. Начальная стадия формирования холестериновых камней – *билиарный сладж* (БС): так принято называть неоднородность желчи, выявляемую при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ). БС может быть причиной «необъяснимых» болей в правом подреберье у 83% больных [3].

Пероральная литолитическая терапия препаратами УДХК наиболее эффективна на начальной стадии ЖКБ (БС). Одестон (гимекромон) не только оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди, но и дает холеретический эффект, что

позволяет рассматривать его в качестве препарата для лечения ЖКБ и ПХЭС [4].

**Проф. Е.В. Быстровская.** В последние два десятилетия повсеместное распространение и статус «золотого стандарта» хирургического лечения ЖКБ получила лапароскопическая ХЭ. Важным критерием эффективности новых медицинских технологий является качество жизни больных в отдаленный период после хирургического лечения.

С целью разработки клинической классификации ПХЭС и алгоритма обследования пациентов, перенесших ХЭ, проанализированы результаты обследований 1550 больных, прошедших курс лечения по поводу ПХЭС в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии в период с 2004 по 2008 г. За основу взято определение ПХЭС, утвержденное V Съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2005 г.).

На основании анализа жалоб 1550 больных с ПХЭС установлены пять его клинических вариантов: билиарно-диспепсический, болевой, желтушный, бессимптомный и вариант Шарко.

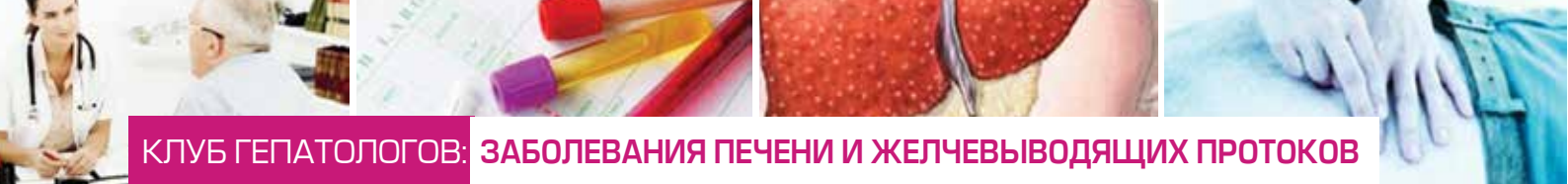
Среди больных с ПХЭС преобладают пациенты с билиарно-диспепсическим (45,9%) и болевым (43,7%) вариантами. Согласно результатам лабораторно-инструментальных исследований, в обследованной группе у  $\frac{3}{4}$  больных диагностированы различные нарушения функций билиарной системы. У  $\frac{1}{4}$  пациентов причиной неудовлетворительного результата хирургического лечения ЖКБ стало наличие органического препятствия оттоку желчи, которое не было выявлено на этапе хирургического лечения или сформировалось после операции.

Из органической патологии билиарного тракта наиболее частой причиной нарушения оттока желчи (у 11,4% больных) является стеноз дистального отдела *общего желчного протока* (ОЖП), который у 4,8% больных выявлен как изолированная патология, а у 6,6% – в сочетании со стучками замазкообразной желчи в просвете протока. У 10,1%

от общего числа больных с ПХЭС диагностирован холедохолитиаз. Стучки замазкообразной желчи при отсутствии стеноза дистального отдела ОЖП стали механическим препятствием оттоку желчи у 3,4% больных. У 0,3% больных выявлены конкременты в избыточной культуре пузырного протока, у 0,1% – инородное тело ОЖП.

Решение о необходимости выполнения *эндоскопического ультразвукового исследования* (эндоУЗИ) и ЭРХПГ у больных с ПХЭС принимают на этапе клинического обследования только при желтушном варианте ПХЭС и варианте Шарко [5]. В обязательном порядке эндоУЗИ проводят при наличии органической патологии билиарного тракта, диагностированной на основании результатов трансабдоминального УЗИ, с целью подтверждения диагноза и получения дополнительной информации, необходимой при проведении транспапиллярных вмешательств. Абсолютным показанием к проведению эндоУЗИ является расширение внутривенных желчных протоков. В случае выявления утолщенных стенок ОЖП при трансабдоминальном УЗИ проведение эндоУЗИ показано для выявления причин развития холангита, а также для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

При исследовании операционного материала 306 больных с ЖКБ установлено, что 74,8% из них были оперированы по поводу холестеринового холелитиаза, 21,2% – по поводу ПХ, 3,9% – в связи с наличием полипозно-сетчатой формы холестероза ЖП. В отдаленные сроки после ХЭ у пациентов с ПХ в анамнезе достоверно чаще (у 87,7%) отмечали благоприятный клинический исход хирургического лечения ЖКБ. При холестериновом холелитиазе благоприятный исход наблюдался лишь в 40,2% случаев. Наиболее неблагоприятен клинический прогноз у больных, оперированных по поводу полипозно-сетчатой формы холестероза ЖП: в течение 5 лет наблюдения все больные нуждались в проведении медикаментозной коррекции.



При изучении влияния ХЭ на секрецию гастроинтестинальных гормонов установлено, что средние значения концентрации *холецистокинина* (ХЦК) в группе больных с ЖКБ не отличались от показателей здоровых добровольцев. Установлены достоверные различия между средними показателями концентрации ХЦК в группе больных с ЖКБ и перенесших ХЭ, у которых среднее значение концентрации ХЦК было достоверно выше, чем у больных с ЖКБ и в контрольной группе. У больных, оперированных по поводу ЖКБ, отмечена только тенденция к повышению средних значений уровня секретина.

Уровень ХЦК у больных в течение 1-го года после ХЭ сопоставим с таковым у больных с ЖКБ с сохраненной *сократительной функцией ЖП* (СФЖП) и составляет 0,5–1,0 нг/мл. Через 1 год в результате адаптационно-компенсаторных механизмов происходит повышение концентрации ХЦК до 1,1–2,0 нг/мл, что обеспечивает работу сфинктерного аппарата билиарного тракта в режиме адекватного оттока желчи. Клинически это проявляется в виде благоприятного исхода ХЭ или билиарно-диспепсического варианта ПХЭС. Аналогичный уровень концентрации ХЦК (<50%) отмечен у больных с ЖКБ с сохраненной СФЖП.

В том случае, если отток желчи нарушается в результате спазма сфинктера Одди, происходит дальнейшее увеличение уровня ХЦК до 2,0–2,5 нг/мл (этап субкомпенсации), благодаря чему сохраняется поступление желчи в ДПК. У таких больных выявляют транзиторное повышение уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и расширение ОЖП, которые устраняются на фоне медикаментозного лечения. На этапе декомпенсации гуморальной регуляции при формировании стеноза дистального отдела ОЖП концентрация ХЦК в сыворотке крови снижается и соответствует таковой при холецистолитиазе.

**Проф. Э.Я. Селезнева.** Тактика ведения больных с ЖКБ должна быть дифференцирована в зависимости от стадии заболевания.

Больным с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц при отсутствии клинической симптоматики необходимо назначить диетотерапию (дробное питание, ограничение употребления легкоусвояемых углеводов и холестеринсодержащих продуктов) и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 мес. [6]. При сохранении БС к диетотерапии необходимо добавить медикаментозное лечение.

Базисным препаратом при всех формах БС является УДХК, которую назначают в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь, ежемесячно проводят контрольные УЗИ [7]. В среднем общая продолжительность лечения обычно не превышает 3 мес. При БС, протекающем на фоне гипотонии ЖП и/или гипертонуса сфинктера Одди, к УДХК целесообразно добавить гимекромон (Одестон) по 200 мг 3 раза в сутки.

При сравнительной оценке эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромон у больных с БС на фоне проводимой терапии более выраженное уменьшение боли в правом подреберье отмечено у пациентов, получавших комбинированную терапию (УДХК+гимекромон), что обусловлено спазмолитическим эффектом гимекромона. В биохимическом анализе крови до и после лечения изменений в обеих группах не выявлено, что указывает на безопасность проводимой терапии. Не установлено также достоверного изменения СФЖП в группах, что свидетельствует об отсутствии влияния на нее гимекромона и безопасности его применения при лечении пациентов с ЖКБ. Уменьшение гетерогенности содержимого ЖП в 1-й группе (УДХК) наблюдалось у 81% больных, во 2-й (УДХК + гимекромон) – у 95%.

*Тактика введения больных на стадии холецистолитиаза.* Из общей популяции больных с ЖКБ литолитическая терапия эффективна у 20–30%. Для пероральной литолитической терапии применяют препараты ЖК.

Показания к проведению литолитической терапии включают клинические критерии: отсутствие желчных колик или редкие приступы; отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков; несогласие больного на выполнение ХЭ с целью стабилизации процесса камнеобразования. УЗ-признаки эффективности литолитической терапии: размер одиночного конкремента не более 1 см; гомогенная, слабоэхогенная структура камня; округлая или овальная форма конкремента; поверхность конкремента, близкая к ровной или в виде тутовой ягоды; слабая акустическая тень позади конкремента; диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента; медленное перемещение конкремента при изменении положения тела; множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее ¼ объема ЖП натощак; коэффициент опорожнения ЖП не менее 30–50%.

Противопоказаниями к проведению литолитической терапии являются: наличие пигментных камней; холестериновые камни с высоким содержанием солей кальция; камни диаметром более 10 мм; камни, заполняющие более ¼ объема ЖП; сниженная СФЖП (коэффициент опорожнения менее 30%); выраженное ожирение.

Эффективность литолитической терапии выше при раннем выявлении ЖКБ и значительно ниже при длительном камненосителе в связи с обызвествлением камней. При сохраненной СФЖП эффективность терапии выше по сравнению с таковой при сниженной СФЖП.

Ответ на терапию контролируют с помощью УЗИ, которое необходимо проводить через каждые 3 мес. Отсутствие положительной динамики через 6 мес. терапии является основанием для ее отмены и решения вопроса о хирургическом лечении.

При холецистолитиазе хирургическое лечение показано в следующих случаях: наличие крупных и/или мелких конкрементов в ЖП, занимающих более ½ его





объема; часто возникающие желчные колики независимо от размера конкрементов; сниженная СФЖП (коэффициент опорожнения после желчегонного завтрака менее 30%); отключенный ЖП; сочетание с холедохолитиазом; наличие холецистита и/или холангита; синдром Мирицци; холецистолитиаз, осложненный билиарным панкреатитом.

При холедохолитиазе вопрос о тактике ведения больных решают совместно с хирургом, при этом предпочтение следует отдавать эндоскопическим методам. Группу повышенного операционного риска составляют больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: стенокардия напряжения III–IV ФК, выраженная легочно-сердечная недостаточность; тяжелая декомпенсированная форма сахарного диабета; некорректируемые нарушения свертывания крови.

Решение о хирургическом лечении больных при бессимптомном камненосительстве следует принимать индивидуально с учетом показаний и противопоказаний к применению перечисленных выше консервативных методов лечения. Отказ от выжидательной тактики ведения больных при бессимптомном камненосительстве и рекомендация более раннего проведения ХЭ позволяют предотвратить развитие осложнений ЖКБ.

**Доктор мед. наук О.С. Васнев.** Наиболее часто возникающие осложнения ЖКБ – острый холецистит, острый билиарный панкреатит, холедохолитиаз, холангит. У 1–4% пациентов может развиваться синдром Мирицци.

Наиболее редко развивающееся осложнение ЖКБ (у 0,2–0,6% больных) – кишечная непроходимость, вызванная желчным камнем, однако частота ее возникновения с каждым годом увеличивается. Причина развития данной патологии – обтурация просвета кишки камнем при наличии билиодигестивного свища. Наиболее часто образуются свищи между ЖП и ДПК, реже – между ЖП и желудком или толстой кишкой. Клиническая картина кишечной непроходимости зависит

от уровня обтурации, величины конкремента, изменений в стенке кишки. Наиболее часто обструкция локализуется в дистальной части подвздошной кишки. Клиническая картина при миграции конкремента из ЖП в *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) зависит от размера камня, участка пищеварительного тракта, вовлеченного в фистулообразование и изменений в тканях, окружающих фистулу.

К настоящему времени предложены малоинвазивные методы удаления конкремента: эндоскопические, механическая литотрипсия, экстракорпоральная ударно-волновая и интракорпоральная лазерная литотрипсия или комбинации этих методов. Однако основным методом лечения остается операция, которая может быть выполнена открытым, лапароскопическим или лапароскопически ассистированным способом.

Тяжелое течение послеоперационного периода наблюдается у 15–20% пациентов с осложненными формами ЖКБ, при этом летальность составляет 4–7% [8]. Столь высокие показатели показывают, что операцию по поводу ЖКБ желательно выполнять как можно раньше после выявления конкрементов в ЖП.

**Проф. Г.Х. Мусаев.** Число больных с ЖКБ в мире велико, составляя в среднем около 12% населения, что обусловило выполнение большого количества оперативных вмешательств (ХЭ) в разных странах: в США – более 500 тыс. в год, в РФ – около 300 тыс.

Несмотря на громадный накопленный опыт и проведение многочисленных мета-анализов сохраняются разногласия по вопросу о том, всем ли больным с ЖКБ необходимо проводить ХЭ или есть группы, которым показано консервативное лечение либо выжидательная тактика?

Все большую актуальность приобретает также ПХЭС, важность которого становится все более очевидной по мере увеличения количества ХЭ. Однако сам термин «постхолецистэктомический синдром»

крайне неудачен и в клинической практике нужно стремиться к максимальной его расшифровке.

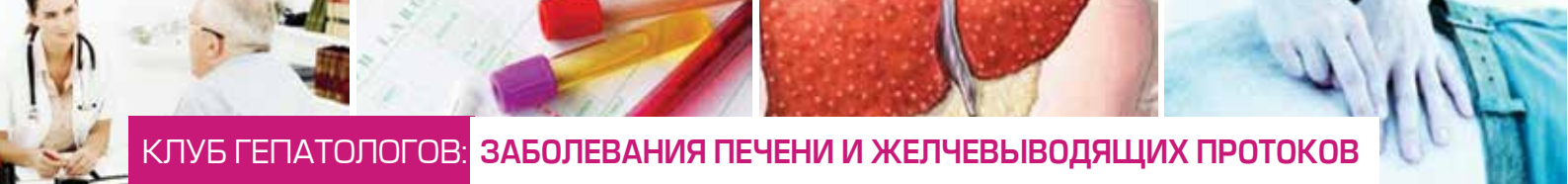
Большинство факторов, приводящих к развитию ПХЭС, известны и хорошо изучены: это либо тактические и технические ошибки, допущенные на дооперационном этапе или во время выполнения оперативного вмешательства, либо неполноценное обследование больного и наличие невыявленных сопутствующих заболеваний.

При этом клиницисты часто упускают из вида, что у некоторой части больных ПХЭС обусловлен именно ХЭ. При комплексном обследовании у них не удается выявить никакой сопутствующей патологии, тем не менее клиническая картина, схожая с дооперационной, сохраняется у них и после ХЭ. Вероятно, естественные механизмы регуляции внутрипротокового давления путем взаимодействия различных сфинктеров после выключения из этого процесса ЖП нарушаются, что и приводит к возврату клинической картины.

Как показал опыт клиники, из более чем 4000 больных после типичной ХЭ к хирургу вернулся 301 пациент в связи с наличием симптомов, схожих с наблюдавшимися до операции. После комплексного обследования хирургическая коррекция потребовалась 52 (17,2%) из этих больных, сопутствующие заболевания выявлены у 182 (60,4%), диагноз ПХЭС, обусловленного *дисфункцией сфинктера Одди* (ДСО), установлен 67 (22,2%) больным.

Комплексное обследование 67 больных показало, что у них имеются незначимые, с точки зрения врача, изменения, такие как небольшое повышение активности трансаминаз, небольшое расширение ОЖП, которое было расценено как компенсаторное расширение в ответ на ХЭ.

Следует отметить, что во всех руководствах для врачей по ультразвуковой диагностике и в литературе хирургического профиля указывается, что к расширению ОЖП до 1 см после ХЭ нужно относиться спокойно, это является нормой.



Наш опыт показывает, что при расширении ОЖП более 8 см больной должен находиться под более пристальным динамическим наблюдением, а при наличии клинической картины заболевания необходимо провести комплексное обследование с обязательным включением в его план эндоУЗИ. В группе наблюдавшихся нами больных с ПХЭС расширение ОЖП до 8–11 мм отмечено у 56 (83,5%).

В клинике выработана следующая тактика ведения больных указанной группы: после обследования и исключения хирургического генеза ПХЭС и сопутствующих заболеваний больным назначают гимекромон (Одестон) в дозе 200 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 нед. В том случае, если ХЭ была выполнена по поводу полиповидного холестероза ЖП либо наличия мелких конкрементов, к лечению добавляли препараты УДХК.

Билиарную боль удалось купировать у 56 (83,5%) больных, частота их возникновения значительно снизилась и боли приобрели эпизодический характер у 8 (11,9%) больных, эффект от проведенной терапии не получен у 3 (4,4%) больных.

Учитывая данные мировой литературы и собственный опыт, при полиповидном холестерозе ЖП, подлежащем хирургическому лечению, и наличии мелких камней в ЖП в последние годы в клинике в послеоперационном периоде (на 1-е сутки после операции) превентивно назначают Одестон в стандартной дозировке.

Желчеистечение как осложнение стандартной ХЭ наблюдается редко (у 0,5–3,6% больных). Тем не менее при этом осложнении клиницисты придерживаются выжидательной тактики. При небольшом дебите желчи по дренажу (до 200 мл в сутки) больному назначают селективные спазмолитики (гимекромон), что позволило практически в 2 раза уменьшить частоту выполнения эндоскопических вмешательств (применение ЭПСТ) и в подавляющем большинстве наблюдений отказать от релапароскопии.

Таким образом, опыт клиники

свидетельствует, что следует уделять более пристальное внимание больным, у которых после ХЭ выявляют расширение ОЖП до 8 мм и более. Повышенное внимание требуется также при ведении пациентов, которым ХЭ выполнена по поводу полиповидного холестероза ЖП либо наличия мелких камней в его просвете, особенно в тех случаях, если речь идет о бессимптомном течении заболевания. У этих больных наиболее часто в послеоперационном периоде возникает ПХЭС. При этом в лечении больных с ПХЭС препаратом выбора является гимекромон как наиболее эффективный из селективных спазмолитиков.

