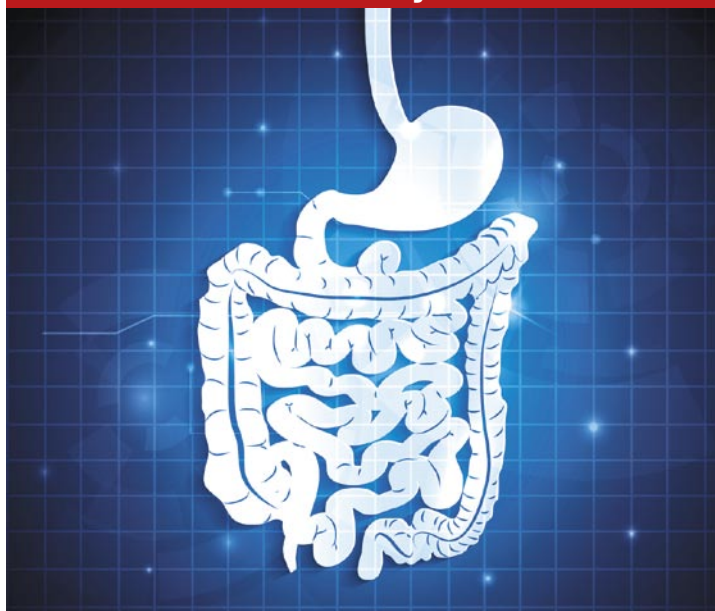


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 8 2014

Симпозиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ГЕПАТОЛОГИЯ

- Хронический геморрой • Избыточный бактериальный рост • Хронический панкреатит • Длительная кислотосупрессия ИПП • Синдром раздраженного кишечника • Обследование желчного пузыря • Роль серотониновых рецепторов в функции ЖКТ
- Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит

Страничка педиатра

- Фенотипы ювенильного идиопатического артрита
- Гастроинтестинальная аллергия у детей • Эпилепсия в детском возрасте

Актуальная тема

- Брадикардия. Реальная опасность? • Лечение пациентов с дисплазией соединительной ткани

Клинические исследования

- Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при ГЭРБ

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

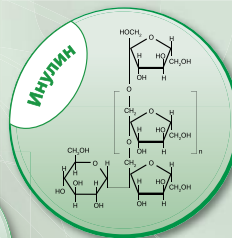
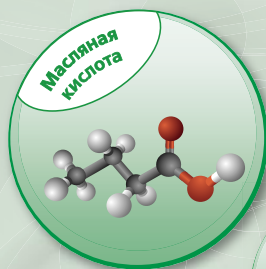
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMH – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Лечащий Врач

№8 август 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2014 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпион»»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

Заказ № 714

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции. Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы». Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

Как быстро летит время и с калейдоскопической скоростью меняется окружающий нас мир. Весь медицинский мир следит за развитием ситуации в Африке. Распространение лихорадки Эбола, высококонтагиозной вирусной инфекции, которая унесла жизни 1013 человек (данные на 12 августа, в статистику включены не только лабораторно подтвержденные случаи смерти от болезни, но также случаи с подозрением на нее). Эта ситуация заставляет ВОЗ сделать заявление об этичности использования вакцины, которая еще не прошла клинические исследования. Канада отправит в Африку до 1 тыс. доз вакцины от вируса Эбола. Эта партия лекарства будет передана, как сообщила министр здравоохранения Канады Рона Амброс, Всемирной организации здравоохранения. Вакцина была разработана в Государственной национальной лаборатории микробиологии. Удастся ли быстро победить этот вирус? Маловероятно. Но мы верим и надеемся, что врачи всего мира приложат все возможные усилия для победы над этой эпидемией. Свой вклад вносят и российские врачи-инфекционисты, прибывшие в Гвинею. Один из них — автор журнала «Лечащий Врач» Михаил Юрьевич Щелканов — доктор медицинских наук, прекрасный вирусолог, работоспособный и открытый человек. Мы постараемся в тематическом номере «Инфекционные заболевания. Вакцинопрофилактика» опубликовать его статью по результатам этой ответственной и сложной командировки. Мы желаем всем врачам миссии вернуться победителями и в добром здравии!!!

С уважением,
главный редактор и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова

Лечащий Врач

Medical Journal

Август 2014, № 8

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Современные возможности комплексного консервативного лечения хронического геморроя/ О. Н. Минушкин, Г. А. Елизаветина	7
Up-to-date possibilities of complex conservative treatment of chronic haemorrhoids/ O. N. Minushkin, G. A. Elizavetina	7
Синдром избыточного бактериального роста, возникший в результате длительного приема ингибиторов протонной помпы/ Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, К. А. Краснов, Е. Н. Баранова	12
Bacterial Overgrowth Syndrome resulting from long-lasting taking of proton-pump inhibitors/ E. Yu. Plotnikova, M. V. Krasnova, K. A. Krasnov, E. N. Baranova	12
Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном (по материалам Европейского консенсуса 2013)/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова	16
Pathomorphism of chronic pancreatitis: novelty in habitual (on materials of European consensus 2013)/ M. A. Livzan, E. A. Lyalyukova	16
Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы/ Н. В. Захарова	21
Pitfalls of protracted acid suppression with proton pump inhibitors/ N. V. Zakharova	21
Синдром раздраженного кишечника — коморбидное соматопсихическое заболевание/ В. М. Махов, Л. В. Ромасенко, Т. В. Турко, Н. Н. Шептак	28
Irritable bowel syndrome as comorbid somatopsychic disease/ V. M. Makhov, L. V. Romasenko, T. V. Turko, N. N. Sheptac	28
Пропедевтика лучевых методов обследования желчного пузыря/ В. А. Петухов, Д. А. Чуриков	33



Propaedeutics of gallbladder survey ray-tracing methods/ V. A. Petukhov, D. A. Churikov	33
Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта/ Е. Ю. Плотникова, О. А. Краснов	40
Role of serotonin receptors for motor activity of alimentary canal/ E. Yu. Plotnikova, O. A. Krasnov	40
Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии/ Е. А. Маевская, Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев	45
Intestinal microflora and non-alcoholic steatohepatitis: from pathogenesis mechanisms to pathogenetic therapy/ E. A. Mayevskaya, Yu. A. Kucheryavy, I. V. Mayev	45
Фенотипы ювенильного идиопатического артрита/ Ф. В. Рохлина, Г. А. Новик, Н. М. Калинина, Н. В. Бычкова	51
Phenotypes of juvenile idiopathic arthritis/ F. V. Rokhlina, G. A. Novik, N. M. Kalinina, N. V. Bychkova	51
Гастроинтестинальная аллергия у детей/ Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиятдинова, С. Н. Денисова	57
Gastro-intestinal allergy in children/ T. G. Malanicheva, N. V. Ziatdinova, S. N. Denisova	57
Эпилепсия в детском возрасте (часть 2)/ В. М. Студеникин	61
Epilepsy in childhood (part 2)/ V. M. Studenikin	61
Брадикардия. Реальная опасность?/ Г. И. Нечаева, Т. В. Ткаченко, С. Ф. Гюнтер	67
Bradycardia. Is danger real?/ G. I. Nechaeva, T. V. Tkachenko, S. F. Gyunter	67
Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, И. В. Друк, М. В. Вершинина, Е. А. Лялюкова, И. В. Колменкова	70
Main approaches in treatment of patients with connecting tissues dysplasia/ G. I. Nechaeva, O. V. Drokina, I. V. Druk, M. V. Vershinina, E. A. Lyaliukova, I. V. Kolmenkova	70
Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА/ В. И. Симаненков, Н. В. Захарова, С. В. Тихонов, Т. С. Филь, И. В. Савилова	74
Efficacy and safety of immediate release proton pump inhibitors with gastroesophageal reflux disease: INSTA-PERSPECTIVE's research results/ V. I. Simanenkov, N. V. Zakharova, S. V. Tikhonov, T. S. Fil, I. V. Savilova	74
Последипломное образование	80
Postgraduate education	80

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, академик РАЕ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

В Подмосковье отметили Всемирный день борьбы с гепатитом

В Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф.Владимирского (МОНИКИ) состоялась пресс-конференция, посвященная Всемирному дню борьбы с гепатитом. Мероприятие, прошедшее под эгидой и при участии Министерства здравоохранения Московской области, призвано привлечь внимание общества, государства и профессионального медицинского сообщества к проблеме вирусных гепатитов и прежде всего к гепатиту С, зачастую называемому «ласковым убийцей».

Открывая пресс-конференцию, директор МОНИКИ, д.м.н., проф. Ф.Н.Палеев напомнил, что по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гепатит уже поразил около двух млрд человек в мире, то есть каждого третьего жителя планеты. Есть страны, где гепатитом А переболела большая часть населения, а десятая часть являются носителями вируса гепатита В и С. Ф.Н.Палеев привлек внимание собравшихся к тому, что гепатитом С чаще заболевают молодые работоспособные люди. В России существует большая группа риска — это те, кто в середине 90-х — начале 2000-х годов перенесли инвазивные вмешательства, от стоматологических процедур до хирургических операций; ведь на то время пришелся всплеск заболеваемости гепатитами. Всем этим пациентам рекомендовано пройти скрининговое тестирование на гепатит С. Сейчас отмечается рост числа больных циррозом и раком печени, вызванных инфицированием вирусом гепатита С в те годы.

Заведующий гепатологическим отделением КДО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, главный гепатолог Министерства здравоохранения Московской области, к.м.н. Павел Олегович Богомолов в своем выступлении подробно описал систему организации медицинской помощи при хронических вирусных гепатитах в Московской области, особо отметив диагностику и лечение гепатита С. Эта система включает:

- Государственный регистр больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ). Ведение Регистра осуществляется в учреждениях здравоохранения Московской области, в нем содержатся подробные сведения о более 10 тысячах пациентов с ХВГ, из которых свыше 73% — пациенты с гепатитом С. У половины зарегистрированных больных с гепатитом С обнаружен 1-й генотип вируса, который нередко связан с медицинскими манипуляциями в прошлом.
- Увеличивающийся из года в год объем скрининговой диагностики. В 40 учреждениях здравоохранения области осуществляется скрининговая диагностика вирусных гепатитов, только на базе головного областного учреждения — МОНИКИ — в 2013 году было проведено почти 10,5 тысяч первичных тестов на гепатит С и В, что на 20% больше, чем в 2012 году, и в 2 раза больше, чем в 2011 году.
- Наличие базы и возможностей для проведения в необходимых объемах подтверждающих тестов для верификации диагноза вирусного гепатита — более 19,5 тысяч молекулярных исследований крови (ПЦР-диагностика) было сделано в МОНИКИ в 2013 году.
- Дифференцированный подход при назначении лечения пациентов с хроническим гепатитом С, учитывающий как генотип самого вируса, так и стадию заболевания.
- Приближение лечения к пациенту: 53 учреждения здравоохранения Московской области осуществляют лечение при гепатите С. «Лекарство следует за пациентом», то есть у пациента из Московской области есть возможность получать лечение в том учреждении, где ему удобно, а не там, куда он приписан.

- Многолетняя реализация московской областной программы по предупреждению и борьбе с социально значимыми заболеваниями (подпрограмма «Вирусные гепатиты»). Программа по льготному лекарственному обеспечению позволяет ежегодно осуществлять противовирусное лечение более 400 пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Осуществление с 2014 года диагностики и лечения больных хроническими вирусными гепатитами в рамках программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи населению (программы обязательного медицинского страхования — ОМС). В этом году в рамках программы ОМС противовирусное лечение получают 863 пациента с хроническим гепатитом С.

Все эти факторы способствовали тому, что в Подмосковье впервые в стране была сформирована эффективная масштабная система оказания помощи при вирусных гепатитах, которая позволила добиться существенного снижения заболеваемости хроническим гепатитом С при общем росте тестирования.

Особое внимание участники пресс-конференции уделили рациональному использованию имеющихся ресурсов для лечения больных хроническими гепатитами. «Прием противовирусных препаратов позволяет излечить до 80% пациентов с диагнозом «хронический вирусный гепатит С», — уверен главный гепатолог Московской области П.О.Богомолов. «Лечение поздних осложнений хронического гепатита С, таких как декомпенсированный цирроз или рак печени, гораздо дороже, чем эффективная противовирусная терапия», — добавил он.