**Доцент А.В. Охлобыстин.** ХЭ, выполненная по строгим показаниям, существенно повышает качество жизни больных [9]. При этом огромное значение имеют отбор больных и дифференциация билиарных симптомов от проявлений других гастроэнтерологических или функциональных заболеваний. Согласно результатам проведенных исследований, лапароскопический или мини-лапаротомный доступ, используемый при выполнении ХЭ, обеспечивает более высокое качество жизни в последующем по сравнению с классической открытой операцией [10–12], однако подобное различие может быть связано с разной исходной тяжестью состояния пациентов.

Нарушения, которые объединяет понятие ПХЭС, – актуальная и часто возникающая проблема как для терапевтов, так и для хирургов, тем не менее при анализе медицинской литературы не удалось обнаружить опубликованных рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с ПХЭС.

Частота травм желчных протоков во время выполнения ХЭ может достигать 1%, что не так мало, принимая во внимание огромную частоту проводимых операций: по данным Всемирного союза хирургов, ежегодно в мире выполняют более 1,5 млн. ХЭ, в РФ – 250–300 тыс. Вероятность развития интраоперационных осложнений во многом зависит как от личного опыта хи-

рурга, так и от опыта учреждения. К факторам, которые могут осложнить проведение вмешательства, относят возраст пациента более 60 лет, проведение вмешательства на фоне острого холецистита, перенесенные ранее операции на брюшной полости, индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>, панкреатит в анамнезе, мужской пол и наличие хронического холецистита.

Применение антибиотиков с профилактической целью при ПХЭС не показано, однако при развитии холангита пациенту должна быть назначена эффективная антибактериальная терапия. Проведенное исследование флоры пузырной желчи у пациентов при выполнении ХЭ показало, что рост бактериальной микрофлоры обнаружен в 50 (37,9%) из 132 проб, из желчи чаще высевают *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Salmonella typhi* и анаэробные бактерии. Из антибиотиков наиболее эффективны цефтриаксон, амикацин, клиндамицин [13].

При лечении острого билиарного панкреатита нередко возникает вопрос о сроках проведения ХЭ: следует ее выполнять в ходе первичной госпитализации больного или целесообразны выписка больного и его повторная госпитализация для осуществления ХЭ в более отдаленные сроки. В исследовании, проведенном К. Ito и соавт. (2008), было показано, что по основным показателям – частоте возникновения осложнений и смертности – эти тактики не различаются [14].

После ХЭ у пациентов могут возникнуть диарея вследствие нарушения нормального тока желчи, мальабсорбция ЖК (увеличение содержания ЖК в толстой кишке, что приводит к «секреторной» диарее), ускорение транзита по толстой кишке. Кроме того, следует учитывать психологические и психосоматические факторы, оказывающие сильное влияние на моторику толстой кишки [15].

Целесообразность назначения УДХК больным перед выполнением плановой ХЭ сомнительна. Проведенное в 2006 г. плацебо-контроли-



руемое исследование не показало преимуществ пациентов, которые принимали ЖК, ни в предоперационном периоде (не удалось снизить частоту возникновения желчных коликов), ни после вмешательства [16]. Вместе с тем установлена зависимость риска развития желчной колики от количества ранее перенесенных коликов: новые колики достоверно чаще возникали у тех больных, у которых в анамнезе было 3 колики и более.

Не может не настораживать тенденция производить ХЭ у пациентов с функциональными расстройствами ЖП, которая, в частности, прослеживается в последних Рекомендациях по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических заболеваний [17]. Такой вывод был сделан авторами Римских критериев IV пересмотра на основании лишь одной работы 1991 г., в которой сравнивали две группы пациентов численностью 11 и 10 человек [18]. Более того, в том же документе отмечено, что перенесенная ХЭ за счет нарушения рефлекторных связей может играть ведущую роль в развитии у пациентов нового нарушения – дисфункции сфинктера Одди, изменяя его давление и моторику. Осторожно следует относиться и к рекомендациям выполнять сфинктеротомию при дисфункции сфинктера Одди (2-й тип по старой классификации): отдаленные результаты оказываются лучше у больных, которым процедуру не проводили [19]. Высокие показатели по таким показателям, как «тревога», «депрессия», «соматизация», при проведении психометрических исследований могут объяснять и очень высокую частоту плацебо-эффекта у этих больных и свидетельствуют о необходимости активной психофармакологической поддержки.

Пациенты с ПХЭС нуждаются в эффективных и безопасных препаратах, которые позволят обеспечить нормальную работу сфинктера Одди после удаления ЖП и снизить риск возникновения повторных коликов при сохранении камнеобразования в желчных протоках. Такими

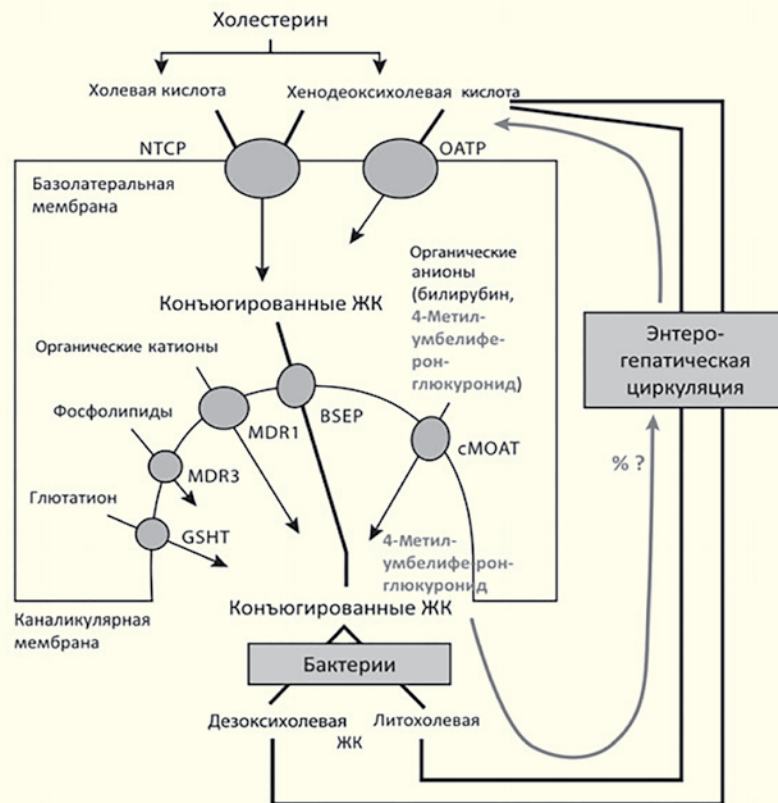


Рисунок 1. Механизм действия гимекромона

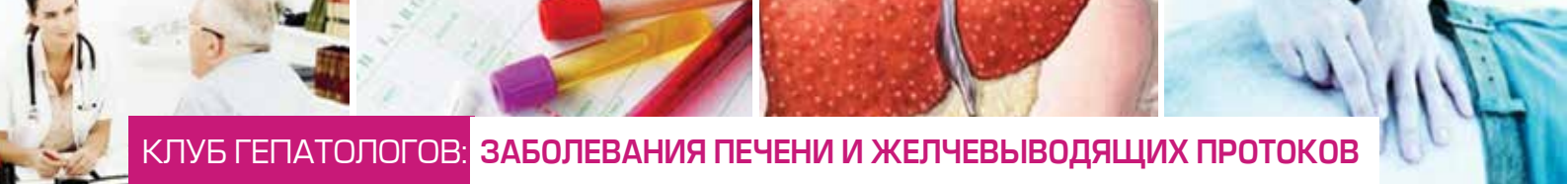
препаратами являются селективные спазмолитики, в первую очередь гимекромон (Одестон), который эффективно снижает базальное давление сфинктера Одди и увеличивает время его, характеризуется низкой системной биодоступностью (3%), находясь в основном в enterohepatic circulation (рис. 1), и, следовательно, высокой безопасностью. Кроме того, гимекромон не повышает сократимость ЖП, что позволяет использовать его в предоперационном периоде для снижения риска возникновения желчных коликов.

**Проф. М.Ф. Осипенко.** ХЭ является «золотым стандартом» лечения больных с ЖКБ во всем мире. После хирургического лечения нередко сохраняются или возникают различные симптомы (патологические состояния), происхождение которых и дальнейший прогноз вызывают большой интерес. Несмотря на разнообразное толкование понятия «постхолецистэктомический синдром» (код по МКБ-10: K91.5), его продолжают широко использо-

вать в практическом здравоохранении и научной литературе. Под этим термином подразумевают большой спектр симптомов патологии ЖКТ, наблюдающихся у больных после хирургического лечения. Нарушения могут быть вызваны органическими поражениями или функциональными расстройствами, патологией, не распознанной до операции или впервые возникшей (спровоцированной) после вмешательства, а также патологией билиарного тракта или других пищеварительных органов.

Частота диагностики ПХЭС различна по данным разных клиник и стран и колеблется в очень широких пределах, что зависит от его трактовки (какие именно состояния можно отнести к ПХЭС), сроков наблюдения, тщательности обследования больных перед хирургическим лечением, особенностями структуры патологии в данном регионе/стране, методов диагностики и пр. [20].

Абдоминальная боль при ПХЭС может быть обусловлена допущен-



## КЛУБ ГЕПАТОЛОГОВ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТOKOВ

ными диагностическими или техническими/тактическими ошибками (билиарная гипертензия с наличием органических препятствий току желчи, длинная культя пузырного протока, нераспознанные камни желчевыводящих путей, травмы и стриктуры желчных протоков, папиллярный стеноз, пропущенный холелитиаз, особенности строения панкреатического протока); проявлением прежде существовавших, возможно, не распознанных до операции заболеваний или их возникновением (*синдром раздраженного кишечника* – СРК, язвенная болезнь, *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* – ГЭРБ [21], паразитарные инвазии); локальными воспалительными процессами или нарушением функционирования нервной системы (сенситизацией дуоденобилиопанкреатической зоны); нарушениями моторики верхних отделов ЖКТ – рефлюкс-гастрит; ДСО [22]. В типичных случаях функциональные нарушения можно подразделить на боли билиарного типа, синдром эпигастральной боли, СРК и др. [23].

Помимо боли, возникают и другие симптомы патологии ЖКТ: изжога и горечь во рту, нарушения дефекации, которые могут быть связаны с функциональными расстройствами или быть следствием нарушения всасывания ЖК в дистальных отделах тонкой кишки. Многочисленные исследования, проводимые в мире, направлены на выявление предикторов сохранения или возникновения новых симптомов при ПХЭС [24, 25]. Они очень разнообразны и требуют осмысленного и дифференцированного подхода.

**Доцент Ю.О. Шульпекова.** Принципы ведения пациентов после операции подразумевают стремление к ранней активизации с постепенным увеличением физической активности и расширением диеты. Период восстановления пациентов после лапароскопического вмешательства значительно короче [26]. В течение 1-й недели после лапароскопической операции допускается наличие болевых ощущений в жи-

воте и груди (при условии отсутствия их усиления и присоединения лихорадки), что обусловлено техническими особенностями операции; для купирования боли можно назначить парацетамол. Восстановление физической активности должно быть постепенным, с ограничением подъема тяжестей в первые 6–8 нед. Необходимо учитывать вариабельность темпов реабилитации: более чем у 1/3 пациентов полного восстановления работоспособности и энергозатрат не происходит даже по истечении 8 нед., что во многом определяется исходным состоянием здоровья и развитием мышечной массы [27].

В первые 2 мес. происходят наиболее важные процессы адаптации желчных путей и кишечника к новым условиям, в связи с чем могут отмечаться неоформленный кал, позывы на дефекацию после каждого приема пищи. В течение первых 1–2 нед. после операции следует придерживаться дробного питания, употребляя продукты с пониженным содержанием жира (не более 3 г на прием пищи), в дальнейшем ограничение жиров нежелательно, так как существует риск возникновения дефицита жирорастворимых витаминов и эссенциальных ЖК. При отсутствии осложнений рацион постепенно расширяют до сбалансированного рациона здорового человека.

Для уменьшения склонности к диарее следует воздерживаться от потребления кофеина, молочных продуктов, чрезмерного количества жира; целесообразно увеличить содержание растительных волокон в пище; при необходимости можно назначить лоперамид и/или секвестранты ЖК. Согласно результатам специальных исследований, у значительной части пациентов склонность к функциональной диарее существовала до операции, и в новых условиях она проявляется более отчетливо. Примерно у 25% больных в основе такой диареи лежит дефект переносчиков ЖК в терминальном отделе подвздошной кишки [28].

Факторы, вероятно, способствующие развитию диареи, – непре-

рывное поступление в просвет в первые недели после ХЭ, изменение качественного состава ЖК в желчи (вследствие выпадения участия ЖП в их превращениях) с увеличением содержания дезоксихолевой кислоты, обладающей свойствами прокинетики [28]. Через 6 мес. после ХЭ начинают проявляться признаки избыточного бактериального роста в кишечнике, выявляемые с помощью водородного дыхательного теста, которые у таких больных регистрируют чаще, чем у здоровых лиц и даже у пациентов с функциональной патологией органов пищеварения [29]. При этом чаще наблюдаются тошнота, вздутие и дискомфорт в животе.

Качество жизни пациентов после ХЭ, несомненно, повышается, однако интересно, что в статистическом анализе отмечается его прямая корреляция с болевыми ощущениями в животе [30]. Для обозначения разнообразных дискомфортных/болевыми ощущений в животе, сохраняющихся/появившихся после ХЭ, предложен термин «ПХЭС». Однако такое обозначение представляется не совсем практичным, так как оно не дает представления о сути происходящих процессов и объединяет состояния разного типа – от послеоперационных осложнений до функциональных заболеваний органов пищеварения, существовавших до операции. Для того чтобы более четко выделить круг проблем, связанных именно с патологией желчных путей, целесообразно проводить проверку симптомов на соответствие критериям билиарной боли. Предложены различные критерии последней, чаще используют разработанные известным специалистом в области патологии желчных путей Thistle [25] и самые последние Римские критерии IV.

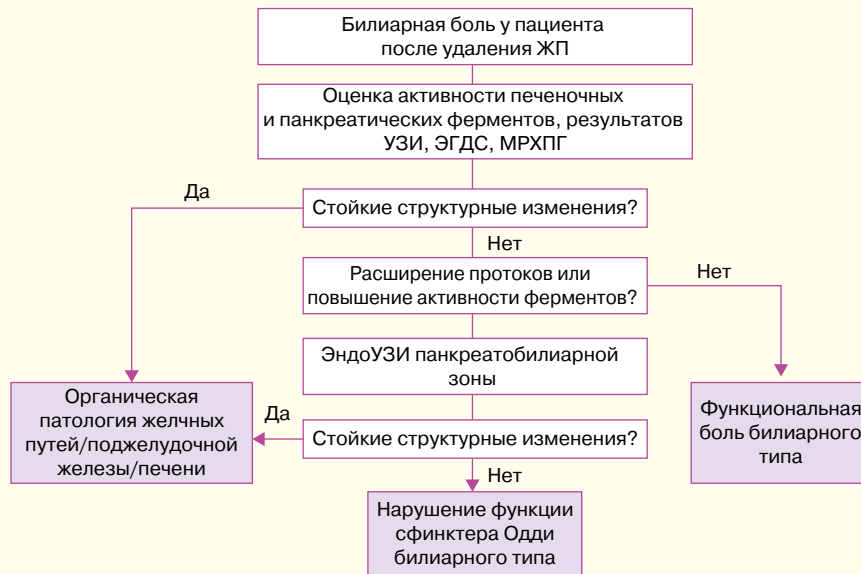
Согласно результатам исследования, проведенного Thistle, в котором приняли участие более 1000 больных, перенесших ХЭ, если боль до операции соответствует критериям билиарной, шансы ее устранения после операции наиболее велики. В противном случае имевшиеся до операции симптомы сохраняются, а



в новых условиях могут стать даже более выраженными. В этой же работе показано, что, если у пациента до ХЭ был выявлен СРК, особенно в сочетании с ГЭРБ, шансы на купирование имеющихся болевых/дискомфортных ощущений в животе существенно ниже среднего уровня, соответствующего 59% [25].

Одной из возможных причин билиарной боли в животе после ХЭ могут быть нарушения функции сфинктера Одди и мышечного аппарата ОЖП. Изменения реактивности мышечного аппарата ОЖП и сфинктера Одди после ХЭ установлены в опытах на животных [31] и в ходе многолетнего наблюдения за пациентами после операции. В основе боли лежит феномен «функциональной обструкции», т.е. спазма или некоординированного распределения давления по ходу терминальной части ОЖП. Предрасполагать к развитию дисфункции сфинктера Одди могут повышенная нагрузка давлением в отсутствие резервуарной функции ЖП, травма сфинктера микрокристаллами желчи, а также, возможно, повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 в мышечном слое желчных путей больных с ЖКБ, обусловленная повышенной литогенностью желчи. Боль при дисфункции сфинктера Одди после ХЭ относят к функциональной. В ходе обследования больного ее необходимо дифференцировать как от боли, обусловленной органической патологией (в особенности холедохолитиазом и протоковыми стриктурами), так и от функциональной билиарной боли без спазма, в основе которой лежит гипералгезия ДПК и желчных путей (рис. 2).