Научный форум «Санкт-Петербург — Гастро-2014»

В Санкт-Петербурге прошел 16-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро-2014». Заседания Форума и Пленума Правления НОГР были приурочены к тематике 2014 года, объявленной Всемирной гастроэнтерологической организацией, — «GUT MICROBES — Importance in Health and Disease» («Кишечные бактерии — значение в норме и при патологии») под эгидой ВГО.

Научная программа охватывала самый широкий круг вопросов, касающихся диагностики, лечения и профилактики важнейших заболеваний органов пищеварения, а также сопутствующих патологий. Одна из тем, обсуждаемых на заседаниях, касалась значения использования пробиотиков в лечении и профилактике болезней желудочно-кишечного тракта.

Доктор медицинских наук, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии Хьюстонской методистской больницы Э.Квигли представил вниманию коллег доклад «Микробиота кишечника при синдроме раздраженного кишечника и запоре. Клиническое значение», в котором привел данные, указывающие на роль микробиоты при СРК, и показал результаты клинических испытаний.

Полученные им сведения позволили сделать вывод, что микробиота кишечника нарушается при появлении СРК, а совокупность внутрипросветных (пища и микробиота), внешних (стресс) и внутренних (психологическое состояние, пол) факторов ускоряет развитие симптомов. При лечении Э.Квигли считает действенными несколько терапевтических стратегий, модифицирующих микробиоту: антибиотики, пребиотики и пробиотики, и проиллюстрировал действие пробиотиков на примерах.

Э.Квигли также описал такие ценные свойства пробиотиков, как восстановление барьерной функции кишечника, стимуляцию кишечного транзита и регуляторных Т-клеток, выработку противовоспалительных цитокинов и снижение негативных последствий от приема антибиотиков.

Доктор медицинских наук, профессор И.Л.Халиф рассказал об эффективности использования пробиотиков для лечения и про-

филактики заболеваний ЖКТ, приведя данные научных исследований. Так, результаты метаанализов показали, что при приеме пробиотиков, в частности дрожжевых грибов и лактобактерий, количество общих случаев антибиотик-ассоциированной диареи было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой, а добавление пробиотиков к стандартной схеме лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, повышает эффективность терапии на 8,8% и снижает частоту нежелательных явлений.

Первый вице-президент НОГР, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор Е.И.Ткаченко также считает применение пробиотиков перспективным методом терапии в процессе укрепления здоровья, антибактериального лечения, в том числе профилактики инфекционных заболеваний.

«Пробиотики и другие препараты из этой группы — весьма актуальная тема современной фундаментальной и прикладной науки, в том числе гастроэнтерологии, — комментирует профессор Е.И.Ткаченко. — Переосмысливание значения микробиоты для жизни может привести к формированию новых представлений и использованию в качестве лекарственных средств пре- и пробиотиков. Так, журнал Science в топ-10 наиболее выдающихся достижений науки за 2013 год определил решающую роль эндогенного микробиоценоза в регуляции различных функций, в том числе и мозговой деятельности. Это новые подходы к лечению многих заболеваний».

Алкоголизм: от запрета к осознанной трезвости

В рамках конференции Российского общества психиатров состоялся круглый стол по проблемам лечения алкоголизма. В его работе принял участие руководитель отдела наркологии научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева, главный нарколог Ленинградской области, профессор Е.М.Крупницкий, чье выступление было посвящено формированию нового подхода к лечению алкогольной зависимости.

По мнению профессора Крупницкого, существующие схемы лечения на основе полного отказа от алкоголя нуждаются в коррекции. «Лечение алкоголизма до сих пор подразумевало категорический запрет на употребление спиртных напитков, — говорит он. — Однако будем реалистами: в силу исторически сложившихся условий, менталитета многим россиянам, имеющим те или иные проблемы с алкоголем, трудно полностью отказаться от алкогольных напитков. Для многих из них более приемлем другой подход, предусматривающий не ультимативное требование полного отказа от алкоголя, а постепенное сокращение употребления спиртных напитков. Достаточной эффективности лечения можно ожидать только при улучшении самоконтроля пациента», — считает он.

Необходимость в смене парадигмы лечения алкоголизма возникла в силу ряда причин. Прежде всего, среди тех, кто злоупотребляет алкоголем, вопреки бытующему мнению, много активных, социально адаптированных людей. Это подтвердил опрос с участием 5000 человек из разных регионов России, в котором приняли участие респонденты трудового возраста со средним и выше уровнем дохода.

Осознавая пагубность пристрастия к алкоголю, примерно четверть респондентов (26,2%) пытались самостоятельно уменьшить употребление спиртных напитков, но только 2,8% обратились за помощью к наркологу или психотерапевту. Для уменьшения напряженности при обращении пациента к врачу нужно, чтобы в лечении алкогольной зависимости были задействованы специ-

алисты различного профиля: терапевты, эндокринологи, гастроэнтерологи и др.

Подобная коррекция подхода в перспективе сможет повлиять на общую ситуацию в стране. Сегодня именно алкоголизм является одной из основных причин тяжелого социально-демографического кризиса в России. Средняя доля потребления алкоголя в России составляет 15,1 литра на душу населения в год — по этому показателю наша страна находится на 4-м месте в мире.

Участники прошедшего круглого стола резюмировали, что для изменения сложившейся ситуации необходимо качественно изменить традиционную парадигму терапии алкогольной зависимости. Если вектор общественного сознания переместится с императивного запрета употребления алкоголя на постепенное снижение доз спиртных напитков, можно ожидать более частых обращений пациентов за медицинской помощью. Такой подход способен существенно изменить сложившийся в обществе стереотип лечения алкогольной зависимости.

Приняты поправки в законодательство о противодействии обороту фальсифицированных лекарств и биологически активных добавок

Принятие поправок к законопроекту о противодействии обороту фальсифицированных лекарств и биологически активных добавок — важная веха в деле очищения рынка от недобросовестных игроков — такое мнение высказал исполнительный директор саморегулируемой организации НП «Объединение производителей биологически активных добавок к пище» Леонид Марьяновский.

1 июля 2014 года Государственная Дума РФ приняла в первом чтении законопроект «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок». Документ был внесен в Госдуму группой депутатов, в числе которых Ирина Яровая, Александр Прокопьев, Эрнест Валеев, Николай Герасименко и др.

Поправками в Уголовный кодекс РФ вводится три новых состава преступления: «незаконное производство лекарственных средств и медицинских изделий», «оборот недоброкачественных, незарегистрированных и фальсифицированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок, содержащих запрещенные компоненты» и «изготовление и использование поддельных документов на лекарственные средства и медицинские изделия, а также изготовление поддельной упаковки лекарственных средств и медицинских изделий». Санкции за эти преступления предусмотрены как в виде штрафа (до 5 млн рублей), так и в виде лишения свободы — до 12 лет — за наиболее тяжкие деяния.

«Мы, как объединение ответственных и добросовестных участников рынка биологически активных добавок к пище, приветствуем такого рода законодательные изменения. Действия мошенников и недобросовестных распространителей БАД к пище сомнительного происхождения не только подрывают доверие к продукции участников нашего партнерства, но и объективно представляют серьезную угрозу жизни и здоровью потребителей. Нам представляется принципиально важным выделение преступлений, связанных с оборотом фальсифицированных БАД к пище, в отдельный состав наряду с лекарственными средствами и медицинскими изделиями. Это демонстрирует понимание законодателем всей глубины проблемы», — заявил Леонид Марьяновский.

Современные возможности комплексного консервативного лечения хронического геморроя

О. Н. Минушкин¹, доктор медицинских наук, профессор

Г. А. Елизаветина, кандидат медицинских наук

ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены проблемы развития современного комплексного лечения геморроя и подходы к медикаментозному лечению геморроя на начальных стадиях заболевания и при остром течении.

Ключевые слова: геморрой, острое течение, хроническое течение, лечение, флеботропные препараты.

Abstract. Problems of development of up-to-date complex haemorrhoids treatment and approaches to haemorrhoids drug therapy in initial stages of the disease and in acute clinical course have been analyzed.

Keywords: haemorrhoids, acute clinical course, chronic clinical course, treatment, phlebotropic drugs.

Наиболее частым заболеванием в проктологии является геморрой. В основе геморроя лежит патология кавернозных сосудистых образований, заложенных в процессе нормального эмбриогенеза в подслизистом слое дистальной части прямой кишки [1, 2, 4, 7].

Дисфункция сосудов, приводящая к усиленному притоку артериальной крови в кавернозные тельца и уменьшению оттока по кавернозным венам, способствует увеличению размеров кавернозных телец и развитию геморроя. Под действием неблагоприятных факторов происходит увеличение и смещение геморроидальных узлов, в конечном итоге ведущих к выпадению их из анального канала.

В основном эти нарушения происходят в группах высокого риска, к которым относятся люди, страдающие запорами, занимающиеся тяжелым физическим трудом или «сидячих» профессии. Многие клиницисты полагают, что низкое потребление в пищу растительной клетчатки, длительное натуживание

при дефекации способствуют развитию геморроя [3]. К предрасполагающим факторам относятся также неустойчивый стул, беременность, семейный анамнез [1–3].

Клиническая картина геморроя включает кровотечение, выпадение геморроидальных узлов, зуд и боль [1, 2]. Геморрой проявляется в виде острого приступа и хронического течения заболевания.

В основе развития острого геморроя лежит тромбоз геморроидальных узлов, воспалительный процесс (проктосигмоидит), повреждение слизистой оболочки геморроидального узла плотными каловыми массами. Типичный симптомокомплекс хронического течения заболевания складывается из повторяющихся кровотечений, провоцируемых чаще всего дефекацией и выпадением геморроидальных узлов из заднего прохода.

Острый геморрой по клиническому течению разделяют на 3 стадии.

Первая стадия характеризуется тромбозом наружных и внутренних геморроидальных узлов без воспалительного процесса. Для второй стадии характерным признаком является присоединение воспаления геморроидальных узлов. В третьей стадии на фоне тромбоза и воспаления узлов

развивается воспаление подкожной клетчатки и перианальной кожи.

Хроническое течение заболевания подразделяют на 4 стадии. Для первой стадии характерным является только выделение алой крови из заднего прохода при дефекации без выпадения геморроидальных узлов. Вторая стадия характеризуется выпадением геморроидальных узлов, но с самостоятельным их вправлением в анальный канал (с кровотечением или без него). Признаком третьей стадии является периодическое выпадение узлов из анального канала с необходимостью их ручного вправления (с кровотечением или без него). Четвертая стадия — это постоянное выпадение геморроидальных узлов из анального канала вместе со слизистой оболочкой прямой кишки, невозможность их вправления в анальный канал при помощи ручного пособия (с кровотечением или без него).

В настоящее время для лечения геморроя применяется консервативная терапия, малоинвазивные способы лечения, хирургическое вмешательство [5, 6].

Показаниями для медикаментозного лечения являются начальные стадии хронического геморроя и острое течение заболевания.

¹ Контактная информация:
omin3@yandex.ru

Таблица 1

Динамика клинических проявлений хронического геморроя в основной группе

Симптомы	Местные симптомы			
	Визит 0 — до лечения (n = 60)	Визит 1 — через 7 дней (n = 60)	Визит 2 — через 14 дней (n = 57)	Визит 3 — через 28 дней (n = 8)
Кровоточивость	23 (38,3%)	10 (16,6%)	2 (3,5%)	1 (1,6%)
Зуд	26 (43,3%)	14 (23,3%)	7 (11,6%)	1 (1,6%)
Жжение	41 (68,3%)	29 (48,3%)	11 (20%)	0
Тенезмы	4 (6,6%)	0	0	0
Выпадение узлов	18 (30%)	15 (25%)	7 (12,3%)	3 (5%)
Боль	41 (68,3%)	34 (56,6%)	4 (7%)	2 (3,3%)

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 2

Динамика локального статуса в основной группе

St. localis	Визит 0 (n = 60)	Визит 1 (n = 60)	Визит 2 (n = 57)	Визит 3 (n = 8)
Увеличение узлов	54	48	27	4
Отек	60	42	10	3
Гиперемия	50	8	6	1
Болезненность при пальпации	38	9	3	0
Спазм сфинктера	11	3	2	0
Узлы + эрозии	3	0	0	0

Примечание. n — число пациентов.

Комплексное консервативное лечение включает диету с введением пищевых растительных волокон, нормализующих стул, слабительные препараты при запорах, ограничение физической нагрузки, назначение флеботропных препаратов, влияющих на повышение тонуса вен, улучшение микроциркуляции в кавернозных тельцах, и местное лечение с применением препаратов, обладающих противовоспалительным и антикоагулянтным действием.

Целью настоящего сообщения явилось рассмотрение проблемы развития современного комплексного лечения геморроя. Для нас особый интерес представили многокомпонентные растительные лекарственные препараты Пайлекс (таблетки) и Пайлекс гем (мазь) производства «Хималайя Драг Ко» (Индия) и препараты Троксевазин (капсулы) и Троксевазин (гель) производства Balkanpharma-Troyan AD (Болгария).

В состав активных ингредиентов препарата Пайлекс в лекарственной форме таблетки входят экстракты и порошки лекарственных растений: коммифоры мукул камеде-смолы, азадирахты индийской листьев, барбариса ости-

стого корней, эмблики лекарственной плодов, терминалии чебулы и терминалии беллерики кожуры плодов, кассии трубчатой плодов, баухинии пестрой коры, меса железной цветков, мумие очищенное.

В состав лекарственного препарата Пайлекс гем в лекарственной форме мазь для наружного применения входят: экстракт жидкий водный из сбора лекарственных растений мимозы стыдливой целого растения, эклипты белой целого растения, прутняка китайского листьев, календулы лекарственной цветков, камфора рацемическая; натрия тетраборат; цинка оксид.

Лекарственные растения, входящие в состав таблеток Пайлекс и мази Пайлекс гем, оказывают противовоспалительное, противоотечное, венотонизирующее, вяжущее, ангиопротекторное, ранозаживляющее, противомикробное и антиоксидантное действие. Применение таблеток Пайлекс и местное применение мази Пайлекс гем при геморрое способствует уменьшению венозного застоя, отека, гиперемии, кровоточивости. Препараты способствуют улучшению микроциркуляции, ускорению процесса заживления.

Благодаря успокаивающему и легкому слабительному действию препарата Пайлекс (таблетки) и противовоспалительному эффекту препарата Пайлекс гем (мазь) облегчается процесс дефекации при хронических запорах, сопутствующих геморрою.

Троксевазин (капсулы) и Троксевазин (гель) содержат в качестве активного компонента троксерутин. Трооксерутин представляет собой флавоноид, полусинтетическое производное рутина. Относится к препаратам, применяемым при нарушениях венозного кровообращения. Препараты Троксевазин капсулы и Троксевазин гель уменьшают проницаемость и ломкость капилляров, укрепляют сосудистую стенку, улучшают микроциркуляцию. Уменьшают отечность, боли, трофические нарушения и другие патологические изменения, вызываемые хронической венозной недостаточностью. Препараты зарекомендовали себя как эффективные венотонизирующие средства, широко применяемые при лечении геморроя.

Клинические исследования комплексного применения препаратов Пайлекс (таблетки), Пайлекс гем (мазь)

и Троксевазин (гель, капсулы) в лечении острого и обострении хронического геморроя 1–2 стадии проведены в России на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ и на базе ГУГНЦ колопроктологии МЗ и СО РФ. В исследовании приняли участие д.м.н. А.М. Кузьминов, к.м.н. Д.В. Вышегородцев, врач С.В. Чуприна (Институт колопроктологии).

Под наблюдением находилось 120 пациентов: 60 пациентов основной группы, получавших препарат Пайлекс (таблетки и мазь), и 60 пациентов контрольной группы, получавших препарат Троксевазин (капсулы и гель). По длительности заболевания хроническим геморроем, факторам риска обострения между основной и контрольной группами различий не было. Сопутствующая патология со стороны других органов и систем находилась в фазе ремиссии и активной терапии не требовала.

В динамике оценивались:

- общее состояние пациента;
- клинические проявления геморроя (прекращение зуда, болей при акте дефекации, уменьшение или прекращение кровотечения, прекращение выпадения и исчезновения геморроидальных узлов);
- проводился наружный осмотр и пальпация промежности, пальцевое исследование прямой кишки и аноскопия.
- в динамике исследовались: общий анализ крови, биохимический анализ крови, показатели свертываемости крови;
- после лечения пациенты самостоятельно оценивали эффект препаратов.

Исследователями оценивалась эффективность, переносимость и необходимая продолжительность лечения, нежелательные явления.

Точками контроля эффективности терапии были визит 0, визит 1 (спустя 7 дней), визит 2 (спустя 14 дней от начала лечения) и визит 3 (через 28 дней от начала лечения, при отсутствии клинического улучшения к 2-му визиту).

Результаты лечения в основной группе

Под наблюдением находилось 60 больных: 17 мужчин, 43 женщины в возрасте от 18 до 64 лет. Средний возраст 50,5 ± 3,8 года.

Пайлекс таблетки применялись по 2 таблетки 2 раза в день, одновре-

Таблица 3
Динамика клинических проявлений хронического геморроя в контрольной группе

Симптомы	Местные симптомы			
	Визит 0 — до лечения (n = 60)	Визит 1 — через 7 дней (n = 60)	Визит 2 — через 14 дней (n = 59)	Визит 3 — через 28 дней (n = 17)
Кровоточивость	28 (46,6%)	13 (21,6%)	3 (5%)	0
Зуд	26 (43,3%)	14 (23,3%)	2 (3,4%)	0
Жжение	47 (78,3%)	33 (55%)	8 (13,5%)	0
Выпадение узлов	26 (43,3%)	18 (30%)	9 (15,2%)	2 (3,3%)
Боль	43 (71,6%)	21 (35%)	4 (6,6%)	0
Тенезмы	2 (3,3%)	0	0	0

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 4
Динамика локального статуса в «контрольной» группе

St. localis	Визит 0 (n = 60)	Визит 1 (n = 60)	Визит 2 (n = 59)	Визит 3 (n = 17)
Увеличение узлов	60 (100%)	47 (78,3%)	18 (30%)	4 (6,6%)
Отек	60 (100%)	46 (76,6%)	20 (34%)	0
Гиперемия	52 (86,6%)	5 (8,3%)	2 (3,4%)	0
Болезненность при пальпации	37 (61,6%)	17 (28,3%)	3 (5%)	0
Спазм сфинктера	23 (38,3%)	6 (10%)	0	0
Узлы + эрозии	2 (3,4%)	0	0	0

Примечание. n — число пациентов.

менно использовалась местно мазь 2 раза в день (утром и вечером), а также до и после каждого акта дефекации. Общая продолжительность лечения составляла — 14 или 28 дней.

Клинические проявления геморроя в динамике у наблюдаемых пациентов и локального статуса представлены в табл. 1 и 2.

Уже к 7-му дню отмечалось значительное уменьшение проявлений обострения геморроя. Почти в половине случаев уменьшился зуд, жжение и кровоточивость из узлов, однако у большинства больных сохранились боли и выпадение геморроидальных узлов. К 14-му дню терапии кровоточивость сохранялась только у 2 пациентов, зуд и выпадение узлов у 7 пациентов, болевые ощущения у 4. У основной части пациентов продолжительность лечения составила 14 дней. 8 пациентов продолжили лечение до 28 дней. Это были пациенты с хроническим геморроем 2-й стадии, длительным анамнезом заболевания, частыми рецидивами. К этому сроку кровотечение из ануса сохранялось только у 1 пациента, боль

в анусе — у 2, выпадение узлов — у 3, зуд — у 1. Действие мази Пайлекс гем от момента нанесения начиналось в диапазоне времени от 10 до 30 минут, характеризовалось пациентами как ощущение легкого жжения, после чего наступало уменьшение интенсивности или купирование таких симптомов, как зуд и боль в анусе. Длительность действия препарата составляла 3–6 часов (в среднем 4 часа).

Оценка клинической эффективности терапии врачом проводилась по следующим критериям: отлично — при полном купировании симптоматики, исчезновении всех клинических симптомов; хорошо — при клиническом улучшении, значительном уменьшении симптомов; удовлетворительно — при уменьшении отдельных клинических симптомов; неудовлетворительно — при отсутствии эффекта и положительной динамики основных симптомов; плохо — при отрицательной динамике.

Итоговая оценка эффективности терапии препаратами Пайлекс (таблетки) и Пайлекс гем (мазь) к 14-му дню

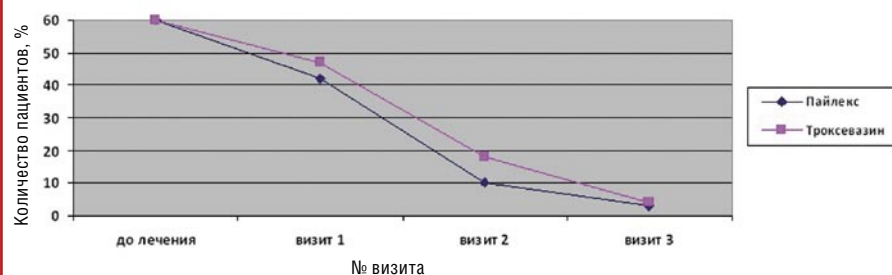


Рис. 1. Купирование отека наружных геморроидальных узлов в динамике. Наружный проктологический осмотр

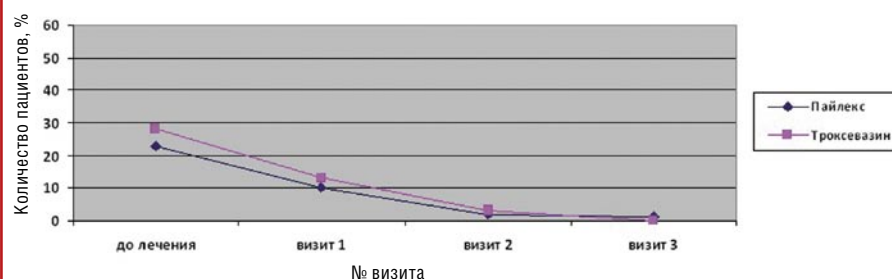


Рис. 2. Купирование жалоб в сравнительном аспекте. Кровотечение

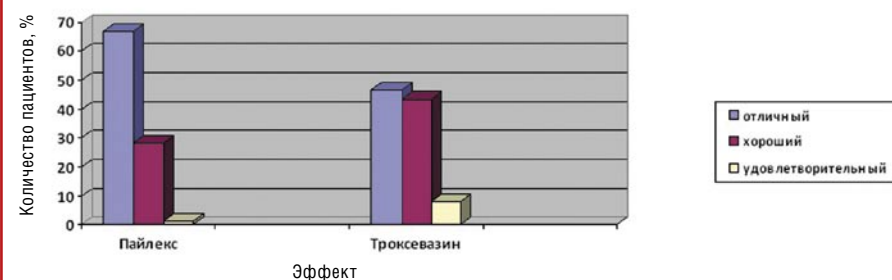


Рис. 3. Сравнительная итоговая оценка эффективности (%) терапии комплексом препаратов Пайлекс (таблетки, мазь) и Троксевазин (капсулы, гель) при хроническом геморрое

лечения выглядит следующим образом: отлично — у 37 пациентов (61,67%); хорошо — у 12 пациентов (20,00%); удовлетворительно — у 4 (6,67%); неудовлетворительно — у 5 (8,33%); отказались — 2 пациента (3,33%).

Два пациента отказались продолжать лечение на 8-й день: 1 пациентка отметила аллергическую реакцию, 1 пациент отказался от лечения в связи с ухудшением течения заболевания, 8 пациентов продолжали лечение до 28-го дня. У 3 пациентов клиническая эффективность к этому сроку была расценена как «отличная» и у 5 пациентов как «хорошая». Таким образом, итоговая оценка эффективности терапии Пайлексом к 28-му дню терапии была представлена следующим образом: отличные результаты — 40 пациентов (66,67%), хорошие резуль-

таты — 17 пациентов (28,33%), удовлетворительные — 1 пациент (1,67%).