Согласно результатам исследований, проведенных в предшествующие десятилетия, частота развития дисфункции сфинктера Одди после ХЭ может составлять 1–5% (следует уточнить, что за эти годы критерии постановки диагноза претерпевали определенные изменения). В соответствии с результатами исследования EPISOD при дисфункции сфинктера Одди (в отсутствие признаков стеноза) не рекомендует-



**Рисунок 2.** Алгоритм обследования пациентов с билиарной болью

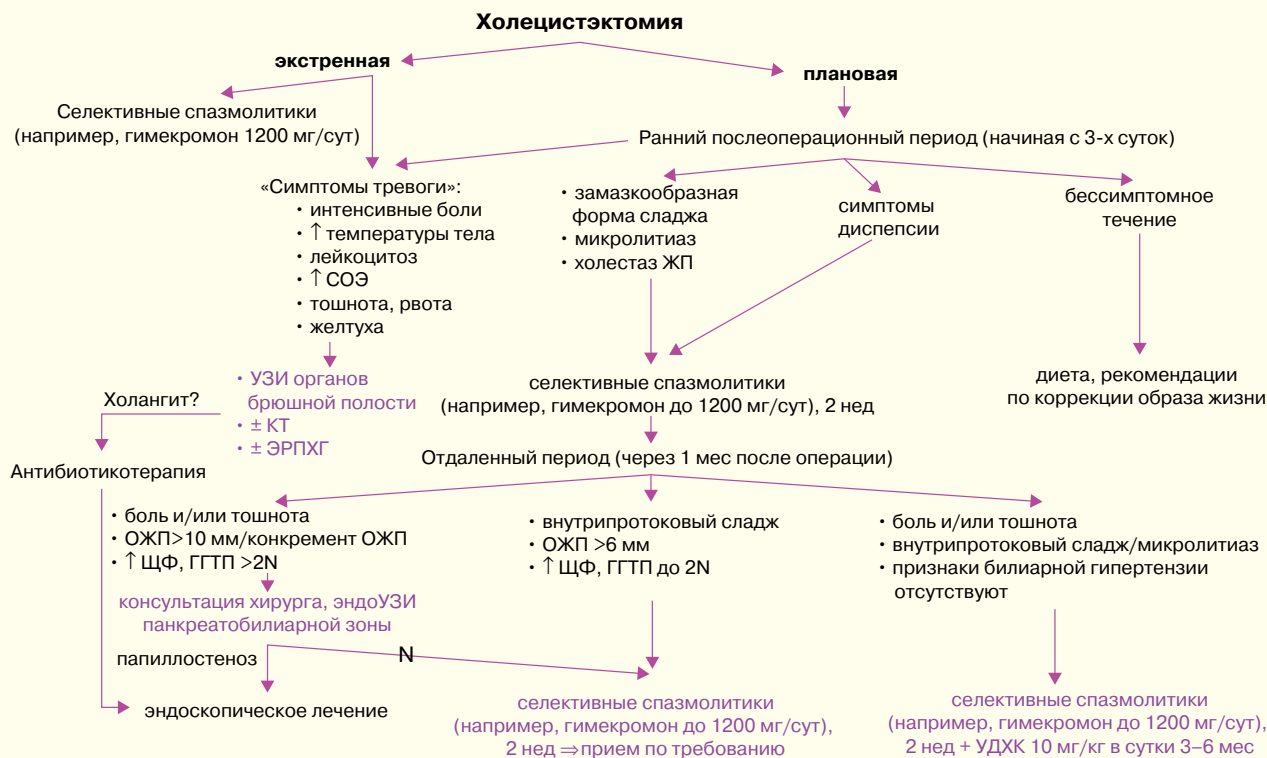
ся проводить эндоскопическую папиллосфинктеротомию в рутинном порядке. Метод лечения боли – применение спазмолитиков, с высокой селективностью накапливающихся в желчи и начальных отделах тонкой кишки. Классический представитель этого класса – препарат гимекромон (Одестон).

### Решение коллегии экспертов

Алгоритм ведения пациентов после ХЭ должен включать обязательное использование селективных спазмолитических препаратов после выполнения экстренной операции для снижения рисков, связанных с потенциальным холангиолитиазом у недостаточно полно обследованного пациента. В ранний послеоперационный период у больного следует контролировать клиническую симптоматику, показатели общего и биохимического анализов крови. При выявлении «симптомов тревоги» (интенсивные боли, тошнота, рвота, желтуха, повышение температуры тела до фебрильной и выше, увеличение количества лейкоцитов и повышение СОЭ) показано тщательное обследование, включая трансабдоминальное УЗИ, с решением вопроса о дальнейшем выполнении КТ с внутривенным контрастированием, МРХПГ и/или эндосонографии органов панкреатобилиарной зоны.

Если во время плановой ХЭ у пациента был выявлен холестероз ЖП, имеются признаки микролитиаза или замазкообразного сладжа, в раннем послеоперационном периоде показано назначение курса терапии гимекромомом по 200–400 мг 3 раза в сутки сроком на 2 нед. Такой же курс показан пациентам, у которых в раннем периоде после плановой операции возникли диспепсические симптомы. Если послеоперационный период протекает без какой-либо симптоматики, основой ведения такого пациента является диетотерапия (частое дробное питание, ограничение потребления жиров до 3 г на прием пищи, при диарее следует избегать кофеина, молочных продуктов) и коррекция образа жизни (легкая работа – подъем тяжестей менее 10 кг в первые недели, более 10 кг после 6–8 нед., дыхательная гимнастика).

Через 1 мес. после операции показана клиническая оценка состояния пациента. При отсутствии жалоб и физической симптоматики целесообразно продолжение диетотерапии. Если появились симптомы диспепсии, повторно проводят общий и биохимический анализы крови, трансабдоминальное УЗИ. Пациентам с внутрипротоковым сладжем/микролитиазом в случае отсутствия признаков билиарной гипертензии (повышение уровня прямого билирубина, ЩФ, гамма-



**Рисунок 3.** Алгоритм назначения селективного спазмолитика гимекромона (Одестон) пациентам после холецистэктомии

глутамилтранспептидазы – ГГТП, расширение ОЖП > 8 мм) назначают селективные спазмолитики – гимекромон по 200–400 мг 3 раза в сутки сроком на 2 нед. в сочетании с препаратами УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки на 3–6 мес. При выявлении внутрипротокового сладжа на фоне «мягких» нарушений оттока желчи (расширение ОЖП > 8 мм, повышенные уровни ЩФ и ГГТП до 2N) не-

обходимо провести монотерапию спазмолитиками – гимекромон по 200–400 мг 3 раза в день сроком на 2 нед. – с последующей коррекцией терапии. Если у пациента появились выраженные боль и/или тошнота, ОЖП > 10 мм или визуализируется конкремент ОЖП, уровни ЩФ и ГГТП более 2N, необходима консультация хирурга для решения вопроса о дальнейшей тактике (про-

ведение эндоУЗИ, МРХПГ, КТ или ЭРХПГ) и определения показаний к эндоскопическому или консервативному лечению (рис. 3).

**Конфликт интересов.** Экспертный совет «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома» был проведен 25 августа 2017 г. в Праге при поддержке компании Adamed Group. ■

**Список литературы**

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Буеверов А.О., Буклис Э.Р., Гуревич К.Г. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра; 2003. – 1046 с. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Buyeverov A.O., Buklis E.R., Guryevich K.G. Rational pharmacotherapy of digestive diseases: manual for general practitioners. – М.: Litterra; 2003. – 1046 p.]
- Slattery S.A., Niaz O., Aziz Q., Ford A.C., Farmer A.D. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015; 42 (1): 3–11. DOI: 10.1111/apt.13227.
- Abeyurriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2010; 9 (3): 248–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525550>.
- Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J pharmacobiodynamics.* – 1981; 4 (9): 724–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7334456>.
- Pickuth D., Spielmann R.P. Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced spiral CT, US, and ERCP. *Hepatogastroenterology.* – 2000; 47 (36): 1514–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148990>.
- Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. *Военно-мед. журн.* – 2006; 327 (1): 54 [Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Medical nutrition at digestive diseases. *Voyenno-med. zhurn.* – 2006; 327 (1): 54].
- Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Gotz R., Manner C., Walker S. et al. Effects of biliary bile acid composition on biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid and/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* – 1980; 79 (6): 1192–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7439628>.
- Sandblom G., Videhult P., Crona Guterstam Y., Svenner A., Sadr-Azodi O. Mortality after a cholecystectomy: a population-based study. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* – 2015; 17 (3): 239–43. DOI: 10.1111/hpb.12356.

# 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





9. Agresta F., Campanile F.C., Vettoretto N., Silecchia G., Bergamini C., Maida P. et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbeck's archives of surgery. Dtsch Gesellschaft Chir.* – 2015; 400 (4): 429–53. DOI: 10.1007/s00423-015-1300-4.
10. Finan K.R., Leeth R.R., Whitley B.M., Klapow J.C., Hawn M.T. Improvement in gastrointestinal symptoms and quality of life after cholecystectomy. *Am J Surg.* – 2006; 192 (2): 196–202. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.01.020.
11. Lien H.H., Huang C.C., Wang P.C., Huang C.S., Chen Y.H., Lin T.L. et al. Changes in quality-of-life following laparoscopic cholecystectomy in adult patients with cholelithiasis. *J. Gastrointestinal Surg; official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* – 2010; 14 (1): 126–30. DOI: 10.1007/s11605-009-1062-9.
12. Shi H.Y., Lee H.H., Tsai M.H., Chiu C.C., Uen Y.H., Lee K.T. Long-term outcomes of laparoscopic cholecystectomy: a prospective piecewise linear regression analysis. *Surg Endosc.* – 2011; 25 (7): 2132–40. DOI: 10.1007/s00464-010-1508-x.
13. Moazeni-Bistgani M., Imani R. Bile bacteria of patients with cholelithiasis and theirs antibiogram. *Acta medica Iranica.* – 2013; 51 (11): 779–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390947>.
14. Ito K., Ito H., Whang E.E. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? *J. Gastrointestinal Surg; official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* – 2008; 12 (12): 2164–70. DOI: 10.1007/s11605-008-0603-y.
15. Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J. Surg.* – 2008; 78 (6): 482–6. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x.
16. Venneman N.G., Besselink M.G., Keulemans Y.C., Vanberge-Henegouwen G.P., Boermeester M.A., Broeders I.A. et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology.* – 2006; 43 (6): 1276–83. DOI: 10.1002/hep.21182.
17. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome I.V. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* – 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
18. Yap L., Wycherley A.G., Morphet A.D., Toouli J. Acaculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology.* – 1991; 101 (3): 786–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1860640>.
19. Cotton P.B., Pauls Q., Keith J., Thornhill A., Drossman D., Williams A. et al. The EPISOD study: long-term outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2017. DOI: 10.1016/j.gie.2017.04.015.
20. Bagaria D., Kaman L., Roger E., Dahyia D., Singh R., Bhattacharya A. Effect of laparoscopic cholecystectomy on gastric emptying and dyspepsia. *Surg Endoscopy.* – 2013; 27 (9): 3116–20. DOI: 10.1007/s00464-013-2838-2.
21. Shah Gilani S.N., Bass G.A., Kharytaniuk N., Downes M.R., Caffrey E.F., Tobbia I. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *J. Am College Surg.* – 2017; 224 (3): 319–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003.
22. Zhang J., Lu Q., Ren Y.F., Dong J., Mu Y.P., Lv Y. et al. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* – 2017; 19 (7): 629–37. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.003.
23. Kirk G., Kennedy R., McKie L., Diamond T., Clements B. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* – 2011; 25 (10): 3379–84. DOI: 10.1007/s00464-011-1729-7.
24. Mertens M.C., De Vries J., Scholtes V.P., Jansen P., Roukema J.A. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of pre-operative symptoms. *J. Gastrointestinal Surg; official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* – 2009; 13 (2): 304–11. DOI: 10.1007/s11605-008-0718-1.
25. Thistle J.L., Longstreth G.F., Romero Y., Arora A.S., Simonson J.A., Diehl N.N. et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin gastroenterol hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* – 2011; 9 (10): 891–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.05.014.
26. Roumm A.R., Pizzi L., Goldfarb N.L., Cohn H. Minimally invasive: minimally reimbursed? An examination of six laparoscopic surgical procedures. *Surg Innovation.* – 2005; 12 (3): 261–87. DOI: 10.1177/155335060501200313.
27. Feldman L.S., Kaneva P., Demyttenaere S., Carli F., Fried G.M., Mayo N.E. Validation of a physical activity questionnaire (CHAMPS) as an indicator of postoperative recovery after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery.* – 2009; 146 (1): 31–9. DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.019.
28. Wedlake L., A'Hern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009; 30 (7): 707–17. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x.
29. Sung H.J., Paik C.N., Chung W.C., Lee K.M., Yang J.M., Choi M.G. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by Glucose Hydrogen Breath Test in Post-cholecystectomy Patients. *J. Neurogastroenterol Motil.* – 2015; 21 (4): 545–51. DOI: 10.5056/jnm15020.
30. Wanjura V., Sandblom G. How Do Quality-of-Life and Gastrointestinal Symptoms Differ Between Post-cholecystectomy Patients and the Background Population? *World J. Surg.* – 2016; 40 (1): 81–8. DOI: 10.1007/s00268-015-3240-0.
31. Wei J.G., Wang Y.C., Liang G.M., Wang W., Chen B.Y., Xu J.K. et al. The study between the dynamics and the X-ray anatomy and regularizing effect of gallbladder on bile duct sphincter of the dog. *World J. Gastroenterol: WJG.* – 2003; 9 (5): 1014–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717848>.

*Впервые опубликовано в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»,  
№27 (6), 2017 г., стр. 96–108.*

# Эрадикация *Helicobacter*: проблемы или решение?



С.С. Вялов  
GMS clinic, РУДН, г. Москва

**В статье приводятся актуальные рекомендации по лечению хеликобактерной инфекции и связанных с ней заболеваний, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита, даются рекомендации по тактике ведения пациентов в свете рекомендаций Маастрихт-5. Приведены наиболее эффективные схемы эрадикации с учетом региональной резистентности в рамках соглашения Маастрихт-5. Анализируются возможности применения различных антибактериальных препаратов и ингибиторов протонной помпы, их механизм действия, эффективность и лекарственная устойчивость.**

**Ключевые слова:** эрадикационная терапия, язвенная болезнь, гастрит, Маастрихт, кларитромицин, амоксициллин, пантопразол, эзомепразол, *Helicobacter*.

В рамках современных представлений об этиологии заболеваний верхнего этажа желудочно-кишечного тракта сегодня мы понимаем возможность многофакторного развития болезни, также принципиальное значение хеликобактерной инфекции. Среди факторов риска развития патологии пищевода и желудка выделяют нарушение режима и структуры питания, действие кислоты желудочного сока, стрессовые (депрессия и тревожность), прием ряда лекарственных препаратов для лечения хронических заболеваний, билиарный рефлюкс и многие другие. Однако одним из наиболее часто встречающихся и распространенных факторов все же является *Helicobacter pylori*.

Ситуация в мире в целом демонстрирует положительный эффект от эрадикационной терапии. Так, по результатам ряда эпидемиологических исследований, частота выявления хеликобактер в популяции снижается за последние 10–20 лет, так в Японии обсемененность населения снизилась до 30–40%. Успешная эрадикационная терапия позволяет достигать длительной

и устойчивой ремиссии язвенной болезни. Безусловно, существуют и сложности, связанные в первую очередь со случаями низкой приверженности пациентов к лечению, высокой резистентности, полиморфизмом генов цитохромов печени.

Международные рекомендации призваны направить разрозненные действия врачей и создать общее понимание проблемы хеликобактерной инфекции, общие правила лечения. Это позволяет упростить процесс диагностики и лечения, а также повысить доверие пациентов к врачам. Рекомендации обновляются на регулярной основе на основании большого числа клинических исследований с высокой степенью доказанности. Сегодня актуальными являются рекомендации Маастрихт-5, вышедшие в 2016 году.

Основные риски, связанные с хеликобактерной инфекцией, несколько сменили акценты. Распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки снизилась в последние годы во всем мире ввиду массового проведения эрадикационной терапии и самостоятельного применения

пациентами ИПП. Все большее значение в связи с этим приобретают хронический и атрофический гастриты [1].

Несмотря на изученность проблемы и наличие достаточного количества достоверных методов диагностики хеликобактерной инфекции, до сих пор сохраняется проблема правильной интерпретации результатов обследований и подготовки к ним. Среди прямых методов определения следует отметить гистологическое исследование и анализ кала на антигены хеликобактер, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. Скрининговые обследования, такие как определение антител к хеликобактер, быстрый уреазный дыхательный тест и эндоскопический уреазный экспресс-тест, нашли широкое применение, однако в ряде случаев требуют подтверждения другим методом [2].

Главным условием получения объективного результата является отмена лечения до проведения обследования или контроля терапии. Необходимо отменять ингибиторы протонной помпы (ИПП) и нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП) за 2 недели до обследования, и антибиотики за 4 недели до обследования. Единственный метод тестирования хеликобактер, на который не влияет прием медикаментов, это антитела, однако они не должны использоваться для контроля после лечения или для выявления хеликобактер у ранее проходивших лечение больных. То есть единственный вариант использования антител в диагностике, это ранее не проходившие лечение больные для первичного выявления инфекции [3].

Рекомендованной тактикой является тактика Test-and-Treat, направленная на обследование всех пациентов и активное выявление хеликобактерной инфекции и дальнейшее ее лечение. На сегодняшний день мы можем говорить об отсутствии показаний к проведению эрадикационной терапии, потому что эрадикация должна быть проведена всем, у кого будет обнаружен хеликобактер. Исключением могут служить отдельные категории больных, для которых переносимость терапии может вызывать вопросы или соотношение польза/риск перевешивает в сторону рисков.

Первый шаг эрадикационной терапии для первичного больного должен быть стандартным, предполагается назначение первой линии терапии. Актуальные рекомендации предполагают использование в качестве первой линии тройную терапию или квадротерапию в зависимости от уровня резистентности. После анализа доступной информации о резистентности хеликобактер в Казахстане представляется возможным использование трехкомпонентной терапии с висмутом, как стандартный вариант терапии, и четырехкомпонентной терапии с висмутом. Причем квадротерапия может использоваться и в качестве второй линии терапии, если первая линия терапии началась с тройной терапии [4].

Существуют и другие схемы первой линии терапии, нацеленные на преодоление резистентности хеликобактер, однако их применение

может быть ограничено сопутствующими заболеваниями, рисками побочных эффектов, снижением приверженности к терапии. Поэтому последовательная терапия или квадротерапия без висмута вероятнее не найдет широкого применения в реальной клинической практике или будет отнесена ко второй линии терапии. Вторая линия терапии может начинаться с левофлоксацина в сочетании с амоксициллином или классической квадротерапии.

Основными антибактериальными препаратами являются кларитромицин (КЛА) и амоксициллин (АМО). Среди рекомендуемых ИПП предпочтение следует отдавать эзомепразолу (ЭЗО) на основании данных по эффективности эрадикации. Пантопразол и рабепразол могут использоваться у отдельных категорий больных, имеющих сочетанную патологию или высокий риск лекарственного взаимодействия. Омепразол не рассматривается рекомендациями в качестве препарата выбора для эрадикационной терапии [5].

ЭЗО в ряде исследований разных авторов, подтвержденных мета-анализами, показал более высокую эффективность эрадикации по сравнению с любым другим ИПП. Подобная эффективность связана с межлекарственным взаимодействием, которое традиционно представляется скорее недостатком препарата. Однако особенности лекарственного взаимодействия ЭЗО должны использоваться при эрадикации, так как приводят к повышению концентрации АМО [6].