Побочные реакции в виде выраженного продолжительного жжения кожи вокруг ануса отметили 2 пациента, 3 пациента отметили слабо выраженную тошноту, но это не послужило причиной отмены препарата. Отклонений в лабораторных показателях клинического анализа крови, биохимического исследования, свертываемости крови в процессе лечения не выявлено.

Результаты лечения в контрольной группе больных

В контрольную группу пациентов, получавших лечение комплексом Троксевазин (капсулы) и Троксевазин (гель), вошло 60 пациентов — 16 мужчин, 44 женщины в возрасте от 22 до 64 лет. Все пациенты страдали гемор-

роем 1–2 стадии. Острый геморрой был у 17 пациентов, обострение хронического геморроя у 43 пациентов.

Троксевазин (капсулы) по 300 мг назначался по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером), Троксевазин (гель) 2% наносился на пораженную область до полного впитывания 2 раза в день.

Клинические проявления геморроя в динамике и локального статуса представлены в табл. 3 и 4.

Как видно из таблиц, к 7-му дню лечения отмечено выраженное уменьшение проявлений обострения геморроя. Почти в 50% случаев уменьшились зуд, кровоточивость из узлов. Однако у большинства больных сохранялись: отек, увеличение и выпадение узлов, жжение и болевые ощущения. 1 пациент отказался от терапии в связи с отсутствием какого-либо эффекта. Через 14 дней от начала лечения клиническая эффективность терапии была оценена на «отлично» у 28 пациентов (46,67%), «хорошо» — у 23 (38,33%), «удовлетворительно» — у 7 пациентов (11,67%), эффект отсутствовал у 1 пациента (1,67%).

После 14-дневного курса терапии продолжали лечение 17 пациентов. К 28-му дню терапии клиническая эффективность препаратов Троксевазин капсулы и гель оценили как «отличную» — у 6, как «хорошую» — у 11 пациентов. На заключительном визите была дана общая оценка эффективности комплекса препаратов Троксевазин как «отлично» — у 28 пациентов (46,67%), «хорошая» — у 26 пациентов (43,33%), «удовлетворительно» — у 5 пациентов (8,33%). Таким образом, полученные результаты свидетельствовали, что Троксевазин капсулы и гель обладают хорошей клинической эффективностью и способствуют купированию жалоб у большинства пациентов к 28-му дню терапии.

Переносимость препаратов была хорошей. Побочных явлений отмечено не было. По мнению пациентов, гель Троксевазина действовал через 5–40 минут, в среднем через 15–22 минуты от момента нанесения на перинальную область. Продолжительность действия препарата составляла от 3,5 до 8 часов. Отклонения в лабораторных показателях были выявлены у 1 пациентки: клинически незначимое повышение трансаминазной активности в сыворотке крови через 2 недели лечения.

Мы провели сравнительный анализ результатов применения комплексов

препаратов Пайлекс (таблетки, мазь) и Троксевазин (капсулы, гель). Одним из основных критериев оценки эффективности было принято соотношение количества пациентов, у которых достаточное клиническое улучшение было достигнуто к 14-му дню терапии, и количества пациентов, которым потребовался дополнительный 28-дневный курс лечения.

В группе пациентов, получавших комплекс препаратов Пайлекс (таблетки, мазь) клиническая эффективность к 14-му дню терапии была оценена как «отлично» у 37 пациентов (61,67%), тогда как в группе пациентов, получавших комплекс препаратов Троксевазин (капсулы, гель), этот процент составил 46,67% (у 28 пациентов). Это позволило большинству пациентов, получавших комплекс препарата Пайлекс (таблетки, мазь) закончить курс терапии обострения хронического геморроя через 14 дней от начала лечения. Дополнительный 28-дневный курс лечения в группе «Троксевазин» получали 17 пациентов. В группе пациентов, получавших комплекс препарата Пайлекс (таблетки, мазь), продолжительность лечения до 28 дней потребовалась 8 пациентам.

На рис. 1 и 2 представлена сравнительная оценка купирования отдельных жалоб в динамике у больных обеих групп.

Итоговая оценка эффективности терапии комплексом препаратов Пайлекс (таблетки, мазь) при 28-дневном курсовом применении представлена следующим образом: отличные (66,67%) и хорошие (28,33%) результаты наблюдались в 95% случаев; эффективность была полностью сопоставима с заключительной оценкой терапии комплексом препаратов Троксевазина (капсулы, гель) (отличные результаты в 46,67%, хорошие в 43,33% случаев, суммарно — 90%) (рис. 3).

Выводы

1. Комплекс препаратов Пайлекс (таблетки) и Пайлекс гем (мазь) эффективен в лечении острого и обострении хронического геморроя 1–2 стадий.
2. Суммарная эффективность лечения комплексом Пайлекс (таблетки, мазь) у 81,67% больных была достигнута за 14 дней лечения, а у 95% за 28 дней лечения.
3. Сравнительная клиническая эффективность, переносимость и безопас-

ность комплекса Пайлекс (таблетки, мазь) позволяют рекомендовать его для широкого применения в клинической практике в терапии острого и обострения хронического геморроя наряду с Троксевазином (капсулы, гель). ■

Литература

1. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Медикаментозные и малоинвазивные методы лечения геморроя // Русок. мед. журнал. 2001, № 13–14, т. 9, с. 551–555.
2. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л., Дульцев Ю. В. Геморрой и другие заболевания заднепроходного канала. М.: Медицина, 1991. 240 с.
3. Благодарный Л. А., Соттаева В. Х. Применение Детралекса в комплексном лечении хронического геморроя 3–4 степени // Колопроктология. 2007, № 4 (22), 15–17.
4. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. М.: Митра-Пресса, 2002. 192 с.
5. Благодарный Л. А. Клинико-патогенетическое обоснование выбора способа лечения геморроя». Дис. докт. мед наук. М., 1999. 295 с.
6. Воробьев Г. И. Выбор метода лечения геморроя // Хирургия. 1999, № 8, с. 54.
7. Капуллер Л. Л., Ривкин В. Л. Геморрой: патогенез, клиника, лечение. М.: Медицина, 2000. 276 с.





Пайлекс гем

РАСТИТЕЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Первая помощь при геморрое

Показания к применению:

- Геморрой 1 и 2 стадии
- Проктит





НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ

Реклама. Рег. № ЛП 000369

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Синдром избыточного бактериального роста, возникший в результате длительного приема ингибиторов протонной помпы

Е. Ю. Плотникова^{1, *}, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Краснова^{**}, кандидат медицинских наук

К. А. Краснов^{**}, кандидат медицинских наук

Е. Н. Баранова^{*}

^{*} ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

^{**} МБУЗ ГKB № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово

Резюме. Рассмотрены применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях и их роль в возникновении синдрома избыточного тонкокишечного бактериального роста. Описаны современные способы диагностики, мониторинга и лечения избыточного бактериального роста, индуцированного приемом ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, ингибиторы протонной помпы, дыхательные водородные тесты, рифаксимин.

Abstract. The article deals with applying of proton-pump inhibitors (PPI) for acid-related disorders and their role in development of Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome. The author also analyses modern diagnostic methods monitoring and treatment of PPI-induced Bacterial Overgrowth Syndrome.

Keywords: Bacterial Overgrowth Syndrome, proton-pump inhibitors, hydrogen breath tests, rifaximin.

Под синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингеальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂. Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95% случаев хронической патологии кишечника. При СИБР увеличивается не только количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энте-

робактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [1].

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР относятся:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухольные процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонко-толстокишечный анастомоз или свиш, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанные с моторными расстройствами, — гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП)), с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хро-

нический панкреатит), с патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);

- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов [2];
- оказывающие негативное влияние на микробный пейзаж кишечника различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм и особенно гидроколонтотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы.

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспирата на питательную среду. Но избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника, что находится вне пределов досягаемости инструментария [3]. В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения H_2 -дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [4]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают их диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков. Сегодня во многих российских клиниках метод дыхательного водородного теста с лактулозой (ЛДТВ) используется для скрининговой диагностики СИБР, в том числе ИПП-индуцированных.

После расшифровки механизмов регуляции кислотопродукции желудка в первой четверти XX века была показана роль основных стимуляторов секреции — ацетилхолина, гистамина и гастрин. Гистамин открыли физиолог Henry Dale и химик George Barger при исследовании физиологических эффектов спорыньи. За серию исследований в этой области Henry Dale был удостоен Нобелевской премии 1936 г. При этом впервые стимулирующий эффект гистамина на железы желудка доказал ученик И. П. Павлова Лев Попельский. Первая революция в лечении кислотозависимых заболеваний, отмеченная Нобелевской премией по физиологии и медицине 1988 года, произошла после 1972 г., когда James Whyte Black, испробовав более 700 разных молекул, синтезировал первый блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов — циметидин. Этот препарат обеспечил существенное снижение секреции соляной кислоты париетальными клетками тела желудка путем блокады стимулирующего воздействия на них гистамина. Внедрение в клиническую практику циметидина и H_2 -блокаторов следующих поколений ранитидина

и фамотидина значительно повысило эффективность лечения больных кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевой механизм секреции соляной кислоты — H^+ - K^+ -АТФаза париетальных клеток желудка (протонная помпа) был открыт A. Gansser и J. Forte в 1973 г. George Sachs и его сотрудники начали работу по созданию ИПП, но в связи с коммерческим успехом H_2 -блокаторов работа над этой программой в Великобритании была остановлена [5, 6]. Однако в исследовательской лаборатории в Mölndal (Швеция), был разработан замещенный бензимидазол N149/94, ковалентно блокировавший протонную помпу [7]. Молекула N149/94 стала первым ИПП, который успешно прошел исследование у людей [8]. Препарат, получивший название омепразол, был защищен Европейским патентом SE 78—423 от 14 апреля 1978 г. В 1988 г. омепразол был впервые одобрен в Швеции для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, затем в 1989 г. он был введен в фармакопеи Канады и США для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, язвы желудка, рефлюкс-эзофагита и синдрома Золлингера—Эллисона. Появление первого ИПП открыло новую эру в лечении язвенной болезни, позволило практически полностью отказаться от хирургических методов, курсовое лечение которым обеспечило более эффективный контроль секреции соляной кислоты, чем ваготомия.

Положительные эффекты ИПП неоспоримы, они являются основными препаратами в лечении кислотозависимых заболеваний, но, как и все другие лекарственные средства, они также имеют ряд побочных эффектов. Чаще всего побочные эффекты слабо выражены, проходят самопроизвольно и не зависят от дозы препарата или возраста больного.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм, боли в животе, запор. Появление желудочно-кишечной симптоматики (гипермоторика кишечника) связывают с угнетением кислотной продукции, а метеоризм является следствием возникновения синдрома избыточного бактериального роста. Осложнения со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость. Они редко бывают тяжелыми и проходят самопроизвольно. В случаях, когда головная боль носит прогрессирующий характер, лечение ИПП лучше прекратить, что и делают

отдельные больные. Достаточно редко встречаются аллергические и псевдоаллергические реакции: кожный зуд, крапивница, отек Квинке, острый диссеминированный эпидермальный некроз, васкулит. Часть из них требует немедленной отмены препарата и проведения экстренных лечебных мероприятий с тщательным наблюдением в течение 10 дней; кожный зуд и крапивница носят прогностически менее тяжелый характер, проходят самопроизвольно и редко (< 0,1%) требуют отмены ИПП. Описано большое количество «редких» осложнений: повышение печеночных трансаминаз, артралгии, астенический синдром, интерстициальный нефрит, нарушения зрения, слуха, пищеварения с уменьшением массы тела, импотенция, гинекомастия, нарушение электролитного баланса и др. Эта группа осложнений требует срочной отмены препарата, проведения интенсивной терапии и длительного наблюдения [9].