Среди эзомепразолов для клиницистов и практических врачей должен быть интересен препарат Эманера (компания КРКА), выпускающийся по европейским стандартам качества и имеющий вполне доступную ценовую категорию для абсолютного большинства пациентов. Рекомендованное с высокой степенью доказанности действующее вещество препарата Эманера облачено в инновационную форму выпуска. Данная форма выпуска была удостоена многочисленных

наград за технологию производства активного вещества, а также технологию синтеза. Это выводит препарат на абсолютно новый уровень, не оставляя никаких сомнений. Важно отметить, что не все фармацевтические компании рискуют проводить независимые клинические исследования своих препаратов. Эзомепразол Эманера был изучен в исследовании Action, где показал высокую эффективность при 48-часовом мониторинге рН желудка со снижением 46,5% уровня кислотопродукции после приема 40 мг препарата [7].

Кларитромицин по-прежнему остается единственным макролидом в первой линии для эрадикации хеликобактерной инфекции. В отличие от остальных макролидов и других противомикробных препаратов, кларитромицин обладает устойчивостью в кислой среде, что обеспечивает его эффективность в блокировании синтеза белка бактериальной клеткой. При анализе четырех имеющихся в Казахстане препаратов КЛА, практический интерес представляет Фромилид (КРКА). С учетом резистентности, очевидным представляется выбор более качественного европейского кларитромицина, нежели другие аналоги. Фромилид является единственным на рынке препаратом европейского качества, произведенным в соответствии с высокими стандартами, при этом имеет доступную среднюю стоимость по сравнению с аналогами.

На сегодняшний день во всех схемах эрадикации присутствует препарат висмута, благодаря цитопротективным и гастропротективным свойствам. Добавление висмута в эрадикационные схемы, в том числе первой линии терапии позволяет повысить показатели эффективности эрадикации на 20%, повысить эффективность кларитромицина, компенсировать нежелательные реакции со стороны кишечника и уменьшить его раздражение, а также не позволяет наращивать полирезистентность штаммов [8].

Некоторые формы висмута использовались в лечении язвенной болезни еще до открытия роли хеликобактер. Эффект препаратов висмута обусловлен формированием защитной слизистой пленки на поверхности тканей в комплексе с поврежденными белками. Они оказывают местное влияние, образуя пленку, которая покрывает язву и предохраняет ее от действия желудочного сока. Препараты висмута абсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов, стимулируют образование слизи.

Отдельного внимания заслуживает новый препарат висмута Улькавис (КРКА), наиболее часто используемый препарат данной группы назначается по 2 таблетки (240 мг) 2 раза в день, утром и вечером, за 30 минут до еды. Хорошо переносится, рекомендуемая продолжительность курса лечения до 8 недель.

Эффективность висмута в эрадикационной терапии обусловлена наличием у него противомикробных и обволакивающих свойств. Кроме того, препараты коллоидного висмута обладают способно-

стью угнетать жизнедеятельность *H. pylori*, благодаря чему они широко используются в лечении этой инфекции вместе с антибиотиками. На основании множества результатов клинических исследований висмут включен в комплексную терапию хеликобактерной инфекции при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки [9].

Применение Улькавис в составе эрадикационной терапии позволяет преодолевать резистентность хеликобактера, что значительно повышает эффективность эрадикации. В части случаев, по разным данным до 30%, эрадикация может осуществляться только за счет препаратов висмута. Важным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута [10].

### Выводы и практические рекомендации

1. Правильная тактика ведения пациентов с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от правильной диагностики хеликобактерной инфекции. Необходимо использование

достоверных методов и отмена ИПП и НПВП за 2 недели до обследования, отмена антибиотиков за 4 недели до обследования.

2. Эрадикационная терапия необходима во всех случаях выявления хеликобактерной инфекции. Для первичных больных в качестве стартовой терапии рекомендуется тройная терапия с препаратом висмута: эзомепразол (Эманера), препарат висмута (Улькавис), кларитромицин (Фромилид) и амоксициллин.

3. Необходим обязательный контроль успешности эрадикационной терапии для принятия решения о дальнейшей тактике и о назначении терапии второй линии в случае повторного обнаружения хеликобактер.

4. Для лечения воспалительной инфильтрации слизистой после эрадикационной терапии необходимо продолжение гастропротективной и цитопротективной терапии препаратом висмута (Улькавис) до 8 недель, а также снижение кислотопродукции эзомепразолом до 8–12 недель, с последующим эндоскопическим контролем. ■

### Список литературы

1. Malfetheriner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht-V. / Florence Consensus Report. Gut. – 2016; 0: 1–25.
2. Вялов С.С. Язвенная болезнь и Маастрихт-4: внедрение в клиническую практику. // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – №6. – 2012. – С. 16–22.
3. Вялов С.С. Хронический гастрит: клинические варианты и лечение. // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – Том 19. – №8. – 2017. – С. 103–109.
4. Вялов С.С., Симаненков В.И. Хронический гастрит: инструкция по применению. // Терапевтический архив. – №8. – 2017. – С. 137–141.
5. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Saf. – 2006. – Vol. 29. – №9. – P. 769–784.
6. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstorm M. et al. Comparison of inhibitory effects on the proton pump-inhibiting drugs omeprazol, esomeprazol, lansoprasol, pantoprasol and rabeprazol on human cytochrome P450 activities. // Drug Metab Dispos. – 2004; 32: 821–7.
7. Вялов С.С. Этиология гастритов и восстановление слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. // Доктор.ру. – №3 (91). – 2014. – С. 70–77.
8. Вялов С.С. Восстановление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка. Приоритеты в лечении. // Эффективная фармакотерапия. – №1. – 2016.
9. Tussay Z., Herszeni L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2010; 24 (2): 99–108.
10. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. // Dig Dis Sci. – 1999; 44: 2419–28.

# УЛЬКАВИС - ПОМОЖЕТ СПРАВИТЬСЯ С ГАСТРИТОМ И ЯЗВОЙ!



*Двойной механизм  
защиты от язвы  
и гастрита*

# УЛЬКАВИС®

*висмута трикалия дицитрат*  
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг







# УЛЬКАВИС®

висмута трикалия дицитрат  
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг



## 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:



**Торговое название:** Улькавис®

**Международное непатентованное название:** Нет

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг

**Состав:** одна таблетка содержит активное вещество: висмута трикалия дицитрат 303,03 мг (эквивалентно висмуту оксиду 120 мг).

**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 Улькавис® 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.

Таблетки следует принимать за 30 мин до еды и запивать небольшим количеством воды. Продолжительность курса лечения 4-8 недель. В течение следующих 8 недель не следует применять препараты, содержащие висмут. Для эрадикации *Helicobacter pylori* целесообразно применение Улькависа® в комбинации с другими антибактериальными средствами, обладающими антихеликобактерной активностью и ингиби-торами 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.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, хроническая почечная недостаточность, гипокалиемия, беременность и период лактации, детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** Препарат не следует применять более 8 недель, также не рекомендуется во время лечения превышать установленные суточные дозы для взрослых. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.**

Не влияет. **Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

РК-ЛС-5№022995 от 24.05.2017 г. до 24.05.2022 г.

**Производитель:** КРКА, д.д. Ново место, Словения Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

**Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «КРКА Казахстан», РК, 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 19, корпус 1 б, 2-й этаж, 207 офис тел.: +7 (727) 311 08 09, факс: +7 (727) 311 08 12, info.kz@krka.biz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!**

# Ультразвуковое исследование печени в норме и патологии



А.А. Опарин – профессор, А.Г. Опарин – профессор,  
Ю.Г. Федченко – профессор, А.В. Благовещенская – доцент  
Харьковская медицинская академия последипломного образования Кафедра терапии,  
ревматологии и клинической фармакологии, г. Харьков

Заболевания печени занимают одно из центральных мест не только в гастроэнтерологии, но и во всей клинике внутренних болезней [1–3, 7]. Более того, в последние годы отмечается существенный рост данной патологии, в основном за счет неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени, а также гепатита С, и одновременно с этим – существенное омоложение данных заболеваний за счет лиц молодого возраста, что обуславливает их особое социальное значение [12–15, 17–19]. Вместе с тем отмечается в значительнейшем проценте случаев несвоевременная диагностика данных заболеваний и, следовательно, несвоевременное начало терапии. В связи с этим существенно возрастает роль знания врачами практического здравоохранения методов диагностики заболеваний печени и их правильной интерпретации [4–6, 18, 22, 24–26]. Среди этих методов одно из видных мест занимает ультразвуковое исследование печени [8–11, 23]. Особенностью данного метода исследования является то, что, с одной стороны, он является одним из наиболее распространенных и даже скрининговых методов, а с другой – знание врачами практического здравоохранения его возможностей, интерпретации его данных и комплексного анализа с другими методами исследования остается довольно-таки низким [20–21, 25].

A.A. Oparin – Professor, A.G. Oparin – Professor, Y.G. Fedchenko – Professor, A.V. Blagoveschenska – Ph.D.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

## Ultrasound research of the liver in normal and pathology

The article presents the main sonographic criteria for different liver diseases. It shows the possibilities of ultrasound in the diagnostic of the different liver diseases. There are noted questions of differential ultrasound diagnosis of liver diseases and medical tactics in those or other detectable sonographic changes in the liver.

**Keywords:** liver, ultrasound, hepatitis, cirrhosis, hepatosis.

Учитывая вышесказанное, целью данного обзора стало представление возможностей ультразвукового метода исследования в постановке диагноза различной патологии печени.

Все приведенные в статье сканограммы были сделаны пациентам, находящимся под наблюдением сотрудников кафедры и хранятся в кафедральном архиве.

### 1. УЗИ ПЕЧЕНИ В НОРМЕ

Нормальная печень имеет однородную изоэхогенную эхоструктуру, несколько более эхогенную, чем паренхима почек, и менее эхогенную, чем нормальная поджелудочная железа. В печени выделяется несколько сегментов.

Основными ультразвуковыми показателями печени, имеющими важное клинко-диагностическое значение, являются следующие, представленные на рисунке.

1. Косой вертикальный размер правой доли печени (КВР ПД), в норме не более 15 см;

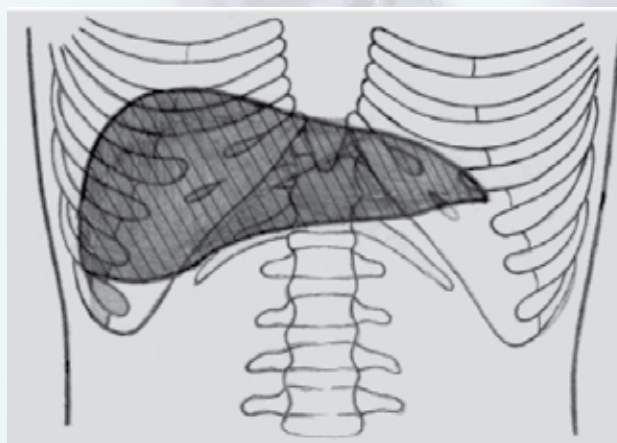
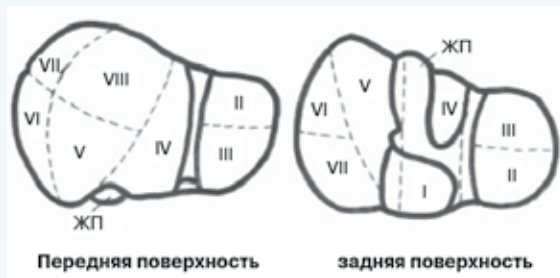


Рисунок 1. Скелетотопия печени



**Рисунок 2.** Сегменты печени. I. Хвостатая доля; II. Левый заднебоковой сегмент; III. Левый переднебоковой сегмент; IVa. Левый верхнемедиальный сегмент; IVb. Левый нижнемедиальный сегмент; V. Правый передненижний сегмент; VI. Правый задненижний сегмент; VII. Правый задневерхний сегмент; VIII. Правый передневерхний сегмент

Протокол ультразвукового исследования печени может включать в себя десятки показателей, однако наибольшую диагностическую ценность имеют показатели, представленные в следующем протоколе.

**Протокол ультразвукового исследования печени в норме:**

Печень мелкозернистая эхооднородная, контур ровный четкий, КВР ПД 12,4 см, КВР ЛД 5,7 см, сосудистый рисунок не изменен, желчные протоки не уширены, диаметр верхней полой вены 1,5 см, диаметр воротной вены 0,8 см, капсула не уплотнена, объемных образований не выявлено.

**2. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

**2.1. Жировой гепатоз (стеатоз, стеатогепатоз)**

**Жировой гепатоз** – это хроническое заболевание печени, характеризующееся повышенным накоплением жира в гепатоцитах.

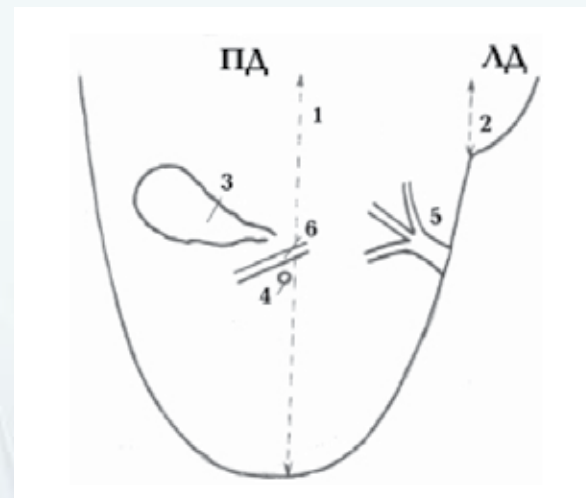
К формированию жирового гепатоза приводят следующие основные факторы:

- Токсический (алкоголь, инсектициды, стероиды, тетрациклин);
- Питательный (ожирение, голодание, внутривенное питание);
- Метаболический (сахарный диабет, болезни накопления гликогена, галактоземия, болезни накопления жиров, болезнь Гоше);
- Гипоксический (сердечно-сосудистая и легочная недостаточность, анемия).

В своем развитии жировой гепатоз проходит три стадии: 1) простое ожирение, когда деструкция гепатоцитов не выражена; 2) ожирение в сочетании с некробиозом гепатоцитов; 3) ожирение с начинающейся перестройкой дольковой структуры печени. Эта стадия рассматривается, как предцирротическая.



**Фото 1.** Сосудистый рисунок печени в норме (хорошо видны портальная (вверху) и кавальная (внизу) сосудистые системы)



**Рисунок 3.** Ультразвуковые показатели печени  
1. Косой вертикальный размер правой доли печени (КВР ПД), в норме до 15 см; 2. Косой вертикальный размер левой доли печени (КВР ЛД), в норме до 6–8 см; 3. Желчный пузырь; 4. Воротная вена (диаметр не более 1,2 см); 5. Нижняя полая вена (диаметр не более 1,8 см); 6. Общий желчный проток (диаметр до 0,3–0,4 см).

Жировой гепатоз, обусловленный самыми различными этиологическими факторами, имеет общую ультразвуковую картину.

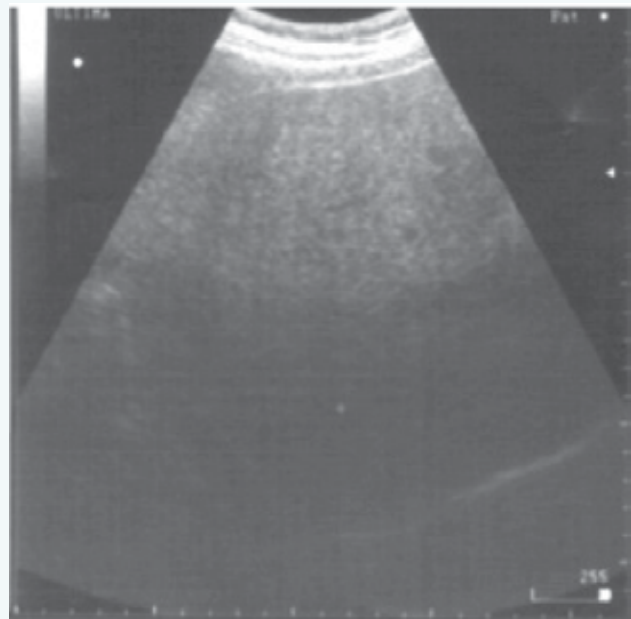
Общие ультразвуковые критерии, характерные для гепатоза:

- Печень увеличена в размерах;
- Паренхима печени диффузно уплотнена;
- Сосудистый рисунок обеднен;
- Появление эффекта дорсального затухания эхо-сигнала.





**Фото 2.** Жировой гепатоз II–III ст. Паренхима печени выражено уплотнена, сосудистый рисунок практически не просматривается, нижний край печени плохо визуализируется



**Фото 3.** Жировой гепатоз III ст. Паренхима печени выражено уплотнена, сосудистый рисунок практически не просматривается, нижний край печени и диафрагма не визуализируются

#### Выделяют три формы жирового гепатоза:

**Диффузная** – при ней в патологический процесс вовлекается вся паренхима печени;

**Локальная** – при ней в паренхиме печени определяются крупные изолированные участки жировой инфильтрации;

**Очаговая** – при ней в паренхиме выявляются единичные гиперэхогенные участки, практически не отличимые от нормальной печеночной ткани.

В подавляющем большинстве случаев встречается диффузная форма жирового гепатоза.

**При УЗИ также диагностируется 3 степени жирового гепатоза.**

#### I степень, эхопризнаки;

- структура печени незначительно уплотнена;
- увеличение КВР ПД в среднем до 16–17 см;
- обеднение сосудистого рисунка.

#### II степень, эхопризнаки:

- структура печени умеренно уплотнена;
- увеличение КВР ПД в среднем до 18–19 см;
- выраженное обеднение сосудистого рисунка;
- появление эффекта дорсального затухания эхосигнала.

#### III степень, эхопризнаки:

- структура печени выражено уплотнена;
- увеличение КВР ПД в среднем свыше 19 см;
- выраженное обеднение сосудистого рисунка, при котором даже крупные сосуды печени просматриваются очень плохо (печень, как «сквозь молоко»);
- диафрагма не визуализируется;
- выраженный эффект дорсального затухания эхосигнала, при котором нижний край печени практически не визуализируется.

По степени жирового гепатоза мы можем косвенно судить о функциональном состоянии органа, а также оценивать динамику патологического процесса. Поэтому определение степени гепатоза является клинически значимым и необходимым.