ИПП являются мощными антисекреторными препаратами, приводящими к гипохлоргидрии, которая в свою очередь является фактором риска для развития СИБР [10]. Наличие желудочной кислоты является основной защитой от орофарингеальной и кишечной инфекции. Таким образом, нет ничего удивительного, что удаление этой естественной защиты неизбежно приводит к клинически значимым нарушениям кишечной флоры у ряда пациентов, принимающих ИПП. Уже давно установлено, что ИПП может изменить бактериальные профили желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Например, J. Thøgersen и соавт. обследовали 47 рандомизированных пациентов с язвенной болезнью, которые получали 4 недели циметидин или омепразол, а затем у них был исследован аспират из тонкой кишки на состояние микрофлоры. Авторы обнаружили более высокий уровень бактериального роста после приема омепразола (53% против 17%) [11]. Этот вывод был дублирован M. Fried и соавт., которые показали, что ИПП-индуцированные СИБР были обусловлены не только орофарингеальной микрофлорой, но и толстокишечной [12]. J. Theisen и его коллеги обнаружили, что подавление желудочной кислоты омепразолом привело к высокой распространенности СИБР, которое, в свою очередь, привело к заметному повышению концентрации неконъюгированных желчных кислот. Кроме того, Льюис

и соавт. документально подтверждено, что омепразол-индуцированный СИБР был связан с более коротким кишечным транзитом [13]. Эти исследования показали, что ИПП-индуцированный СИБР потенциально может привести к развитию симптомов синдрома раздраженной кишки (СРК), таких как диарея, в результате повышенной осмотической нагрузки от желчных кислот в сочетании с более быстрым кишечным транзитом. Следует отметить, что наиболее распространенными побочными эффектами ИПП во всех исследованиях были боль в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, понос, симптомы, которые пересекаются с СРК и возникают у 5% принимающих ИПП [14].

Очень немногие исследования изучали взаимосвязь между использованием ИПП и СИБР с СРК. М. Majewski и его коллеги представили данные о когортном исследовании 204 пациентов с СРК и СИБР, часть которых одновременно принимали ИПП [15]. Авторы обнаружили, что при использовании ИПП было больше ЛДТВ-положительных пациентов (48%) по сравнению с ЛДТВ-негативными пациентами (39%). Несмотря на то, что эта разница не была статистически значимой ($p = 0,2$), а изучение не предполагало учет воздействия ИПП на результаты ЛДТВ, равно как и не исследовалась зависимость «доза/реакция» для сравнения количества и продолжительности воздействия ИПП на результаты ЛДТВ. Тем не менее, в исследовании приводятся исходные данные, с числовыми тенденциями, которые указывают на взаимосвязь приема ИПП и возникновения ЛДТВ-положительного СИБР. Более того, последние данные показывают, что среди ЛДТВ-положительных пациентов (включая пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК)), принимающих рифаксимин, снижался уровень повторного возникновения СИБР при одновременном использовании ИПП [16]. Важно выявлять различные типы кишечных инфекций, связанных с ИПП, хотя инфекционные осложнения являются редкими событиями в такой ситуации. Ряд исследований по выявлению взаимосвязей между ИПП и СИБР нередко указывают на инфекционные заболевания [11, 17]. Среди возбудителей встречались такие как шигеллы, сальмонеллы, иерсинии и *Clostridium difficile* — такие осложнения встречаются менее чем у 1% пациентов с осложнениями

по типу СИБР при приеме ИПП [18]. М. R. Brennan и соавт. предложили рассматривать влияние ИПП на микробный пейзаж кишечника в виде «айсберга», где «выше ватерлинии» расположены специфические бактериальные агенты (например, *C. difficile*), приводящие к инфекционным заболеваниям, а ниже располагается обычная микрофлора, которая приводит к формированию СИБР при приеме ИПП.

Заслуживают внимание два когортных исследования, проведенных в медицинских центрах Новой Англии. В нем участвовали 1166 пациентов и определялись причинно-следственные связи влияния ингибиторов протонной помпы на увеличение риска возникновения повторного колита *C. difficile*-этиологии. В первом исследовании применение ИПП во время лечения инфекции *C. difficile* было связано с более высоким риском рецидива инфекции *C. difficile* у 42% пациентов. Второе исследование показало, что при увеличении эффекта «доза/реакция» при снижении кислотопродукции желудка у стационарных больных, принимающих ИПП, повышается риск внутрибольничной *C. difficile*-инфекции [19].

У 50% пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), развивался СИБР, по сравнению с четвертью пациентов с СРК, которые не принимали ИПП, в соответствии с данными исследования, проведенного L. Lombardo и соавт. [20]. В исследовании 450 участников были обследованы с использованием дыхательного водородного теста с глюкозой (ГДТВ) для выявления метаболической активности тонкокишечных бактерий. 200 из обследованных пациентов принимали один из нескольких ИПП в среднем в течение 36 месяцев по поводу ГЭРБ. СИБР был выявлен у 50% пациентов, принимавших ИПП, у 24,5% пациентов с СРК и только у 6% здоровых. Кроме того, исследователи обнаружили корреляцию между продолжительностью лечения ИПП и обнаружению у них СИБР, более 70% от принимавших ИПП более 13 месяцев в три раза чаще приобретали СИБР, в отличие от тех, кто принимал ИПП в течение года или меньше. Многие исследователи предлагают использовать дыхательные водородные тесты для возможности мониторинга СИБР у пациентов для оценки влия-

ния ИПП. Это, по их словам, является способом контроля за использованием ИПП. L. Lombardo и соавт. изучили применение у пациентов с ИПП-индуцированным СИБР антибиотика рифаксимины по 400 мг три раза в день в течение 14 дней. Нормализация клинической картины и ГДТВ произошла у 87% пациентов, принимавших ИПП, и у 91% пациентов в группе СРК [21].

Большой ретроспективный анализ более 2000 водородных тестов с глюкозой или лактулозой обнаружил, что использование ИПП было независимым предиктором положительного водородного теста, связанным с СИБР, у пациентов с диабетом, циррозом печени, сосудистыми, ревматологическими заболеваниями и при гастроинтестинальных вмешательствах (отношение шансов (ОШ) 1,27, $p = 0,028$) [22].

Еще в одном исследовании D. Comptre и соавт. из 554 пациентов были отобраны 42 пациента с неэрозивной рефлюксной болезнью. Через 8 недель лечения ИПП пациенты жаловались на вздутие живота (43%), метеоризм (17%), боли в животе (7%) и диарею (2%). Через 6 месяцев СИБР был выявлен у 26% пациентов с помощью ГДТВ [23].

Год назад в Американском гастроэнтерологическом журнале была опубликована статья, в которой уменьшается роль влияния ИПП на формирование СИБР по данным результатов ГДТВ и ЛДТВ. В этой статье анализируются результаты 10 исследований, проведенных с 2004 по 2010 годы. Приводятся данные наблюдения 1191 пациента (70% женского пола), из которых 566 (48%) принимали ИПП. Положительный ГДТВ был связан с возрастом (ОШ 1,03, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,04) и диареей (1,99, 95% ДИ 1,15–3,44) где уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ м.д.; с пожилым возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02) и диареей (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,13–2,09) где уровень выдыхаемого $H_2 > 10$ м.д., и с более старшим возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02), где отмечался уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ м.д. или $CH_4 > 15$ м.д. Применение ИПП не было связано с положительным ГДТВ при использовании любого из этих критериев [24]. L. Lombardo ответил на эту статью комментариями, указывая, что в работе не была оценена длительность применения ИПП, которая непосредственно влияет на формирование СИБР у пациентов, использующих ИПП [25].

Наибольший опыт лечения СИБР в мире был приобретен с использованием рифаксими́на. Рифаксимин (Альфа Нормикс) является несистемным антибиотиком, полусинтетическим рифамицином, с очень низкой желудочно-кишечной резорбтивностью и хорошей бактерицидной активностью. Антибактериальное действие его включает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, как аэробы, так и анаэробы [26]. По данным различных исследований, рифаксимин улучшает симптомы у 33–92% и нивелирует избыточный бактериальный рост при СИБР у 80% пациентов [27, 28]. Большинство авторов рекомендуют применять рифаксимин в течение 7–10 суток как один курс лечения или в виде циклической терапии. Высокие дозы рифаксими́на (1200 или 1600 мг/сут) были более эффективны, чем стандартные дозы (600 или 800 мг/сут) [29, 30]. Рифаксимин, пожалуй, единственный антибиотик, который может достичь долгосрочного благоприятного клинического эффекта у пациентов с раздраженной толстой кишкой, ассоциированной с СИБР [31].

Таким образом, приведенные в нашей статье выводы и заключения требуют дальнейшего исследования и подтверждения. Однако важно учитывать, что длительное применение ИПП может привести к формированию СИБР, особенно у пациентов старших возрастных групп, поэтому необходимо разрабатывать стратегию применения ИПП при ГЭРБ с использованием минимальных доз или «по требованию». Необходимо изучать влияние на микробный пейзаж тонкой кишки длительного применения ИПП при вызванных приемом НПВС-гастропатиях, хронических панкреатитах и других кислотозависимых заболеваниях. С целью контроля и мониторинга развития СИБР у этих пациентов необходимо применять ЛДТВ. Препаратом выбора для коррекции СИБР может служить рифаксимин. ■

Литература

1. Плотнокова Е. Ю., Борщ М. В., Краснова М. В., Баранова Е. Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // Лечащий Врач. 2013. № 2. С. 52–56.
2. Kopacova M., Bures J., Cyraný J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth

- syndrome // World J Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (24). P. 2978–2990.
3. Singh, V. V., Toskes, P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // Curr Treat Options Gastroenterol. 2004. Vol. 7 (1). P. 19–28.
4. Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G., Montalto M. 1 st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009, Mar 30. Vol. 29 (suppl. 1). P. 1–49.
5. Sachs G., Chang H. H., Rabon E. et al. A non-electrogenic H⁺ pump in plasma membrane of hog stomach // J Biol Chem. 1976. Vol. 251. P. 7690–7698.
6. Parsons M. E. Proton Pump Inhibitors // Gut. 2000. Vol. 47. P. 316.
7. Fellenius E., Berglindh T., Sachs G. et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking H⁺, K⁺ATPase // Nature. 1981. Vol. 290. P. 156–161.
8. Olbe L., Haglund U., Leth R. et al. Effect of substituted benzimidazole (H149/94) on gastric acid secretion in humans // Gastroenterology. 1982. Vol. 83. P. 193–198.
9. Минушкин О. Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы // Лечащий Врач. 2007. № 6. С. 12–16.
10. Williams C., McColl K. E. Review article: Proton pump inhibitors and bacterial overgrowth // Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol. 23. P. 3–10.
11. Thorens J., Froehlich F., Schwizer W. et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: A prospective randomised double blind study // Gut. 1996. Vol. 39. P. 54–9.
12. Fried M., Siegrist H., Frei R. et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole // Gut. 1994. Vol. 35. P. 23–6.
13. Theisen J., Nehra D., Citron D. et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids // J Gastrointest Surg. 2000. Vol. 4. P. 50–54.
14. Brennan M. R. Spiegel, William D. Chey, Lin Chang. Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: Unifying Hypothesis or a Spurious Consequence of Proton Pump Inhibitors? // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103 (12). P. 2972–2976.
15. Majewski M., McCallum R. W. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: Clinical profiles and effects of antibiotic trial // Adv Med Sci. 2007. Vol. 52. P. 139–42.
16. Lauritano E., Gabrielli M., Scarpellini E. et al. High recurrence of small intestinal bacterial overgrowth after antibiotic treatment // DDW. 2007. Vol. AB. S. 1203.
17. Laine L., Ahnen D., McClain C. et al. Review article: Potential GI effects of long-term acid suppression with PPIs // Aliment Pharmacol Ther. 2000. Vol. 14. P. 651–68.
18. Dial S., Delaney J. A., Barkun A. N. et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 2989–95.
19. Moon M. A. C. difficile infection, PPI link strengthened (Clinical report) // Family Practice News. 2010. Vol. 1. P. 40.
20. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy // Clin Gastroenterol Hepatol. 2010. Vol. 8 (6). P. 504–508.
21. J. Bacterial Overgrowth Found in 50% of Those Using PPIs // Family Practice News. 2010. Vol. 1. P. 40.
22. Hong S., Mann N., Chey W. et al. Do proton pump inhibitors (PPIs) predispose to the development of SIBO in IBS versus non-IBS patients? // Am J Gastroenterol. 2009. Vol. 104 (Suppl 3). S. 103–104.
23. Compare D., Pica L., Rocco A. et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO // Eur J Clin Invest. 2011. Vol. 41 (4). P. 380–386.
24. Ratuapli S. K., Ellington T. G., O'Neill M. T. et al. Proton Pump Inhibitor Therapy Use Does Not Predispose to Small Intestinal Bacterial Overgrowth // The American Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 107. P. 730–735.
25. Lombardo L. PPI Use and SIBO: Predisposition or Cause? // The American Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 107. P. 1923.
26. Ojetti V., Lauritano E. C., Barbaro F. et al. Rifaximin pharmacology and clinical implications // Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009. Vol. 5. P. 675–682.
27. Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 22. P. 31–35.
28. Peralta S., Cottone C., Doveri T. et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin // World J Gastroenterol. 2009. Vol. 15. P. 2628–2631.
29. Di Stefano M., Stocchi A., Malservisi S. et al. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms // Aliment Pharmacol Ther. 2000. Vol. 14. P. 1001–1008.
30. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano B. et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Aliment Pharmacol Ther. 2007. Vol. 25. P. 781–786.
31. Frissora C. L., Cash B. D. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2007. Vol. 25. P. 1271–1281.

Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном (по материалам Европейского консенсуса 2013)

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены этиологические факторы и классификация хронических панкреатитов, подходы к диагностике и лечению пациентов, принципы выбора препаратов для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: абдоминальная боль, хронический панкреатит, диагностика, лечение, ферментные препараты.

Abstract. Etiologic factors and classification of chronic pancreatitis are reviewed and approaches to diagnostics and treatment of patients, principles of preparation selection for treatment of extrareticulate deficiency of pancreas.

Keywords: abdominal ache, chronic pancreatitis, diagnostics, treatment, enzyme preparations.

Ежегодная заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) в мире растет с каждым годом и составляет 16–23 случая на 100 тыс. населения в странах Евросоюза, 12,4 на 100 тыс. мужчин и 45,4 на 100 тыс. у женщин в Японии, 27,4–50 случаев на 100 тыс. — в России [5, 12]. Около 1/3 пациентов не может работать по своей основной профессии, 40% — имеют временную или стойкую нетрудоспособность [6], 10-летняя выживаемость составляет 70%, 20-летняя — 45% [8].

Хронический панкреатит — группа хронических заболеваний поджелудочной железы, при которых повторяющиеся эпизоды воспаления приводят к замещению паренхимы поджелудочной железы фиброзной тканью с развитием вследствие этого экзокринной

и эндокринной недостаточности органа [13].

Этиологические факторы. В 2007 г. немецкими учеными была предложена этиологическая классификация хронических панкреатитов M-ANNHEIM (A. Schneider и соавт., 2007) [15] (A — алкоголь, N — никотин, N — нутритивные факторы: гиперлипидемия, H — наследственный фактор SPINK1, CFTR, PRSS1, E — нарушения протоковой системы (разделение протока, опухоль), I — иммунологические факторы, M — множественные редкие факторы (гиперкальциемия)).

Алкоголь и курение табака являются наиболее частыми причинами заболевания. Курение ускоряет прогрессирование патологического процесса [10]. Причины, приводящие к развитию обструктивного панкреатита: дисфункция сфинктера Одди; обструкция протока (опухолью, камнем); посттравматические рубцы панкреатического протока, преампулярные кисты дуоденальной стенки; pancreas divisum (удвоение поджелудочной железы).

Распространенность наследственных панкреатитов составляет 1 случай на 300 000. Около 68% пациентов с наследственным хроническим панкреатитом имеют мутацию гена катионного трипсиногена (PRSS1). Несколько реже регистрируются мутации гена ингибитора трипсиногена (SPINK1) и гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) [16].

Наследственный панкреатит следует предполагать при наличии одного или двух родственников первой степени родства с идиопатическим панкреатитом, двух или более эпизодов острого панкреатита, не имеющих определенной причины, в возрасте до 25 лет или с идиопатической формой хронического панкреатита с началом в возрасте до 25 лет. Пациенты с положительным семейным анамнезом должны быть протестированы на наличие мутаций гена PRSS1, SPINK1, CFTR.

Диагноз хронического панкреатита ставится на основании клинических,

¹ Контактная информация:
lyalykova@rambler.ru

морфологических признаков, лучевых методов исследования и функциональных тестов.

Для хронического панкреатита характерна триада признаков:

- абдоминальная боль;
- проявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- инкреторная недостаточность (сахарный диабет).

В течении хронического панкреатита определяется стадийность течения и последовательность появления клинических признаков. На ранних стадиях доминируют острые болевые атаки. Через несколько лет присоединяются симптомы экзокринной недостаточности поджелудочной железы, мальабсорбции и проявления сахарного диабета.

Классификация M-ANNHEIM (A. Schneider и соавт., 2007)

Бессимптомная фаза ХП

- 0 — субклинический ХП:
 - а) период без симптомов (определяется случайно, например, при аутопсии);
 - б) острый панкреатит (ОП) — первый эпизод (возможно, является началом ХП);
 - в) ОП с тяжелыми осложнениями

ХП с клинической манифестацией

- I стадия — без недостаточности поджелудочной железы (ПЖ):
 - а) рецидив ОП (между эпизодами ОП боль отсутствует);
 - б) рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в т. ч. боль между эпизодами ОП);
 - в) I а/б с тяжелыми осложнениями.
- II стадия — экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ:
 - а) изолированная экзо- или эндокринная недостаточность без боли;
 - б) изолированная экзо- или эндокринная недостаточность с болью;
 - в) II а/б с тяжелыми осложнениями.
- III стадия — экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью:
 - а) экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ (с болью, в т. ч. требующая лечения анальгетиками);
 - б) III а с тяжелыми осложнениями;
- IV стадия — уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ):
 - а) экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжелых осложнений;



б) экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжелыми осложнениями.

Боль является основным симптомом хронического панкреатита. Механизм боли при панкреатите многофакторный. Наиболее частыми причинами боли являются: воспалительная инфильтрация паренхимы поджелудочной железы и нервных окончаний (неврит), повышение давления вследствие стеноза или наличия камней [2]. Ряд других факторов: формирование псевдокист, стеноз двенадцатиперстной кишки, стриктуры желчных путей, рак поджелудочной железы, язвенная болезнь могут быть причиной болевого синдрома и определяют различную лечебную тактику (рис.).

После сбора анамнеза и физикального обследования первоначальное исследование включает трансабдоминальную ультрасонографию поджелудочной железы. Если имеются клинические данные за хронический панкреатит, но по данным трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) нет убедительных признаков поражения органа (неоднородная структура, проток поджелудочной железы нормальной ширины), обязательным является проведение эндоскопической ультрасонографии (ЭУС). ЭУС является наиболее чувствительным (80–100%) и специфичным (80–100%) диагностическим тестом для хронического панкреатита. Сравнительные исследования показали, что ЭУС превосходит

магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) при диагностике ранних форм заболеваний. Тонкоигольная биопсия используется для цитологического или гистологического исследования при наличии очагов. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией являются дополнительными методами диагностики для дальнейшей оценки неясных изменений поджелудочной железы. МРХПГ должна быть выполнена, чтобы получить подробную информацию о системе протоков поджелудочной железы.

Рентгенография брюшной полости. В 30–40% случаев обзорная рентгенография выявляет кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза ХП. Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном панкреатите, наследственном и редко при идиопатическом.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Основное значение метода заключается в исключении других причин боли в животе. Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты размером > 5 мм, особенно при их локализации в головке железы. Однако получаемое изображение имеет более низкое пространствен-

ное и контрастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов.

Компьютерная томография. Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75–90%, специфичность — 85%. В настоящее время это метод выбора для первичной диагностики и при обострении заболевания. Стандартом исследования является мультidetекторная (мультиспиральная) КТ. Данными КТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены. К другим признакам относятся неоднородность структуры и увеличение размеров ПЖ. Снижение интенсивности изображения характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза железы (отсутствие накопления контрастного вещества). КТ — наиболее эффективный метод определения локализации и топографии конкрементов поджелудочной железы.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование. ЭУЗИ все чаще используется для диагностики ХП. Оно сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (< 3 мм). Этот минимально инвазивный метод визуализации применяется и с лечебной целью.

ЭУЗИ, а также магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ) с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях заболевания. Однако интерпретация данных затруднена отсутствием «золотого стандарта» и диагностических критериев, большой вариабельностью пороговых величин и результатов у разных исследователей, а также отсутствием стандартной терминологии.

Метод ЭРХПГ связан с наличием риска осложнений (в целом 5–10%), риск обострения панкреатита — 3,47%, смертности — 0,3% и в настоящее время не рекомендуется как чисто диагностическая процедура [3]. ЭРХПГ показана в тех случаях, когда оба исследования: ЭУС и МРТ/МРХПГ были выполнены, но диагноз не был установлен.

Признаками экзокринной недостаточности поджелудочной железы являются: стеаторея и признаки недостаточности питания. Тяжелые проявления экзокринной недостаточности регистрируются примерно через 10 лет после дебюта хронического панкреатита, когда секреция липазы снижается более чем на 90% [4]. Наличие экзокринной недостаточности заметно повышает риск остеопороза, переломов и дефицит жирорастворимых витаминов, особенно витаминов D и E.

Функциональные тесты для диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы:

- прямые:
 - секретин-холецистокининовый тест; секретиновый тест;
 - Lundh-тест;
- не прямые:
 - определение количественное жиров;
 - определение качественное жиров;
 - химотрипсин;
 - фекальная эластаза-1;
 - дыхательный тест с мечеными триглицеридами ^{13}C ;
 - панкреолауриловый тест.

У 30–60% пациентов с хроническим панкреатитом развиваются осложнения, требующие эндоскопического или хирургического лечения:

- стриктуры общего желчного протока;
- псевдокисты поджелудочной железы;
- камни;
- рак поджелудочной железы.

Относительный риск рака поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом составляет 13,1% (95% доверительный интервал [95% ДИ] 6,1–28,9%); у больных наследственным панкреатитом риск составляет 69% (95% ДИ 56,4–84,4%). Продолжение курения табака при наличии хронического панкреатита значительно повышает риск развития рака поджелудочной железы: длительный анамнез заболевания повышает риск рака на коэффициент 16, у пациентов, которые продолжают курить, — коэффициент 25 [6].

Факторы, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы:

- возраст: 80% случаев наблюдаются у пациентов в возрасте 60–80 лет. Только 10% случаев рака поджелудочной железы возникает у больных в возрасте до 50 лет;
- мужской пол: общий риск смерти от рака поджелудочной железы

до 64 лет составляет 0,2% для мужчин, 0,1% для женщин;

- курение;
- наличие сахарного диабета.

Ретроспективный анализ 9200 случаев рака поджелудочной железы показал, что при анамнезе сахарного диабета более 5 лет риск наличия рака поджелудочной железы невысокий: OR = 1,5; 95% ДИ 1,3–1,8. При анамнезе сахарного диабета менее 5 лет риск повышен: OR = 2,195% ДИ 1,9–2,3. Дебют сахарного диабета в возрасте после 50 лет в 1% случаев связан с раком поджелудочной железы [11]. При подозрении на резектабельный рак поджелудочной железы лечение должно быть хирургическим. Неоперированные пациенты с карциномой поджелудочной железы имеют продолжительность жизни менее одного года, после успешной резекции вероятность выживания пять лет — 20–25% [14].

Выявление эндокринной недостаточности поджелудочной железы необходимо начинать сразу при подозрении на хронический панкреатит, регулярно проверяя уровень гликированного гемоглобина $\text{HbA}_{1\text{c}}$ ($\text{HbA}_{1\text{c}}$), глюкозы крови натощак, проводя тест на толерантность к глюкозе.

Подчеркивается, что использование $\text{HbA}_{1\text{c}}$ для диагностики диабета является более чувствительным лабораторным тестом.