#### Протокол ультразвукового исследования при жировом гепатозе II степени

Печень мелкодиффузно уплотнена, эхонеоднородна, КВР ПД 17,8 см, КВР ЛД 9,4 см, сосудистый рисунок обеднен, желчные протоки не уширены. Отмечается эффект дорсального затухания эхосигнала. Капсула не уплотнена, объемных образований не выявлено.

## 2.2. Гепатиты

**Гепатит** – это заболевание печени, в основе которого лежит ее воспаление, выражающееся как в дистрофических и некробиотических изменениях паренхимы, так и в воспалительной инфильтрации стромы.

Он может быть первичным, т.е. развиваться как самостоятельное заболевание, так и вторичным, как проявление другой болезни. Также он делится на острый (экссудативный или пролиферативный) и хронический (активный, персистирующий и холестаτικός). Из этиологических факторов в патогенезе первичного гепатита ведущее место принадлежит: вирусам (вирусные гепатиты), алкоголю (алкогольный гепатит), медикаментам (лекарственный гепатит).

Из этиологических факторов вторичного гепатита ведущее место принадлежит: инфекциям (малярия, туберкулез, сепсис), интоксикациям (тиреотоксикоз, гепатотропные яды), заболевания ЖКТ и соединительной ткани.

Диагноз гепатит А выставляется при УЗИ не совсем верно, так как нет четких патогномичных ультра-

звуковых признаков – критериев гепатита. Поэтому более верно говорить о выявлении признаков гепатита при УЗИ, которые необходимо рассматривать в комплексе с клинической картиной заболевания и лабораторными показателями.

■ **Острый гепатит**

К ультразвуковым признакам, которые могут иметь место при остром гепатите, особенно средней и тяжелой степени течения, можно отнести следующие:

- увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности печени (печень становится более гипоэхогенной);
- наличие неоднородности в паренхиме печени;
- уширение печеночных желчных протоков.

Однако еще раз подчеркнем, что при остром гепатите данные критерии могут и отсутствовать, или может присутствовать какой-либо один из них.

Поэтому таким пациентам показано УЗИ в динамике.

■ **Хронический гепатит**

Также, как и при остром гепатите, при хроническом ультразвуковые критерии часто не четко выражены, особенно при легком течении заболевания.

При среднем и тяжелом течении заболевания сонографически могут отмечаться следующие признаки:

- увеличение печени в размерах;
- диффузное уплотнение паренхимы печени;
- обеднение сосудистого рисунка;
- закругление нижнего края печени;
- периваскулярный фиброз;
- выраженное уплотнение Глиссоновой капсулы (в норме до 0,3 см).

Учитывая вышесказанное, более грамотно при УЗИ писать не признаки гепатита, а признаки диффузной патологии печени.

**Протокол ультразвукового исследования при хроническом гепатите.**

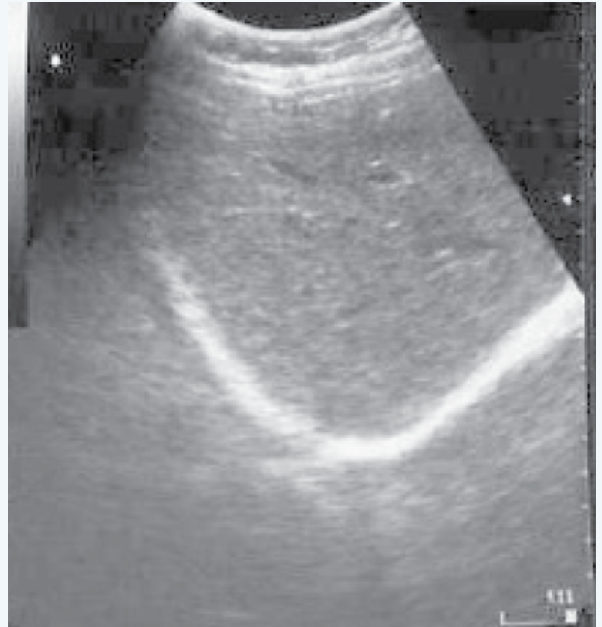
Печень мелкодиффузно уплотнена, эхонеоднородна, КВР ПД 16,8 см, КВР ЛД 8,3 см, выраженный периваскулярный фиброз, желчные протоки не уширены. Капсула уплотнена до 0,5 см, нижний край печени закруглен, объемных образований не выявлено.

**2.3. Цирроз печени**

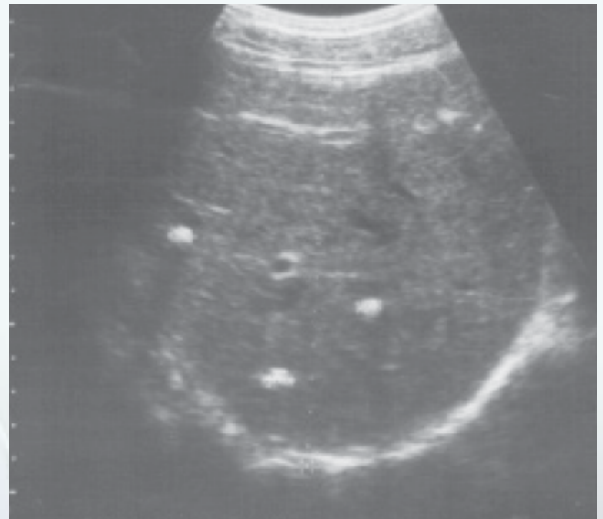
**Цирроз** – это хроническое заболевание, характеризующееся нарастающей печеночной недостаточностью в связи с рубцовым сморщиванием и структурной перестройкой печени.

По этиологии выделяют следующие виды циррозов:

- 1) инфекционный, к которому приводят вирусные гепатиты, паразитарные заболевания печени;
- 2) токсический, к которому ведут алкоголь, промышленные и пищевые яды, лекарственные средства;
- 3) билиарный, который может быть первичным при поражении внутрипеченочных желчных путей, и вторичным – при поражении внепеченочных желчных путей. Он развивается на фоне холестаза и холангита;
- 4) обменно-алиментарный, развивающийся при недостаточности белков и витаминов и при наследственных



**Фото 4.** Резко утолщенная капсула печени. У больного в анамнезе хронический гепатит



**Фото 5.** Эхопризнаки хронического гепатита (кальцинаты в паренхиме печени и уплотненная капсула)

нарушения обмена, в частности, болезни Конова-Лова-Вильсона;

- 5) циркуляторный (портальный), при венозном застое в печени;
- 6) криптогенный.

Выставление диагноза цирроза печени при УЗИ крайне затруднено, а в значительном проценте случаев невозможно. Так, на ранних стадиях при УЗИ цирроз практически не отличим от картины хронического гепатита или гепатоза II–III степени. И только, как правило, в терминальной стадии появляются четкие ультразвуковые критерии цирроза.

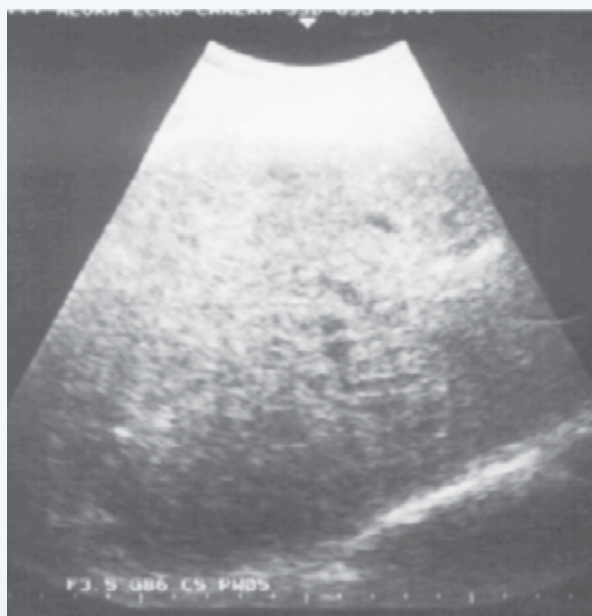
**К общим ультразвуковым признакам цирроза** при УЗИ можно отнести следующие:

- вначале увеличение, а затем, вследствие гибели печеночных клеток, уменьшение размеров печени;

- диффузное уплотнение паренхимы печени (печень становится более гиперэхогенной);
- выраженное обеднение сосудистого рисунка;
- признаки портальной гипертензии и, в первую очередь, появление множества извитых венозных сосудов в области ворот печени;
- спленомегалия;
- асцит, объем жидкости при этом может достигать 10 литров и более.

Также следует учитывать наличие двух форм цирроза: микронодулярный и макронодулярный.

При **микронодулярном циррозе** (при котором узлы регенерации до 1 см) на передний план выходит диффузное уплотнение паренхимы печени и выраженное обеднение сосудистого рисунка.



**Фото 6.** Эхопризнаки цирроза печени. Структура печени резко уплотнена, эхонеоднородна, сосудистый рисунок обеднен



**Фото 7.** Капиллярная гемангиома печени

При **макронодулярном циррозе** (при котором узлы регенерации до 5 см) отмечается появление в паренхиме печени узлов, которые по форме весьма напоминают метастазы, с которыми их и следует дифференцировать в первую очередь, а также портальная гипертензия и признаки собственно цирроза, то есть изменение внешней формы органа, неровность его контуров за счет разрастания ложных долек и септ.

## 2.4. Доброкачественные опухоли печени

### ■ Гемангиомы печени

Гемангиомы печени – это наиболее часто диагностируемые доброкачественные новообразования печени. Обычно их выявляют в виде случайных находок у взрослых без каких-либо характерных жалоб или биохимических изменений. Они могут увеличиваться при беременности и изредка приводят к задержке развития или к сердечной недостаточности у детей.

Сонографически они могут давать разнообразную картину из-за различий в степени васкуляризации, но наиболее часто определяются в виде четко отграниченного высокоэхогенного узла. Выделяют несколько видов гемангиом печени.

#### Гемангиомы печени

1. Капиллярная;
2. Венозная;
3. Кавернозная;
4. Гемангиоперицитомы.

#### 1. Капиллярная гемангиома

Капиллярные гемангиомы содержат множество мелких сосудов и видны при УЗИ в виде гиперэхогенных образований с нечетко или четко определяемыми краями без акустической дорожки (тени). Эти гемангиомы могут быть различных размеров, но чаще они мелкие и располагаются в печени поверхностно.

Среди гемангиом капиллярные гемангиомы встречаются в подавляющем проценте случаев, клинически они, как правило, не проявляются, малигнизируются в исключительнейших случаях. Клинику могут давать при достижении огромных размеров, сдавливая близлежащие сосуды, что встречается крайне редко. Поэтому их обнаружение обычно носит случайный характер.

Они также могут быть единичными и множественными. Для их контроля показано УЗИ 1 раз в 6–7 месяцев.

#### Протокол ультразвукового исследования капиллярной гемангиомы печени

В III сегменте печени определяется гиперэхогенное образование с четким, неровным контуром 1,5×0,8 см в диаметре без акустической дорожки.

#### 2. Венозная гемангиома

Имеет практически те же самые критерии и особенности, что и капиллярная, только определяется в виде темного изоэхогенного образования в печени.

#### 3. Кавернозная гемангиома и гемангиоперицитомы

Данные виды гемангиом встречаются редко и должны быть, в первую очередь, отдифференцированы от злока-

чественных новообразований. Для чего показано УЗИ в динамике, КТ и, безусловно, клинико-лабораторные данные.

Эти гемангиомы, как правило, достигают больших размеров, имеют неровный контур и гетерогенную структуру с наличием гипо- и анэхогенных включений, которые дают большие синусоидальные сосуды.

Наличие кровоизлияний в эти образования делает эхокартину еще более сложной. Определяются уровни жидкости и гиперэхогенные и сочетанные изменения в эхокартине, которые нельзя четко отдифференцировать от метастазов.

Допплеровское исследование может подтвердить сосудистую природу образований, а верифицировать диагноз желательно при ангиографии. Биопсии следует избегать, прибегая к ней лишь строго по показаниям, т.к. она может вызвать катастрофическое кровотечение. Данные гемангиомы обычно мало изменяются на протяжении длительного времени. В литературе описаны случаи спонтанной регрессии.

■ **Аденомы печени**

Эти редкие опухоли обычно встречаются у взрослых, но иногда и у детей, особенно в сочетании с другими заболеваниями, такими как болезни накопления гликогена или анемия Фанкони. Истинные аденомы печени состоят из гиперплазированных гепатоцитов, другие клетки печени отсутствуют. К моменту обнаружения они обычно достаточно велики (5 см и более) и могут вызывать боли в животе или кровоизлияния. Наиболее часто встречаются у женщин репродуктивного возраста и показывают четкую причинную связь с уровнем эстрогенов и приемом контрацептивных таблеток.

Сонографическая картина вариабельна, особенно если аденома осложнена кровоизлиянием. Наиболее часто проявляется в виде гиперэхогенного, четко выделяющегося образования, хотя иногда можно определять гипо- и анэхогенные участки. Иногда определяется гипоэхогенный ободок. Внешняя картина может отличаться, если аденома сочетается с сопутствующей патологией печени (болезни накопления гликогена). В этих случаях аденома может почти не выделяться, а быть гипоэхогенной или негомогенной. Если эхоструктура данного образования схожа с прилегающей паренхимой печени, то определить аденому почти невозможно.

**2.5. Злокачественные опухоли печени**

Злокачественные формы рака печени макроскопически делят на:

- 1) узловой рак, при котором опухоль представлена одним или несколькими узлами;
- 2) массивный рак, при котором опухоль занимает большую часть печени;
- 3) диффузный рак, при котором практически вся печень занята сливающимися опухолевыми узлами.

Гистологически опухоли печени делятся на:

- 1) гепатоцеллюлярный рак;
- 2) холангиоцеллюлярный рак;
- 3) смешанный;
- 4) гепатобластома.



Фото 8. Аденома печени

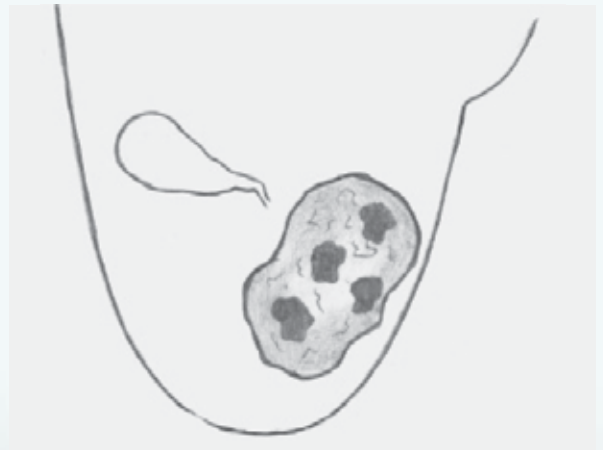


Рисунок 4. Первичная гепатома



Фото 9. Первичная гепатома

Гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак – наиболее часто встречающиеся первичные злокачественные опухоли печени.

В основном при УЗИ мы не можем выявить отдельные формы рака печени, который к тому же необходимо дифференцировать от кавернозной гемангиомы и гемангиоперицитомы, а также метастазов в печени и абсцессов.

#### Протокол ультразвукового описания первичной гепатомы

В правой доле определяется образование неправильной формы с четким неровным контуром, 5,2×4,7 см, гетерогенной структуры, с гипо- и анэхогенными участками.

##### ■ Диффузное озлокачествление

Диффузная малигнизация печени встречается гораздо реже, чем локальное поражение. Оно может образовываться путем слияния локальных зон поражения, инфильтративного роста опухоли или милиарных метастатических отложений. Эхоструктура печени может быть пониженной или повышенной эхоплотности, или, что встречается реже, изоэхогенной. Лимфома особенно склонна к диффузному распространению, обычно пониженной плотности, хотя эти изменения не всегда означают наличие метастазов. Часто реактивная лейкоцитарная инфильтрация возникает вторично в ответ на различные заболевания (любой локализации) и может давать сходную эхокартину.

Когда печень резко увеличена из-за метастазов, может встречаться желтуха на фоне снижения функции печени. В свою очередь, болезнь Ходжкина может вызывать внутрипеченочную билиарную обструкцию, а иногда сдавливание внепеченочной билиарной системы. Даже в отсутствие желтухи функциональные пробы печени обычно изменены при наличии метастазов.

##### ■ Метастазы в печени

Печень – одно из наиболее частых мест выявления метастазов из первичных опухолей различной локализации. Чаще они множественные, но могут быть и одиночными, особенно при раннем обнаружении. Растущие метастазы сдавливают прилежащую паренхиму печени, вызывая атрофию и образуя соединительный тканевый ободок. Большие метастазы часто испытывают недостаток кровоснабжения, что вызывает гипоксию и некроз в центре поражения. Сонографическая картина метастазов чрезвычайно разнообразна и отражает разнообразие структуры первичных опухолей. Обычно метастазы вызывают увеличение печени, хотя иногда они не проявляются вплоть до далеко зашедших случаев.

При этом следует учитывать, что метастазы размером менее 1 см при УЗИ не видны. И поэтому не обнаружение их при УЗИ еще не говорит об их реальном отсутствии. Поэтому пациентам при подозрении на онкопроцесс со стороны УЗИ показано динамическое наблюдение, а также проведение КТ.

Виды метастазов при УЗИ:

- Гиперэхогенные;
- Гипоэхогенные;
- Изоэхогенные;



Рисунок 5. Метастазы в печени



Фото 10. Множественные метастазы в печени

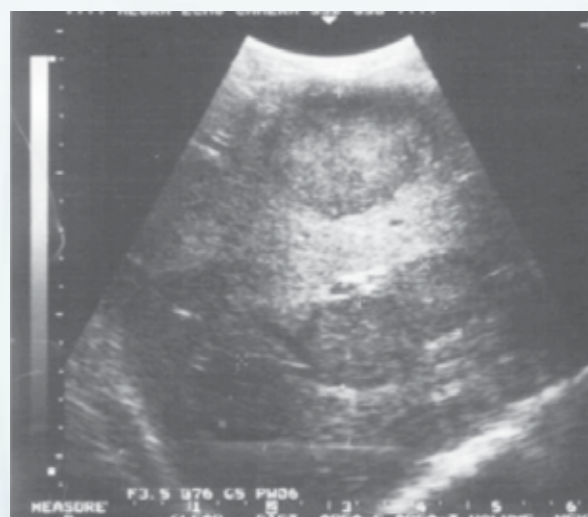


Фото 11. Множественные метастазы в печени

- Смешанные (гипо- и гиперэхогенные участки);
- «Глаз буйвола» (пораженная мишень). Центр мишени может быть гипер- или гипоэхогенным;
- Комплексные (кистозно-солидные).