Цели терапии:

- 1) прекращение употребления алкоголя и курения сигарет;
- 2) диета;
- 3) определение причины боли и ее лечение (консервативное, эндоскопическое или хирургическое);
- 4) лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы;
- 5) выявление и лечение эндокринной недостаточности.

Терапия боли при хроническом панкреатите включает:

- 1) купирование воспалительной инфильтрации паренхимы поджелудочной железы и неврита;
- 2) снижение давления в протоках поджелудочной железы.

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков — парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов, при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 мин до еды для

минимизации усиления боли после приема пищи.

Лицам, которые вынуждены постоянно принимать обезболивающие препараты, показано эндоскопическое или хирургическое лечение [17].

Важным компонентом терапии является блокада синтеза соляной кислоты ингибиторами протонной помпы (ИПП) или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов. Терапия приводит к повышению pH в двенадцатиперстной кишке и, как следствие, к уменьшению образования естественных стимуляторов панкреатической секреции — секретина и холецистокинина, что обеспечивает «функциональный покой» поджелудочной железе [1].

Хирургическое дренирование демонстрирует лучшие результаты в отношении долгосрочной перспективы купирования боли [17].

Обструкция протока поджелудочной железы камнями или стенозом, которая сопровождается болью, нарушением оттока панкреатического секрета, развитием периодических приступов болезни, поддерживающая наличие псевдокист или вызывающая другие осложнения, должна рассматриваться в качестве показаний для эндоскопического или хирургического лечения.

Псевдокисты, которые вызывают осложнения, такие как желудочная обструкция, кровотечение, боль, холестаз или сосудистый стеноз, следует лечить эндоскопическим или хирургическим путем. Хирургические методы лечения псевдокист, как правило, имеют более высокие показатели успеха, чем эндоскопическое дренирование псевдокисты, но связаны с несколько более высокой смертностью. При наличии симптоматических псевдокист независимо от размера показано эндоскопическое или хирургическое лечение.

Бессимптомные псевдокисты поджелудочной железы размером более 5 см в диаметре, которые не исчезнут в течение шести недель, также необходимо лечить с применением указанных методов. Кисты размером более 5 см имеют осложненное течение в 41% случаев (разрыв, инфицирование, желтуха, кровотечение).

Псевдокисты размером менее 4 см являются благоприятным прогностическим фактором спонтанной регрессии.

При стенозе дистальных желчных протоков с развитием холестаза долж-

ны быть выполнены операция или эндоскопическое стентирование. Если есть интрапанкреатическая кальцификация поджелудочной железы, хирургический метод является предпочтительным.

Хирургическое лечение является наиболее эффективным способом долгосрочного купирования боли при хроническом панкреатите.

В случаях, когда боль возникает вследствие повышения давления в главном панкреатическом протоке поджелудочной железы и у пациента отсутствуют показания для эндоскопического или хирургического лечения, назначаются спазмолитические препараты.

Классификация спазмолитиков

1. Действующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные).

1.1. Холинолитики — блокаторы М-холинорецепторов (атропин, платифиллин, препараты беладонны, гиосцина бутилбромид).

1.2. Агонисты опиоидных рецепторов (тримебутин).

2. Действующие на гладкомышечные клетки (миотропные).

2.1. Неселективные:

— ингибиторы фосфодиэстеразы (дротаверин, папаверин, альверин, бенциклан (Галидор), отилония бромид).

2.2. Селективные:

— блокаторы натриевых каналов (мебеверин).

Мебеверин (Дюспаталин®) — селективный миотропный спазмолитик, препарат выбора при спазмах, связанных с билиарной или панкреатической патологией. Эффективно устраняет клинические проявления: боль и тяжесть в правом подреберье, тошноту, горечь во рту, обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди, нормализует моторику двенадцатиперстной кишки, снижает дуоденальную гипертензию, дуоденогастральные и дуоденопанкреатические рефлюксы, нормализует отток желчи. Препарат действует избирательно на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, устраняет спазмы без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Препарат обладает двойным механизмом действия: блокирует Na^+ -каналы и препятствует развитию спазма, блокирует Ca^{++} -депо, ограничивая выход K^+ из клетки, препятствуя развитию гипотонии.

Пациенты, которые имеют выраженную стеаторею (более 15 граммов жира в день в стуле), должны получать препараты панкреатина. Если стеаторея находится в диапазоне (7–15 г/сут), препараты панкреатина следует применять, если есть признаки нарушения питания, например, потеря веса. Эмпирическое лечение в течение 4–6 недель показано, если имеются симптомы. Доза панкреатина подбирается в зависимости от активности липазы.

В настоящее время мировая фармацевтическая промышленность выпускает большое количество ферментных препаратов, которые отличаются друг от друга как дозой содержащихся в них пищеварительных ферментов, так и различными добавками. Препараты ферментов выпускаются в различной форме — в виде таблеток, порошка или капсул.

Выбор препарата для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы должен основываться на следующих показателях:

- высокое содержание липазы в препарате (поскольку при экзокринной панкреатической недостаточности переваривание жиров нарушается в первую очередь);
- наличие оболочки, защищающей ферменты от разрушения желудочным соком (основные составляющие ферментных препаратов — липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде: липаза — при $pH < 4$, трипсин — при $pH < 3$; до попадания препарата в двенадцатиперстную кишку может разрушаться до 92% липазы);
- маленький размер гранул, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация из желудка препарата происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм);
- быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции поджелудочной железы, что обычно нежелательно при обострении панкреатита; кроме того, высокое содержание желчных кислот в кишечнике, которое создается при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею).

Начальная доза липазы 20000–40000 единиц липазы с основ-

ными и 10000–20000 единиц липазы с дополнительными приемами пищи. В случае недостаточной эффективности ферментов доза должна быть увеличена в два-три раза.

Если эффективность остается недостаточной, гранулы панкреатина должны быть рекомендованы с ингибитором кислоты. Если и это не приводит к желаемому успеху, следует искать другую причину.

Одним из эффективных ферментных препаратов, имеющих достаточную доказательную базу для коррекции синдрома мальабсорбции и мальдигестии, является препарат Креон®. Характеристики препарата обеспечивают оптимальный эффект в отношении коррекции пищеварительных расстройств различного генеза. Капсулы, содержащие минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, быстро растворяются в желудке, высвобождая большое количество минимикросфер, содержащих высокую концентрацию пищеварительных ферментов. Маленький размер гранул (менее 2 мм) обеспечивает равномерное смешивание с химусом и, в конечном счете, лучшее распределение ферментов после их высвобождения в просвете кишечника. Когда минимикросферы достигают тонкой кишки, кишечнорастворимая оболочка разрушается, происходит высвобождение ферментов с липолитической, амилолитической и протеолитической активностью, приводящей к дезинтеграции жиров, крахмала и липидов.

Преимущество препарата Креон® перед другими ферментными препаратами — высокая активность ферментов. Ферментный состав препарата Креон® оптимально сбалансирован для замещения экзокринной недостаточности поджелудочной железы различной степени тяжести, препарат выпускается в трех вариантах Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 ЕД липазы соответственно.

Что касается скрининга аденокарциномы поджелудочной железы, то в настоящее время рекомендуется, чтобы пациенты с наследственным панкреатитом были включены в программы скрининга, начиная с возраста 40 лет.

Скрининг необходимо проводить ежегодно (сбор жалобы, физикальное исследование, методы визуализации, лабораторные тесты, включая уровень гликированного гемоглобина).

Варианты визуализации включают: ЭУС, мультиспиральную КТ или МРТ с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией. Использование ЭРХПГ является спорным, учитывая инвазивный характер этого исследования.

Выбор метода визуализации будет определяться в зависимости от возможностей и лечебного учреждения.

Значение скрининга других форм хронического панкреатита остается неясным и в настоящее время не рекомендуется.

Учитывая, что наличие хронического панкреатита (независимо от этиологии) является известным фактором риска для возникновения рака, поэтому любое изменение симптомов должно побудить врача для расширенного исследования.

В рамках динамического наблюдения должны оцениваться опухолевые маркеры (карбогидратный антиген (СА 19–9), раковый эмбриональный антиген (РЭА)).

Заключение

Пациенты с хроническим панкреатитом — наиболее сложная для курации категория больных в практике интерниста. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и ассоциируется с развитием тяжелых осложнений: эндокринной и экзокринной недостаточности поджелудочной железы, псевдокиста, холестаза. Пациенты имеют повышенный риск рака поджелудочной железы. Через двадцать лет после установления диагноза смертность больных с хроническим панкреатитом составляет 38,4%, что значительно выше, чем среди населения в целом [9]. ■

Литература

1. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11-м съездом НОГР 2 марта 2011 года на заседании Российского панкреатического клуба).
2. Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y. et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis // *N Engl J Med.* 2007; 356 (7): 676–684.
3. Dumonceau J. M., Andriulli, Deviere J. and other. Approximate European society of a gastrointestinal endoscopy (ESGE). Prophylaxis after pancreatitis ERHPG // *Endoscopies.* 2010; 42: 503–515.
4. DiMagno E. P., Pass V. L., Summerskill W. H. The relations between a pancreas of enzymes Exits and

absorptions in a serious failure of a pancreas // *N Engl J Med.* 1973; 288: 813–815.

5. Dyufur M. C., Adamson of M. D. Epidemiology alcoholic pancreatitis // *Pancreas.* 2003; 27: 286–290.
6. Ellis to me, Lerkh M. M., Uitek D. C. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guides for indications, consultation, a consent and confidentiality // *Pankreatologiya.* 2001; 1: 405–415.
7. Gastard J., Joubaud F., Farbos T. and other. Etiology and course of initial chronic pancreatitis in the Western France // *Digestion.* 1973; 9: 416–428.
8. Lankisch P. G., Laure-Happe, Otto of J., Kreyttsfelda V. Natural course of chronic pancreatitis.. Pain, exocrine and endocrine failure of a pancreas and disease forecast // *Digestion.* 1993; 54: 148–155.
9. Lowenfels A. B., Sullivan of T., Fioranti J., Maisonneuve P. Epidemiology and influence of diseases of a pancreas in the USA // *Kerr Gastroenterol.* 2005; 7: 90–95.
10. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Mullhaupt B. and other. Smoking accelerates advance of alcoholic chronic pancreatitis // *Гыр.* 2005; 54.
11. Mayerle J., Steere, Lerkh M. M., Heidecke C. D. Chronic pancreatitis. Diagnostics and treatment // *Chirurg.* 2004; 75: 731–747.
12. Mayerle J., Hoffmayster, Witt H., Lerkh M., Mössner J. Chronic pankreatit-Opreleniye, etiology, inspection and Dtsch // *Arztebl Int.* 2013; 110 (22): 387–93; doi: 10.3238/arztebl.2013.0387.
13. Müller-Pillasch of F., Lerkh M. M. and other. Balance of an expression of the genes coding proteins of an extracellular matrix and an extracellular matrix of humiliating proteases at chronic pancreatitis // *Z Gastroenterol.* 1994; 32.
14. Neoptolemos J. P., Dunn J. A., Stocken D. D., Almond J., Link K., Beger H., Bassi C., Falconi M., Pederzoli P., Dervenis C., Fernandez-Cruz L., Lacaine L. et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2001; 358: 1576–1585.
15. Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V. The M-ANNHEIN — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 101–119.
16. Weis F. O. O., Simon of P., Bogdanova N. and other. Full mucoviscidosis of the transmembrane regulator of conduction sekvenirovaniy genes at patients with hypertensive chronic pancreatitis and management // *Гыр.* 2005; 54: 1456–1460.
17. Zboril B., Novotna I. Prospektivny randomized research on comparison endoscopic and surgical treatment of chronic pancreatitis // *Endoscopy.* 2003; 35: 553–558.

Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы

Н. В. Захарова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Обзор суммирует последние литературные данные об ожидаемых и новых неожиданных нежелательных эффектах ингибиторов протонных помп и наиболее значимых межлекарственных взаимодействиях на уровне абсорбции/метаболизма.

Ключевые слова: ингибиторы протонного насоса, омепразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, взаимодействие, побочные эффекты.

Abstract. This review summarizes the recent literature on the potential expected and new unexpected side-effects of proton pump inhibitors and the most important absorption/metabolism drug-drug interactions.