Эти изменения могут быть локальными или диффузными. Не отмечается четкой взаимосвязи между сонографической картиной и гистологией опухоли. Изоэхогенные и инфильтративные метастазы тяжело диагностировать.

Гиперэхогенные метастазы дает карцинома, особенно из островкового аппарата поджелудочной железы, яичников и толстой кишки.

Гипоэхогенные метастазы дает любая опухоль, но особенно однородной ткани лимфома.

Изоэхогенные метастазы дает чаще всего аденокарцинома толстой кишки и рак молочной железы.

Смешанные метастазы дает чаще рак молочной железы.

Метастазы типа «глаз буйвола» дает чаще всего рак легкого.

Комплексные метастазы дает чаще всего рак толстого кишечника.

Также в ряде случаев можно говорить о «молодых» или «старых» метастазах.

По этиологии наиболее часто встречаются метастазы карциномы кишечника, особенно муциносекретирующий тип, псевдомуцинозная цистоаденокарцинома яичников, аденокарцинома желудка. Реже выявляют аденокарциному легких или меланому.

#### Протокол ультразвукового описания метастазов в печени

В правой доле печени определяется образование неправильной формы, с четким неровным контуром, 2,2×2,5 см, гипоэхогенным ободком и внутренней структурой, сопоставимой с тканью печени.

### 2.6. Кисты печени

Кисты печени подразделяются на врожденные и приобретенные.

#### 1. Врожденные кисты печени

Данные кисты делятся на простые, солитарные и поликистоз.

##### 1) Простые кисты

Простые кисты печени встречаются хоть и реже, чем в почках, но достаточно часто. Множественные кисты печени часто сочетаются с кистозным поражением других органов. Одиночные простые кисты печени встречаются в 1% случаев на популяцию. Частота их растет с возрастом. При увеличении до больших размеров они могут сдавливать билиарные тракты и паренхиму печени, но чаще являются бессимптомными. Их размеры могут достигать до 5–6 см и более.

#### Эхопризнаки:

Округлое анэхогенное образование с четким ровным контуром и акустической дорожкой.

Если стенка кисты резко выделяется или прерывна, ее необходимо дифференцировать с абсцессом, некрозом опухоли, эхинококком или лимфомой. Изредка простые кисты могут иметь перегородки, которые обычно являются следствием травмы или внутреннего кровотечения.

#### Протокол ультразвукового исследования кисты печени

В правой доле печени определяется округлое анэхогенное образование 3,3 см в диаметре, с четким ровным контуром и акустической дорожкой.

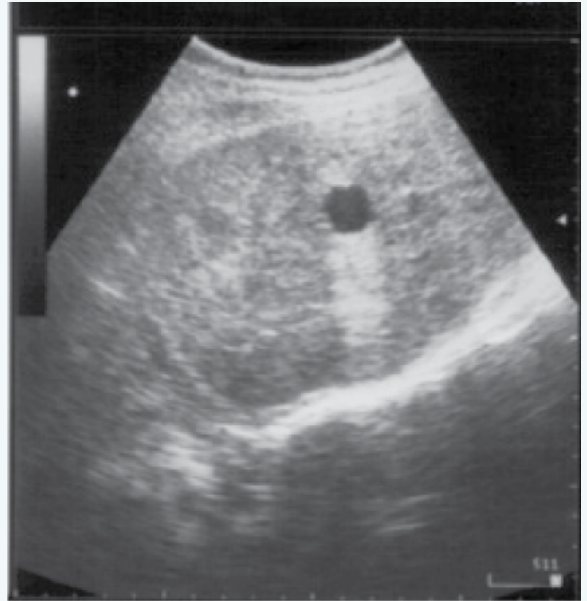


Фото 12. Простая киста печени



Рисунок 6. Киста печени

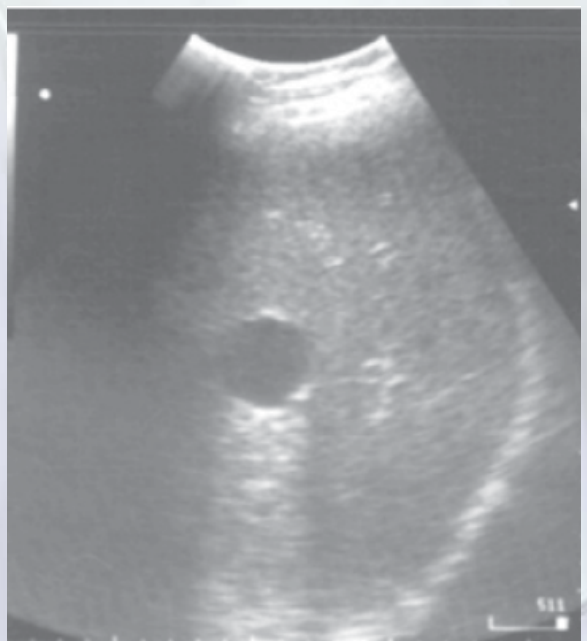


Фото 13. Простая киста правой доли печени

## 2) Солитарные кисты

Встречаются редко и представляют собой слившиеся простые кисты.

### Тактика в отношении кист

1) При обнаружении кисты необходимо установить за ней динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в 4–5 месяцев);

2) Следить за ростом кисты и тем, не сдавливает ли она близлежащие сосуды и протоки;

3) Следить за возможной малигнизацией кисты, в пользу которой будет говорить появление в полости кисты изоэхогенных разрастаний.

## 3) Поликистоз

Представляет собой тяжелое наследственное заболевание и характеризуется при УЗИ обнаружением большого количества кист, как в печени, так и других органах, и, в первую очередь, почках. Внешне они имеют форму простых кист.

### Протокол ультразвукового исследования при поликистозе

В правой и левой долях печени определяются множественные округлые анэхогенные образования от 1,6 до 3,8 см в диаметре, с четкими ровными контурами и акустической дорожкой.

## 2. Приобретенные кисты печени

Данный вид кист может быть обусловлен паразитарными, травматическими и воспалительными причинами.

Из них наиболее часто встречаются паразитарные или эхинококковые кисты, которые, в свою очередь, имеют несколько форм, а также отличаются в зависимости от длительности воспалительного процесса.

### Эхопризнаки:

Это округлые ячеистые образования с четким ровным контуром и акустической дорожкой.

Следует особо подчеркнуть, что вначале развития эхинококкоза имеет место простая наполненная жидкостью киста, которая неотличима от простой кисты. Затем, по мере прогрессирования патологического процесса или в зависимости от типа эхинококкоза с кистой происходят следующие изменения:

- Появляются внутренние перегородки (из-за появления и последующей гибели дочерних цист);
- Мультилокулярные цисты с гиперэхогенным матричным материалом;
- Комплексные массы с кистозными и однородными участками;
- Уплотненная кальцифицированная ткань с дистальной тенью;
- Гетерогенная структура с участками повышенной и пониженной эхогенности. Обычно при присоединении вторичной инфекции. Если присутствует воздух, то эхогенность повышается.

Эхинококковые кисты обычно округлые или овальные, хорошо очерчены, с выделяющейся стенкой. Хотя в типичных случаях диагноз не вызывает затруднений, возможны атипичные проявления, когда серологические реакции на эхинококковую инфекцию должны быть про-

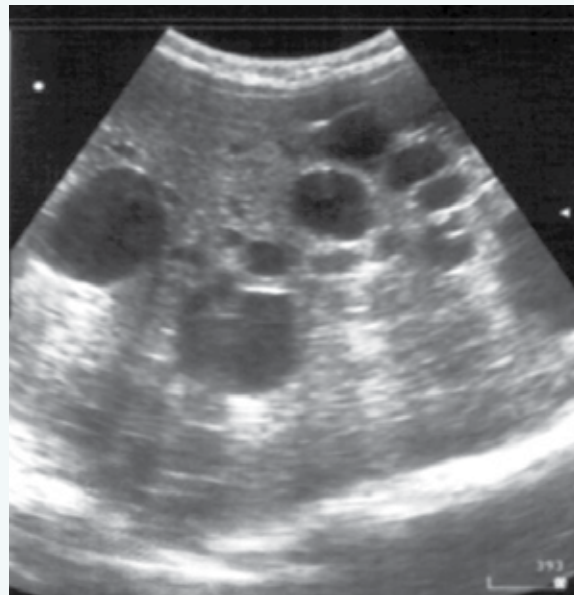


Фото 14. Поликистоз



Фото 15. Эхинококковая киста печени



Фото 16. Эхинококковая киста печени



Рисунок 7. Эхинококковая киста печени



Фото 17. Асцит



Рисунок 8. Асцит

ведены, прежде чем приступать к биопсии пораженного участка (биопсии следует избегать из-за возможности распространения инфекции).

**Протокол ультразвукового исследования эхинококковой кисты**

В правой доле печени определяется округлое образование 3,7 см в диаметре, с четким

ровным контуром, наличием во внутренней структуре гипоэхогенных образований и акустической дорожкой.

**2.7. Абсцесс печени**

Абсцесс печени чаще бывает вторичным после катетеризации пупочной вены, аппендицита, хирургического вмешательства, почечных инфекций или иммунодефицитах (хронический гранулематоз у детей, СПИД и т.д.).

Возбудителем часто является стафилококк. У взрослых 50% возбудителей – анаэробы, что отражает частоту распространения инфекции из кишечника.

Абсцессы могут быть единичными и множественными.

**Эхопризнаки:**

При УЗИ часто бывает возможным поставить не только само наличие абсцесса, но определить и стадию его формирования.

В стадии формирования абсцессы, как правило, имеют неровные и нечеткие контуры и гипоэхогенную структуру. В эту стадию их трудно отдифференцировать при УЗИ от опухоли. Поэтому необходимо учитывать клинику заболевания.

Сформировавшийся абсцесс может содержать сгустки или реже – перегородки. Причем отмечается расслоение внутри абсцесса, когда более жидкая часть находится сверху, а более густая – внизу. При перемене положения тела больного отмечается перемещение этого внутреннего содержимого. Гипоэхогенный ободок может окружать наружный край абсцесса, т.к. вокруг абсцесса проявляется фиброзная реакция в виде повышения эхогенности стенки, которая со временем может кальцифицироваться, давая высокий уровень эхогенности с дистальной акустической тенью. Газообразующие организмы повышают интенсивность отражения внутренней структуры абсцесса иногда даже выше, чем эхогенность стенок.

При успешном лечении антибиотиками, но без хирургического или радиобиологического воздействия, наблюдается медленное уменьшение размеров анэхогенной зоны с повышением эхогенности пристеночной области, которая может сохраниться в виде постоянного рубца.

**2.8. Застойная печень**

Данное состояние характеризуется застоем венозной крови в печени, обусловленным самыми разнообразными причинами, из которых одно из первых мест занимает сердечно-сосудистая недостаточность.

**Эхопризнаки:**

- увеличение v.cava inf. – диаметр более 1,8 см;
- увеличение v.p. – диаметр более 1,2 см;
- печень полнокровная;
- асцит.

Диагноз может быть уже правомочен при наличии хотя бы одного критерия.

Следует также подчеркнуть, что при наличии или подозрении на асцит или гидроторакс УЗИ позволяет:

- Определить локализацию свободной жидкости;
- Определить объем свободной жидкости;
- Выбрать оптимальное место для проведения лечебно-диагностических манипуляций;



- Проверить качество выполнения лечебно-диагностических манипуляций;
- Определить качество и успешность проводимой терапии (в частности, в отношении скорости накопления жидкости).

#### **Протокол ультразвукового исследования при застойной печени**

Печень полнокровна, эхооднородна, КВР ПД 15,8 см, КВР ЛД 7,3 см, сосудистый рисунок выражен,

воротная вена – 1,5 см в диаметре, нижняя полая вена 2,3 см в диаметре, желчные протоки не уширены. Капсула не уплотнена, объемных образований не выявлено.

Таким образом, метод сонографического исследования печени является одним из ведущих в постановке диагноза как заболеваний данного органа, так и целого ряда патологий со стороны других органов и систем. ■

#### **Список литературы**

1. Абдуллаев Р.Я. Эхография печени. – Харьков: Планета-Принт, 2015.
2. Внутренние болезни / Елисеев Ю.Ю., Бережнова И.А., Назарова Л.С., Белякова Н.И. – М., 2007. – 896 с.
3. Возианова Ж.И., Голубовская О.А. Возможности современного комплексного ультразвукового исследования печени у больных хроническим вирусным гепатитом С // Журн. Акад. наук Украины. – 2007. – Т. 14, №4. – С. 72–86.
4. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение // Под ред. Каменина А.В., Хазанова А.И. – М.: Миннош, 2007. – 602 с.
5. Голубовская О.А. Изменение васкуляризации паренхимы печени у больных вирусным гепатитом С, по данным УЗИ // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №5 (43). – С. 54–56.
6. Григорьев П.Я. Постхолестатэктомический синдром: диагностика и лечение. // Леч. врач. – 2004. – №4. – С. 34–38.
7. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
8. Дроздов А.А. Заболевания крови. Полный справочник. – М.: Эксмо, 2008. – 608 с.
9. Жестовская С.И., Якимова В.Б. Особенности артериальной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозе печени // Ультразвуковая диагностика. – 2005. – №5. – С. 13–17.
10. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
11. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 200 с.
12. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Издат. Дом «М; Вести», 2005. – 536 с.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литера, 2007. – 160 с.
14. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
15. Клинические разборы: Внутренние болезни / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Липерра, 2005. – 608 с.
16. Корниенко Е.А., Дмитренко Н.А. Применение медицинской техники при функциональной диагностике в гастроэнтерологии. – СПб., 2006. – 103 с.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: учеб. пособие. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
18. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 720 с.
19. Митьков В.В., Митькова М.Д., Федотов И.Г. Оценка портальной кровотока при циррозе печени // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – №4. – С. 10–17.
20. Опарін О.А., Лаврова Н.В., Благовещенська А.В., Кореновський І.П. Клініко-ультразвукові паралелі діагностики захворювань внутрішніх органів. Навчальний посібник. Рекомендовано МОН України. – Харків: Факт, 2010. – 328 с.
21. Опарин А.Г., Кореновский И.П. Ультразвуковая диагностика. – Харьков: Глобус, 1997. – 128 с.
22. Опарін А.Г., Опарін О.А., Федченко Ю.Г. Місце інструментальних методів дослідження в діяльності лікаря загальної практики – сімейної медицини // II з'їзд лікарів загальної практики – сімейної медицини України: тези. – Харків, 2005. – С. 143.
23. Опарин А.А., Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Двошкина Ю.И. Лекции по гастроэнтерологии. – Харьков: Факт, 2013.
24. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998.
25. Полушкина Н.Н. Диагностический справочник гастроэнтеролога. – М.: АСТ, 2010. – 672 с.
26. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней // Под. ред. Б.И. Шулуток, С.В. Макаренко. – СПб., 2012. – 354 с.

*Впервые опубликовано в журнале «Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини», №2, 2016 г., стр. 1–12.*

# Saccharomyces boulardii при заболеваниях желудочно–кишечного тракта



**Д.А. Кайбуллаева** – к.м.н., врач высшей категории, старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и гепатологии Научно–исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

В настоящее время все чаще признается связь между микробиотой кишечника и здоровьем человека. Кишечная микробиота у младенца начинает напоминать взрослую флору в возрасте 3 лет, а затем в течение всей жизни человека существуют временные и пространственные изменения в распределении микробов от пищевода до прямой кишки. Исследователи подсчитали, что человеческий организм содержит 10<sup>14</sup> клеток, только 10% из которых являются собственно человеческим телом. Кишечный тракт представляет собой сложную, динамичную и разнообразную экосистему взаимодействующих аэробных и анаэробных, непатологических бактерий. Это стабильная колония включает в себя более 400 отдельных видов.

Развитие технологий секвенирования генома и биоинформатики позволило ученым тщательно изучить эти микроорганизмы, их функции и взаимодействия с микробами-хозяином как в области здравоохранения, так и в области болезней.

Обычная кишечная микробиота придает специфическую функцию метаболизму питательных веществ хозяина, ксенобиотическому и лекарственному метаболизму, поддержанию структурной целостности слизистой оболочки кишечника, иммуномодуляции и защите от патогенов (рис. 1). Несколько факторов играют определенную роль в формировании нормальной микробиоты кишечника. Они включают (1) способ родоразрешения; (2) грудное вскармливание в младенчестве и диета во взрослой жизни (мясная или вегетарианская); и (3) использование антибиотиков. Важнейшей проблемой использования антибиотиков является долгосрочное

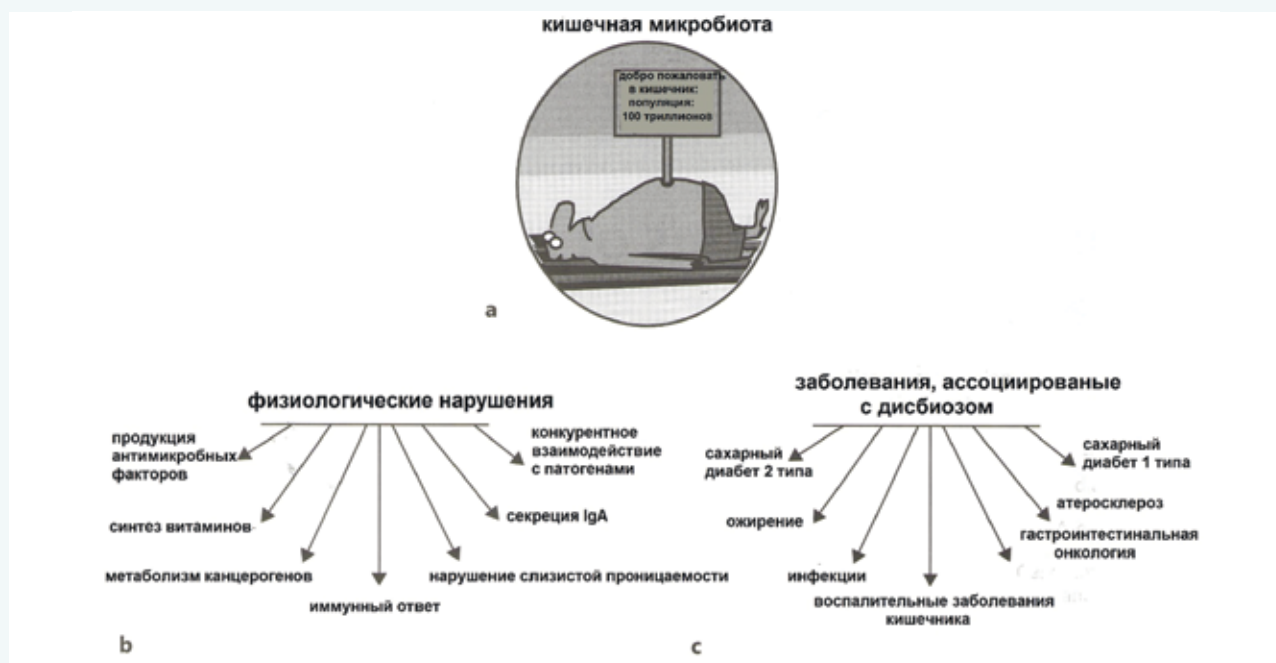
изменение нормальной здоровой кишечной микробиоты и горизонтальная передача генов устойчивости.

Интерес научного сообщества к микробиоте значительно возрастает в связи с фактом влияния микрофлоры на множество заболеваний кишечника (аутоиммунных – язвенный колит и болезнь Крона; функциональных – синдром раздраженного кишечника), аллергической патологии, метаболических расстройств (сахарный диабет, ожирение) [1], нейродегенеративных заболеваний (рис. 1). С иммунологической точки зрения микроорганизмы рассматриваются как возбудители иммунной системы хозяина, которая распознает и устраняет их. Однако большинство бактерий кишечника являются непатогенными, как правило, находящимися в симбиозе с энтероцитами [2].

**Пробиотики** – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах,

оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина. Как пробиотики чаще всего используются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, но также эту роль играют и дрожжи *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *E. coli* и *Bacillus* [10].

Французский микробиолог Henry Boulard в 1923 г. после наблюдения в Индокитае за тем, как местные жители применяли тропические растения при расстройстве пищеварения, выделил штамм грибка, позже получившего его имя [28]. *S. boulardii* относят к актиномицетам, выделяемым из китайской сливы, обладающим генетически детерминированной устойчивостью по отношению почти ко всем группам антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных агентов. Это свойство принципиально отличает *S. boulardii* от других микробных пробиотиков на основе бактерий облигатной кишечной микрофлоры (содержащих бифидо- и лакто-



**Рисунок 1.** Колонизация микробиоты в организме хозяина (a. Belvins C.L., 2013) [27]

бактерии, фекальный энтерококк) и позволяет использовать его одновременно с курсом антибактериальной терапии. *S. boulardii* не подавляет рост облигатных микроорганизмов в полости кишки.

Благодаря лиофилизированной форме, *S. boulardii* устойчив к действию соляной кислоты и желчи, а также к протеолизу; при ежедневном приеме обнаруживается во всех отделах желудочно-кишечного тракта [3, 4]. Эти дрожжи являются для человека транзитной флорой, поэтому через 2–5 дней после окончания приема препарата полностью выводятся из организма без побочных явлений [5].

Важно отметить, что *S. boulardii* продемонстрировали клиническую и экспериментальную эффективность при желудочно-кишечных заболеваниях с преобладающим воспалительным компонентом, что указывает на то, что этот пробиотик может влиять на клеточные сигнальные пути, активированные при многих воспалительных состояниях. Экспериментальные исследования показали, что *S. boulardii* индуцируют защитную реакцию против энтеропатогенов [3, 4], модулируют иммунный ответ хозяина [5], уменьшают воспаление [6] и ги-

дроэлектrolитную секрецию [7], ингибируют бактериальные токсины [8, 9].

Непатогенные дрожжи *Saccharomyces boulardii* применяются более 30 лет для профилактики и лечения диарейных заболеваний инфекционного генеза с преимущественно секреторным механизмом развития – бактериальной и вирусной диареей. С 1976 по 2017 г. проведено свыше 90 рандомизированных исследований по применению *S. boulardii* при 15 различных заболеваниях. Наиболее изученное показание – острая диарея в педиатрической практике, профилактика антибиотико-ассоциированной диареи, лечение *Helicobacter pylori*, или профилактика нежелательных явлений, связанных с эрадикационной терапией. Высокий уровень доказательности также при лечении острой диареи у взрослых и воспалительных заболеваний кишечника. Другие показания – инфекции, вызванная *Clostridium difficile*, лямблиями, диарея путешественников. *S. boulardii* хорошо переносятся независимо от возраста.

**Пребиотик** – селективно ферментированный ингредиент, который образуется при специфич-

ных изменениях в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, и, таким образом, оказывает положительный эффект(ы) на состояние здоровья хозяина [10]. Ключевые аспекты пребиотиков заключаются в том, что они не перевариваются в ЖКТ хозяина, и в том, что они оказывают благоприятное воздействие на состояние здоровья индивидуума посредством влияния на собственные полезные для хозяина микробы. Самые известные пребиотики – это:

- Олигофруктоза;
- Инулин;
- Галактоолигосахариды;
- Лактулоза;
- Олигосахариды грудного молока.

**Совместное применение пребиотиков и пробиотиков** оказывает симбиотическое влияние на кишечную среду, результатом которого является положительное влияние на здоровье человека. Как пробиотики, так и пребиотики показали свои положительные эффекты, выходящие за пределы желудочно-кишечного тракта, но данная публикация сфокусирована на их воздействии на кишечник.

**Целью** данной публикации является обзор клинических до-

казательств эффективности и безопасности симбиотика лиофилизированной дрожжевой культуры *Saccharomyces boulardii* с фруктоолигосахаридами в профилактике и лечении желудочно-кишечных расстройств с разнообразной этиологией.

Механизм действия *S. boulardii* (представлен на рис. 2) определяется несколькими аспектами [11, 12]:

- прямым антимикробным действием;
- прямым и опосредованным антитоксическим действием (связывание микробных токсинов в кишечнике);
- антисекреторным эффектом (уменьшает кишечную секрецию воды и электролитов при секреторной диарее);
- прямым и опосредованным антивирусным действием;
- трофическим действием на кишечную стенку (стимулирует ферментативную активность кишечных дисахаридаз и других пищеварительных ферментов); восстанавливает слизистый барьер;
- неспецифическим иммуномодулирующим действием.

A: Распределение *Saccharomyces boulardii* (*S.b.*) при пероральном приеме: улучшение выработки секреторного IgA (sIgA) кишечной стенкой и экспрессии каемочных мембранных ферментов (КМФ) (вероятна корреляция с секрецией полиаминов).

B: Токсин холеры (СТ) связывается на поверхности эпителиальной клетки. Индуцируемое аденилатциклазой (АЦ) снижение секреции хлоридов (Cl). *Saccharomyces boulardii* продуцируют белок 120 kDa, ингибирующий активацию АЦ.

C: *Saccharomyces boulardii* нейтрализуют бактериальные токсины. Дрожжи продуцируют протеиназу 54 kDa, проявляющую протеолитическую активность в отношении токсинов А и В *Clostridium difficile*, а также белок фосфатазы 63 kDa, отвечающий за дефосфорилирование ЛПС энте-

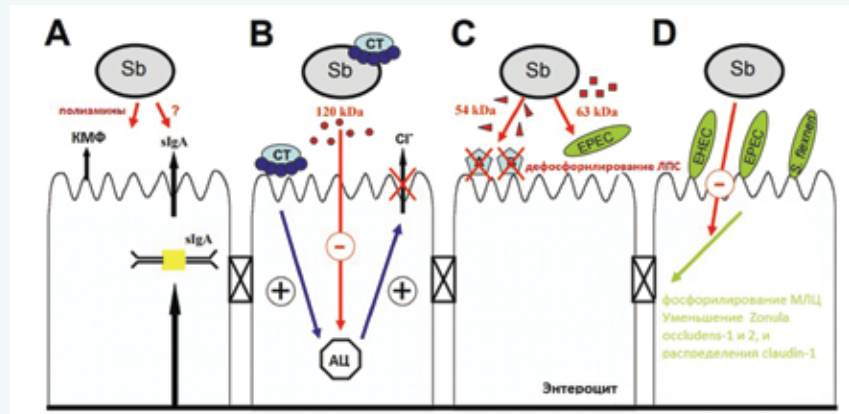


Рисунок 2. Механизм действия *Saccharomyces boulardii* (адант. G. Zanello et al. 2009) [11]

ропатогенной *Escherichia coli*.

D: Кишечные патогены – энтерогеоморрагическая (ЕНЕС) и энтерогеоморрагическая (ЕПЕС) *Escherichia coli* и *Shigella flexneri* оказывают повреждающее действие на слизистый барьер. *Saccharomyces boulardii* прерывают фосфорилирование миофиламентов легких цепей (МЛЦ), что восстанавливает содержание *Zonula occludens 1* и *2* (ZO-1, ZO-2), а также распределение *claudin-1 distribution*. Т.о. восстанавливается слизистый барьер.

**Антибиотико-ассоциированная диарея.** Наиболее частой причиной антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) является рост *Clostridium difficile* или других патогенов в результате применения антибиотиков ряда клиндамицина, цефалоспоринового, пенициллинового рядов, фторхинолонов или антибиотиков, содержащих клавулоновую кислоту. ААД развивается у 20–25% стационарных пациентов и 10% пациентов общей популяции.

Этиологическим фактором псевдомембранозного колита в 95% случаев является *Clostridium difficile*. *C. difficile* – анаэроб, Грампозитивная спорообразующая бактерия, продуцирующая токсины А и В.

Факторами риска развития *C. difficile*-ассоциированной инфекции являются:

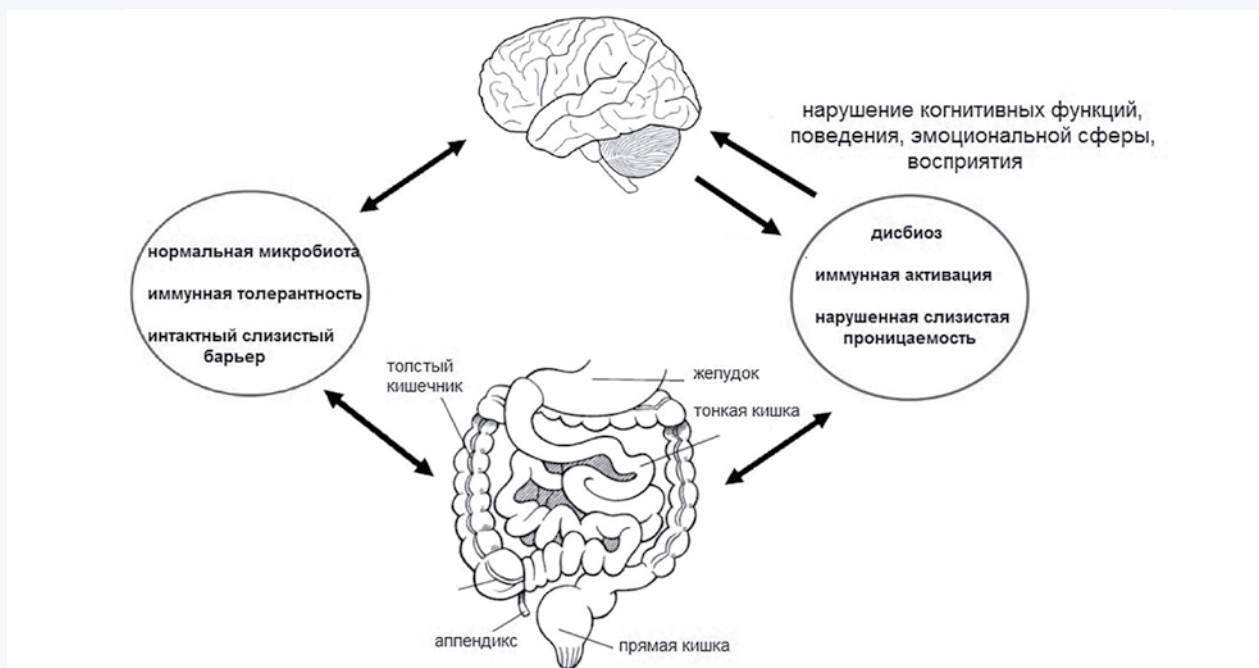
- Старший возраст;
- Применение назогастрального зонда;
- Гастроинтестинальные про-

цедуры;

- Пребывание в палате интенсивной терапии;
- Длительность стационарного лечения;
- ВИЧ;
- Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали эффективность *S. boulardii* 1 г/день в течение 28 дней в дополнение к метронидазолу и ванкомицину [12].

**Воспалительные заболевания кишечника.** Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), – рецидивирующие заболевания, при которых наблюдается хроническое воспаление различных отделов ЖКТ с развитием диареи и боли в животе. Причиной воспаления служат клеточно-опосредованные реакции в слизистой оболочке. Точная причина ВЗК остается неясной, однако результаты исследований позволяют предполагать, что пусковым фактором ненормальной иммунной реакции служит нормальная кишечная микрофлора у пациентов с многофакторной генетической предрасположенностью (возможно, включая нарушенные эпителиальный барьер и слизистую иммунную защиту). Не удалось обнаружить специфического фактора внешней среды, питания, инфекционного агента, служащего причиной ВЗК.



**Рисунок 3.** Схематическое изображение головной мозг-кишечник-микробиота. Нарушенный состав микрофлоры приводит к повышению проницаемости и активации местного иммунитета (опосредовано медиаторами воспаления и другими нейроактивными молекулами, циркуляция которых к головному мозгу вызывает изменения в поведении и психоэмоциональной сфере). Адапт. с Quigley E.M (2018) [21]

Многочисленные исследования показали, что нарушения имеются практически во всех звеньях иммунной системы кишечника, начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентации антигена HLA, и заканчивая функциями моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Как было показано в эксперименте и клиническими исследованиями, *S. boulardii* влияют как на клеточный, так и гуморальный иммунитет при ВЗК, подавляя экспрессию генов провоспалительных цитокинов, нормализуя субпопуляцию Т-клеток [13, 14]. Применение пробиотика позволяет уредить частоту стула при болезни Крона [15], снизить индекс активности при левостороннем язвенном колите и способствует длительной ремиссии в комбинации с месалазином при язвенном колите [16] и болезни Крона [17].

**Диарея путешественников.** Согласно определению Центра по контролю и профилактике за-

болеваний (CDC), диарея путешественников (ДП) относится к наиболее предсказуемому заболеванию, связанному с путешествиями. Встречается у 30–70% путешественников в зависимости от направления и сезона поездки. Поскольку причиной патологии является плохая гигиена пищи и воды в локальных точках питания, основной принцип профилактики инфицирования кишечными патогенами гласит: «Вари, кипяти или забудь».

Этиологическим фактором являются бактериальные агенты (*Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*). В настоящее время дискутируется роль *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas spp.*, и патогенов, которых стали обнаруживать лишь в последние годы (*Acrobacter*, *Larobacter*, энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis*). Вирусная диарея может быть вызвана множеством патогенов, включая norovirus, rotavirus и astrovirus. Наиболее частой протозойной инфекцией при ДП является лямблия. *Entamoeba histolytica* и

*Cryptosporidium* обычно не имеют большого распространения. Риск заразиться *Cyclospora* высок в некоторых районах в зависимости от сезона: Непал, Перу, Гаити и Гватемала.

Факторы риска: ДП встречается с одинаковой частотой у лиц обоих полов, чаще у молодых. Как правило, >1 эпизода может встречаться и при единичной короткой поездке. При опросе путешественников в Катманду, Непал, в среднем отмечалось 3,2 эпизода ДП на человека в течение первого года поездки. Другим фактором риска является сезон в стране с умеренным климатом, так в южной Азии, например, риск развития ДП выше в теплые месяцы, предшествующие муссону.

Рандомизированные исследования показали эффективность от 12 до 45% в профилактическом приеме пробиотиков, включая *S. boulardii* [18, 19].

**Синдром раздраженного кишечника.** Римские критерии IV (2016) дали четкое определение патогенезу функциональных гастроинтестинальных

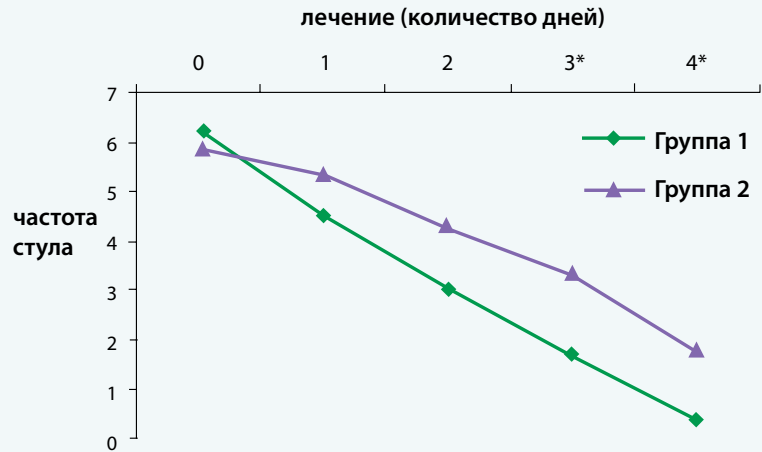
расстройств. Ключевое место при данной патологии отводится взаимосвязи головной мозги-кишечник, в основе которой лежит «воспалительная гипотеза» психологических расстройств [20]. Бактериальные токсины инициируют иммунный ответ посредством метаболитов или нейротрансмиттеров, например, серотонин.

**Диарея в детском возрасте.** Согласно обзорам Cochrane, MEDLINE, и EMBASE, а также Всемирной Гастроэнтерологической Организации (World Gastroenterology Organization), в детской практике всего 6 таксономических групп (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, and/or *Bacillus*) относят к пробиотикам с высокой доказательной базой [22]. Плацебо-контролируемые исследования показали, что применение *S. boulardii* при острой диарее у детей позволяет сократить продолжительность диареи, а также уменьшить количество дней госпитализации (рис. 4) [23]. Благодаря механизму действия, пробиотик показал свою эффективность в педиатрической практике, также в лечении острого гастроэнтерита, профилактике антибиотико-ассоциированной диареи [24].

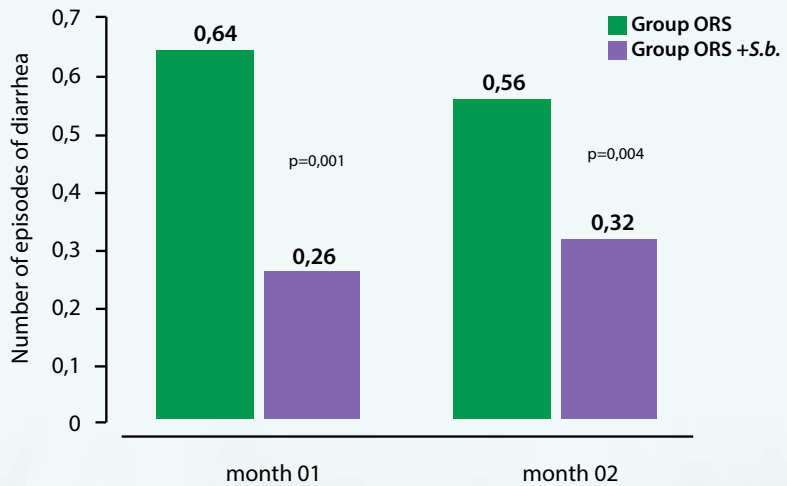
Значительным преимуществом пробиотика является профилактическое действие в отношении новых эпизодов диареи (рис. 5) [25].

*S. boulardii* рекомендованы профессиональным педиатрическим сообществом (Европейское сообщество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Европейское общество инфекционных заболеваний у детей) для профилактики и лечения диареи, острого гастроэнтерита в детской практике [25, 26].

Таким образом, сочетанное применение пробиотика *Saccharomyces boulardii* с фруктоолигосахаридами, благодаря



**Рисунок 4.** Средняя частота стула при терапии острой диареи у детей: 250 mg *Saccharomyces boulardii* дважды в день в течение 7 дней (группа 1, n=16) или плацебо (группа 2, n=11). \* P<0,05 (U-тест Манна-Уитни) на 3 и 4 дни. Адапт. Т.В. Ozkan et al. (2007) [5]



**Рисунок 5.** *S. boulardii* уменьшает вероятность развития новых эпизодов диареи

иммунологическим и местным протективным, метаболическим и репаративным эффектам, обеспечивает широкое применение при гастроинтестинальных патологиях. Эффективность препарата доказана для профилактики или лечения антибиотико-ассоциированной диареи, воспалительных заболеваний кишечника и диареи инфекционного генеза как у взрослых, так и в детской практике.

Профиль переносимости и безопасности пробиотика во всех возрастных группах сопоставим с плацебо, что обеспечивает препарату достойное место среди современных технологий профи-

лактической и восстановительной медицины.

В настоящее время на казахстанском рынке присутствует препарат Нормобакт® Энтеро (Фармацевтический завод Польфарма, Польша), содержащий лиофилизированную культуру *S. boulardii*. Данный препарат является синбиотиком – кроме дрожжевой культуры *S. boulardii* в состав входит пребиотик фруктоолигосахарид.

Особого внимания заслуживает факт, что Нормобакт® Энтеро не содержит белки коровьего молока, лактозу и глютен, что важно для пациентов с дисбиозом. ■

5 млрд. *Saccharomyces boulardii*  
+ фруктоолигосахариды



# нормобакт® ЭНТЕРО

отменит планы  
диареи



Показания к применению: поддержание нормальной бактериальной флоры пищеварительного тракта.

Способ применения: взрослые 1-2 капсулы или саше, дети старше 3-х лет – 1 капсула или саше, дети до 3 лет: 1 саше в день. Внутрь, запивая теплой жидкостью.

Побочные действия: в инструкции не предусмотрены.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость сои и других компонентов препарата.

Особых инструкций по применению у беременных и кормящих нет.

Условия отпуска: без рецепта.

Производитель: Мастер Фарм АО, ул. Версальская 8,91-203 Лодзь, Польша. Организация принимающая претензии от потребителей: АО «Химфарм». Г. Шымкент, ул. Рашидова, 81, тел. 8 (7252)561342.

Биологически активная добавка к пище. Не является лекарственным средством. Без ГМО. Свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000024.02.17 от 13.02.2017. Свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003.E.000025.02.17 от 13.02.2017.

## Список литературы

1. A.W.F. Janssen, S. Kersten. The role of the gut microbiota in metabolic health // *The FASEB Journal*. – 2015. – Vol. 29, No.8. – P. 3111–3123.
2. S.M. Jandhyala, R. Talukdar et al. Role of the normal gut microbiota // *World J. Gastroenterol.* – 2015; 21 (29): 8787–8803.
3. Czerucka D., Dahan S., Mograbi B., et al. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli* infected T84 cells // *Infect Immun.* – 2000; 68: 5998–6004.
4. Mumy K.L., Chen X., Kelly C.P., and McCormick B.A. *Saccharomyces boulardii* interferes with *Shigella* pathogenesis by post-invasion signaling events // *Am J. Physiol.* – 2007; 294: G599–609.
5. Ozkan T.B., Sahin E., Erdemir G., and Budak F. Effect of *Saccharomyces boulardii* in children with acute gastroenteritis and its relationship to the immune response // *J. Int Med Res.* – 2007; 35: 201–212.
6. Lee S.K., Kim H.J., Chi S.G., et al. *Saccharomyces boulardii* activates expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in HT-29 cells // *Korean J. Gastroenterol.* – 2005; 45: 328–334.
7. Lee S.K., Kim H.J., Chi S.G., et al. *Saccharomyces boulardii* activates expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in HT-29 cells // *Korean J. Gastroenterol.* – 2005; 45: 328–334.
8. Castagliuolo I., Riegler M.F., Valenick, et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa // *Infect Immun.* – 1999; 67: 302–307.
9. Tasteyre A., Bark M., Karjalainen T. et al. Inhibition of in vitro cell adherence of *Clostridium difficile* by *S. boulardii* // *Microb. Pathog.* – 2002; 32: 219–225.
10. Francisco Guarner et al. Probiotics and prebiotics // *WGO Global Guideline*. – 2017.
11. Zanello G., Meurens F., Berri M. and Salmon H. *Saccharomyces boulardii* effects on gastrointestinal diseases // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2009; 11: 47–58.
12. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease // *JAMA*. – 1994.
13. Dalmasso G., Cottrez F., Imber V. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes // *GASTROENTEROLOGY*. – 2006; 131: 1812–1825.
14. Thomas S., Metzke D., Schmitz J., Dörffe Y.I., and Baumgart D. Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011; 301: G1083–G1092.
15. Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M., Testoni P.A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* – 2000; 45: 1462–1464.
16. Guslandi M., Giollo P., Testoni P.A. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J. Gastroenterol Hepatol.* – 2003; 15: 697–698.
17. Plein K., Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea—a pilot study. *Z. Gastroenterol.* – 1993; 31: 129–134.
18. Giddings S.L., Stevens A.M., Leung D. Traveler's Diarrhea // *Med Clin North Am.* – 2016; 100 (2): 317–330.
19. <https://www.medscape.com/viewarticle/887515>
20. Moser G., Fournier C., Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome // *Wien Med Wochenschr.* – 2018; 168: 62–66.
21. Quigley E.M. al. // *J. Clin Med.* – 2018 Jan; 7 (1): 6.
22. Feizizadeh S., Abargouei A.S., Akbari V. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea // *PEDIATRICS*. – 2014. – Vol. 134, №1.
23. Kurugöl Z., Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea // *Acta Paediatr.* – 2005 Jan; 94 (1): 44–7.
24. Vandenplas Y.I., Brunser O., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood // *Eur J. Pediatr.* – 2009 Mar; 168 (3): 253–65.
25. Vandenplas Y., Brunser O., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood // *Eur J. Pediatr.* – 2014; DOI: 10.1007/s00431-008-0879-7.
26. Buck M.L. *Saccharomyces boulardii* as a Probiotic for Children // *PEDIATRIC PHARMACOTHERAPY*. – 2009; Volume 15, N.7.
27. Belvins C.L. Innate immune functions of a  $\alpha$ -Defensins in the small intestine // *Dig. Dis.* – 2013; 31: 299–304.
28. Altmann M. The Benefits of *Saccharomyces boulardii* // «The Yeast Role in Medical Applications», publ. «Agricultural and Biological Sciences». – 2018. ISBN 978-953-51-3735-1.



## Антибиотики повышают риск развития колоректальной аденомы

### Антибиотики и микробиом

Известно, что длительное применение антибиотиков изменяет микробиом кишечника. По данным различных авторов подобное нарушение микрофлоры связано с последующим развитием колоректального рака. Однако вероятность подобного влияния на развитие колоректальной аденомы – предшественника большинства случаев колоректального рака – до сих пор не оценивали. Результаты одного из недавних исследований, опубликованные в апреле 2018 г. в журнале «Gut», в определенной степени восполняют этот пробел.

### Колоректальный рак

В текущее время негативному воздействию антибиотиков приписывают повышение риска хронических заболеваний, таких как целиакия, ожирение, хронический энтерит. Предположительно, эта причинная связь опосредована влиянием антибиотиков на таксономические, геномные и функциональные характеристики микробиома кишечника. Это предположение отражено в исследованиях, посвященных проблемам колоректального рака. С их результатами можно не согласиться, учитывая целый ряд серьезных ограничений:

1. Остаточное искажение или обратная причинность. Например, антибиотики, вероятнее всего, назначают при симптомах, связанных с колоректальным раком или состояниях, предшествующих его развитию.

2. Связь недавнего применения антибиотиков с относительно высокой вероятностью диагноза «колоректальный рак» может свидетельствовать о более частом или массивном медицинском уходе в определенной группе пациентов.

3. Предварительные исследования не учитывали информации о факторах образа жизни, влияющих на риск колоректального рака или применения антибиотиков.

4. Колоректальный рак развивается, по меньшей мере, в течение десятилетия, поэтому краткосрочные данные об антибиотикотерапии не могут оценить ее роль в инициировании колоректальной неоплазии.

5. Фактический объем применения антибиотиков не соответствует количеству, отраженному во врачебных назначениях.

### Колоректальная аденома

Чтобы по возможности устранить эти ограничения, авторы решили проанализировать связь как недавнего, так и прошлого применения антибиотиков с риском развития колоректальной аденомы, предшественника большинства колоректальных онкологических заболеваний, среди женщин, включенных

в Исследование здоровья медсестер (Nurses' Health Study). В данном исследовании учитывали подробную информацию об антибиотикорезистентности, факторах риска развития рака толстой кишки, а также данные эндоскопического скрининга с 2004 г. и проспективно документированные случаи колоректальной аденомы до 2010 г. В виду того, что колоректальные аденомы в значительной степени бессимптомны, а применение антибиотиков в группе скрининга довольно равномерное, вероятность включения участников с признаками колоректального рака была незначительной.



Авторы зарегистрировали 1195 случаев колоректальной аденомы. Выявлено, что применение антибиотиков в прошлом (в возрасте 20–39 и 40–59 лет) связано со значительным повышением риска колоректальной неоплазии в возрасте старше 60 лет ( $p=0,002$  и  $p=0,001$  соответственно). Напротив, более недавнее применение антибиотиков (в течение последних 4 лет) не коррелирует с подобным риском. По сравнению с участниками, не применявшими антибиотики, женщины, принимавшие их в возрасте 20–39 лет в течение 2 мес, имели многопараметрический риск (отношение шансов (ОШ) 1,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,79) развития колоректального рака. Для женщин, применявших антибиотики в возрасте 40–59 лет в течение  $\geq 2$  мес, это значение было еще выше (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,24–2,31).

Таким образом, применение антибиотиков в молодом и среднем возрасте связано с повышением риска развития колоректальной аденомы. Полученные авторами данные обеспечивают дополнительную поддержку роли микробиома кишечника в канцерогенезе.

Cao Y, Wu K, Mehta R. et al. (2018) Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. *Gut*, 67: 672–678.

Александр Гузий  
www.umj.com.ua

## Синдром Мириззи. Новые подходы к классификации

### Общая характеристика заболевания

Впервые экстрабилиарная компрессия описана Кером в 1905 г. и Руге в 1908 г. Более полную и исчерпывающую клиническую картину заболевания описал в 1948 г. Пабло Мириззи. Им же была детально описана патологоанатомическая картина нарушения оттока желчи по желчевыводящим протокам вследствие внешней компрессии общего желчного протока (ОЖП) при желчнокаменной болезни.

### Клиническая классификация

По мере накопления клинического опыта возникла потребность систематизации полученных данных. Наиболее распространенная классификация синдрома Мириззи предложена С.К. МакШерри (С.К. McSherry) в 1982 г. Данные получены при ретроградной холангиопанкреатографии. Автор выделял два типа заболевания: I тип – внешнее сдавление ОЖП; II тип – наличие холецистобилиарной фистулы. Впоследствии она была дополнена и расширена А. Чендесом (А. Csendes). Автор добавил подтипы заболевания в зависимости от объема вовлечения в процесс стенки ОЖП. И наконец, в 2012 г. Белтран представил более новую классификацию, основанную на предложении Солиса-Какса рассматривать типы холецистобилиарных фистул по величине вовлеченности стенки холедоха: до 50% и более 50%. Классификация имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения.

### Лечебная тактика

Синдром Мириззи предполагает хирургическое вмешательство. Операция, несмотря на развитие современных технологий, по-прежнему сопровождается большим числом осложнений и является определенным вызовом для хирурга. Частота интраоперационных осложнений составляет около 17%, при этом летальность может достигать до 1%. Состояние усугубляется поздним установлением диагноза, поскольку четкие клинические признаки заболевания отсутствуют. Доля пациентов, у которых диагноз установлен до операции, в связи с этим сильно варьируется от 8 до 62,5%.

Несмотря на то что лапароскопический подход лечения пациентов с холедохолитиазом является общепризнанной методикой, его применение при синдроме Мириззи требует взвешенного подхода. Важное значение в связи с этим имеет решение, основанное на четких классификационных критериях, учитывающих клинико-морфологические изменения зоны вмешательства.

Нижеприведенная классификация разработана в отделении хирургии госпиталя Песет, Валенсия, Испания (Department of Surgery, Hospital Doctor Paset, Valencia, Spain), под руководством Кармен Пая-Лоренте (Carmen Payá-Llorente) и опубликована в журнале «Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery» («Вестник гепато-панкреато-билиарной хирургии») в мае 2017 г.

Как сообщают авторы, они включили в анализ собственный результат лечения пациентов с синдромом Мириззи за 15 лет. Благодаря продуманной и широко применяемой интраоперационной методике холангиографии, которая была основой диагностики, авторам удалось избежать ошибок и госпитальной летальности. А развившиеся осложнения были устранены без существенных функциональных дефектов. Анализ собственного клинического опыта лечения позволил полученные данные систематизировать в виде предлагаемой классификации.

В таблице приведена предлагаемая авторами классификация синдрома Мириззи, а также ранее использованные классификации. По мнению авторов, предлагаемая классификация клинически функциональна и определяет четкие хирургические действия.

**Таблица. Существующие на сегодня классификации синдрома Мириззи и предлагаемая авторами классификация**

Ченде-2007	Белтран-2012	Предлагаемая авторами
I — Внешняя компрессия ОЖП	I — Внешняя компрессия ОЖП	1. Внешняя компрессия ОЖП А. Без ПКФ В. ПКФ без нарушения оттока в кишку С. ПКФ + нарушение оттока в кишку
II — ПБФ с вовлечением стенки ОЖП <33%	IIa — ПБФ с вовлечением стенки ОЖП <50%	2. ПБФ с вовлечением стенки ОЖП <50% А. Без ПКФ В. ПКФ без кишечной непроходимости С. ПКФ + обструкция камнем
III — ПБФ с вовлечением стенки ОЖП 33–66%	IIIb — ПБФ с вовлечением стенки ОЖП >50%	3. ПБФ с вовлечением стенки ОЖП >50% А. Без ПКФ В. ПКФ, но без обструкции камнем С. ПКФ + обструкция камнем
IV — ПБФ с вовлечением стенки ОЖП >66%	IIIa — ПБФ + ПКФ без обструкции оттока в кишечник	
Va — Синдром Мириззи + ПКФ, без обструкции Vb — Синдром Мириззи + ПКФ + нарушение оттока желчи в кишечник	IIIb — ПБФ + ПКФ + обструкция оттока желчи в кишечник	

ПБФ — пузырно-билиарная фистула; ПКФ — пузырно-кишечная фистула.

Payá-Llorente C., Vázquez-Tarragón A., Alberola-Soler A. et al. (2017) Mirizzi syndrome: a new insight provided by a novel classification. *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 21(2): 67–75.  
Александр Осадчий  
www.umj.com.ua

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан  
Казахский медицинский университет непрерывного образования  
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»  
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

# II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления  
Конгресса:  
**пульмонология,  
гастроэнтерология,  
педиатрия,  
стоматология**

Конгресс-оператор:



2018

**21 ноября**  
**г. Павлодар**

Театр филармонии им. И. Байзакова,  
ул. Кутузова, 1

**28 ноября**  
**г. Актобе**

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

**30 ноября**  
**г. Шымкент**

Областной театр оперы и балета,  
ул. Аскарова, 45

# Итомед®

## ИТОПРИД

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

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Торговое название

Итомед®

### Международное непатентованное название

Итоприд

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг

### Состав

Одна таблетка содержит

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

### Описание

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

### Фармакотерапевтическая группа

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

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

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

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

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

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

Терапия итопридом не влияет на CYP или активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы.

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

Конечный период полувыведения итоприда гидрохлорида составляет около 6 ч.

#### Фармакодинамика

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

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

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

Препарат оказывает также противорвотный эффект за счет взаимодействия с D2-рецепторами, расположенными в триггерной зоне. Итоприд оказывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Итоприда гидрохлорид не влияет на концентрацию гастрина в плазме крови.

### Показания к применению

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

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

### Способ применения и дозы

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

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

### Побочные действия

Не часто:

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

Редко:

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

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

### Противопоказания

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

### Лекарственные взаимодействия

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

### Особые указания

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

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

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

Во время лечения не следует применять алкогольные напитки.

#### Применение в педиатрии

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

#### Применение при беременности и кормлении грудью

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

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

### Передозировка

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

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

### Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/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.»

Телска 1, 140 00 Прага 4

Чешская Республика

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

ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

Тел.: 8 (727) 260-89-36

E-mail: sekretar@prommedic.kz

PRO.MED.CS  
Praha a.s.