Keywords: proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, interactions, side-effects.

Кислотозависимые заболевания представляют большую группу страданий, требующих зачастую пожизненной кислотосупрессивной терапии. С позиции патогенеза, прогнозируемой эффективности и безопасности, рациональным выбором для длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эпигастриального болевого синдрома, профилактики НПВП-гастропатии, лечения синдрома Золлингера–Эллисона является класс препаратов, названных «ингибиторы протонного насоса или помпы» (ИПП). В Анатомо-терапевтическо-химической международной системе классификации лекарственных средств (АТХ) эта группа препаратов имеет код A02BC и входит в раздел A02B «Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса» [1]. В Российской Федерации зарегистрировано 5 лекарственных средств: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол [2].

ИПП относятся к наиболее часто назначаемым препаратам. Так, в 2009 г. около 21 млн человек в США принимали ИПП. Большинство пациентов лечились ИПП более 180 дней [3]. Результаты клинических исследований

подтвердили их хорошую переносимость. В рамках экспериментов доказан широкий терапевтический диапазон ИПП. Так, разовые пероральные дозы омепразола до 400 мг не вызывали каких-либо тяжелых симптомов. При приеме взрослыми 560 мг омепразола отмечалась умеренная интоксикация. Однократное применение эзомепразола внутрь в дозе 80 мг не вызвало каких-либо симптомов. Повышение дозы до 280 мг сопровождалось общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза рабепразола, принятая преднамеренно, составила 160 мг с минимальными нежелательными явлениями, не потребовавшими лечения [2].

Как и другие лекарственные препараты, ИПП не лишены побочных эффектов. Побочным эффектом считается любая реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых инструкцией по его применению [4]. В ходе клинических исследований были зафиксированы неспецифические неблагоприятные нежелательные эффекты, слабо или умеренно выраженные, преходящего характера. Наиболее часто (отметили от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ пациентов, принимавших ИПП) возникали жалобы на головную боль, боль в животе, запор, диарею, метеоризм и тошноту. Имеется ограниченное число наблю-

дений о возможности эффективной замены одного ИПП другим в случаях возникновения неблагоприятных лекарственных реакций или индивидуальной непереносимости какого-либо из препаратов этой группы [2].

Препарат-специфические побочные эффекты: Р-гликопротеин, цитохром CYP450

Полипрагмазия является зачастую вынужденным решением при лечении полиморбидных пациентов. При этом возникает необходимость оценить потенциальный риск взаимодействия препаратов. ИПП отличаются по профилю и выраженности межлекарственных взаимодействий из-за различий в степени подавления переносчиков (транспортёров) лекарств и особенностей метаболизма.

Аденозин-трифосфатзависимый эффлюксный транспортный Р-гликопротеин

Одним из препарат-специфических побочных эффектов является взаимодействие ИПП с аденозин-трифосфатзависимым эффлюксным транспортным Р-гликопротеином — продуктом ABCB1 (MDR1) гена. Р-гликопротеин обладает способностью уменьшать внутриклеточное накопление и цитотоксичность структурно и функционально различных лекарств. Его функцией являются энергозависимый транспорт (эффлюкс) за преде-

Таблица 1

Фармакокинетический профиль взаимодействия препаратов

Препарат	Омепразол	Эзомепразол	Пантопразол	Рабепразол
CYP2C19				
Диазепам	↑	↑	↔	↔
Фенитоин	↑	↑	↔	↔
Вориконозол	↑	↑	?	?
Варфарин (R-варфарин)	↑ Контроль МНО	↑ Контроль МНО	↔ Контроль МНО	↔
Цизаприд	↑	↑	?	?
Напроксен	↔	↔	↔	↔
Клопидогрел	↓	↓	↓	↓
Нелфинавир	↓	↓	↔	↔
CYP3A4				
Кларитромицин	↑*	↑*	↔	↑*
Вориконазол	↑	↑	?	↔
Циклоспорин	↔	?	↔	↔
Хинидин	↔	↔	↔	↔
Эстрадиол	↔	↔	↔	↔
Атазанавир	↓	↓	↔	↔
Нелфинавир	↓	↓	↔	↔
P-гликопротеин				
Дигоксин	↑↑	↑↑	↔	↑
Примечание. Составлено на основании описания лекарственного препарата в официально утвержденной в РФ инструкции по применению [2], [10], www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation ; ↑ увеличение концентрации в плазме, ↓ снижение концентрации в плазме, ? нет данных, ↔ нет клинически значимого взаимодействия, * вероятен положительный терапевтический эффект от межлекарственного взаимодействия, МНО — международное нормализованное отношение.				

лы клетки и уменьшение внутриклеточной концентрации большого числа ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Субстратами, влияющими на активность Р-гликопротеиновой транспортной системы, являются дигоксин, циметидин, такролимус, нифедипин, кетоназол и амитриптилин. ИПП в разной степени подавляют эту транспортную систему, повышая концентрацию препаратов в крови. В эксперименте было показано, что 50% ингибирование Р-гликопротеин-опосредованного эффлюкса дигоксина достигается при различных концентрациях ИПП (17,7 мкмоль/л для омепразола, 17,9 мкмоль/л для пантопразола и 62,8 мкмоль/л для лансопразола) [5]. Это исследование продемонстрировало большую безопасность лансопразола по сравнению с омепразолом и пантопразолом при сочетании дигоксином. Рабепразол (оригинальный препарат Париет) обладает минимальной тропностью к Р-гликопротеину [6]. Прямое сравнительное наблюдательное исследование лансопразола и рабепразола по степени взаимодей-

ствия с цитостатиками после трансплантации органов выявило меньшее влияние на Р-гликопротеин рабепразола, что обеспечило большую безопасность [7].

Цитохром P450

Все ИПП в различной степени подвергаются биотрансформации в печени, что повышает их гидрофильность и тем самым способствует выведению из организма. Окислительный метаболизм ИПП проходит с участием субстрат-специфичных изоферментов 2 и 3 семейства цитохрома P450. В ходе метаболизма с участием изоформы CYP2C19 образуются гидроксид- и деметилированные метаболиты, а через окисление CYP3A4 — сульфон. Максимальной аффинностью к CYP2C19 обладают омепразол (тестовый субстрат) и эзомепразол, что объясняет их высокий потенциал взаимодействия. При одновременном применении омепразола и эзомепразола с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, может увеличиться концентрация этих

препаратов в плазме крови и, соответственно, потребоваться уменьшение их дозы [2].

Два ИПП — пантопразол и рабепразол (Париет) обладают особенностями метаболизма, обеспечивающими наименьший риск взаимодействия с другими ксенобиотиками на уровне системы CYP450 [8–10]. Пантопразол, после прохождения I окислительной фазы метаболизма в системе цитохрома, завершает процесс гидрофиллизации с участием сульфотрансферазы цитозоля через конъюгацию с сульфатом (II фаза биотрансформации). Конъюгированный сульфат — основной метаболит в плазме. Рабепразол (Париет) имеет преимущественно неэнзиматический нецитохромовый метаболизм. Основным метаболитом рабепразола является тиоэфир. Сульфон — основной метаболит других ИПП (омепразола, эзомепразола и лансопразола), практически не определяется в крови. Около 90% рабепразола выводится с мочой главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты и карбоновой кислоты. Оставшаяся часть принятого рабепразола натрия выводится с калом. Суммарное выведение составляет 99,8% [2, 8].

Для оценки ингибирующего влияния ИПП на активность ферментов цитохрома P450 проведен целый ряд экспериментов с микросомами печени человека и рекомбинантными изоформами. Оценивалось значение константы ингибирования (K_i) — минимальной концентрации ИПП для блокирования активности фермента. Выявлены различия в K_i для всех ИПП (лансопразол — 0,4–1,5 мкм, омепразол — 2–6 мкм, эзомепразол — ~8 мкм, пантопразол — 14–69 мкм и рабепразол — 17–21 мкм) [9]. Высокие значения K_i для пантопразола и рабепразола свидетельствуют о более низком потенциале взаимодействия, что подтверждается и другими источниками официальной информации (табл. 1).

Декслансопразол (одобрен к применению в США) и лансопразол, напротив, могут ускорять элиминацию препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP1A2, в частности теофиллина [11].

Клопидогрел

Клинической иллюстрацией значения межлекарственного взаимодействия может служить дискуссия о ИПП и клопидогреле.

На ежегодной научной сессии американского общества сердечно-

сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI) 6 мая 2009 г. были доложены результаты исследования The Clopidogrel Medco Outcomes Study, в котором оценивалась клиническая эффективность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) (Аспирин + клопидогрел) и ДАТ в комбинации с ИПП у больных после ангиопластики коронарных артерий со стентированием. В исследование было включено 16690 пациентов. Больные принимали ИПП (пантопразол, эзомепразол, омепразол или лансопразол) в среднем в течение 9 месяцев. Основные клинические исходы включали госпитализации по поводу сердечных приступов, нестабильной стенокардии, инсульта и повторной реваскуляризации миокарда. Комбинация ИПП с клопидогрелом (Плавиксом) увеличивала риск повторных коронарных событий на 50%. До 70% всех событий приходилось на приступы стенокардии и нестабильную стенокардию, 48% — на инсульт и транзиторные ишемические атаки, а в 35% случаев потребовались повторные коронарные процедуры [12]. Анализируя данные исследования The Clopidogrel Medco Outcomes Study и другие работы, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) в 2010 г. предупредило о риске снижения эффективности клопидогрела (Плавикс) при одновременном применении с любым ИПП независимо от временных рамок, разделяющих прием препаратов в течение суток.

На сегодняшний день получены противоречивые данные о влиянии ИПП на эффективность клопидогрела [13]. Вероятно, сложность трактовки данных объясняется особенностями фармакокинетики самого клопидогрела (Плавикс). Препарат является пролекарством с фармакогенетическими различиями метаболизма. Однако, несмотря на незначительную трактовку клинической значимости взаимодействия с клопидогрелом, фирмами-производителями лекарств и FDA пересмотрены инструкции по применению клопидогрела, омепразола и эзомепразола. Новая маркировка предписывает не сочетать перечисленные выше препараты из-за большего, по сравнению с другими ИПП, влияния омепразола и эзомепразола на CYP2C19-опосредованный метаболизм клопидогрела. По резуль-

татам исследований отмечено фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и омепразолом (80 мг/сут внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 46% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 16% [2]. При необходимости гастропротекции на фоне приема клопидогрела рекомендуется назначать пантопразол, рабепразол, лансопразол или декслансопразол [14].

Класс-специфические побочные эффекты: биодоступность препаратов с pH-зависимой абсорбцией

Класс-специфические эффекты не зависят от конкретного препарата. Их возникновение связано с фармакологическим действием ИПП. Так как применение этих препаратов прогнозируемо приводит к выраженному и длительному подавлению выработки соляной кислоты, повышение pH содержимого желудка снижает биодоступность препаратов с pH-зависимой абсорбцией. К такому типу взаимодействия можно отнести взаимодействие ИПП с кетоконазолом и итраконазолом. Концентрация этих противогрибковых препаратов в плазме крови при одновременном применении будет снижаться, что может потребовать коррекции дозы [2].

К класс-специфическим эффектам, обусловленным снижением кислотности желудочного сока, относят и выявленное влияние на абсорбцию цианокобаламина (витамина B₁₂), железа, кальция и магния.

Дефицит витамина B₁₂

В организме человека витамин B₁₂ практически не вырабатывается. В желудке витамин B₁₂, содержащийся в пище животного происхождения, под влиянием пепсина связывается с R-белками — транскобаламинами I и III. Эта фаза трансформации необходима для осуществления связи витамина B₁₂ с внутренним фактором Касла в двенадцатиперстной кишке и последующим всасыванием в подвздошной кишке. При ахлоргидрии нарушается переход пепсиногена в пепсин, что приводит к нарушению всасывания и развитию B₁₂-дефицитного состояния и анемии [15].

Короткие курсы ИПП практически не влияют на метаболизм витамина B₁₂ в организме. Еще несколько лет назад результаты клинических наблюдений и метаанализов свидетельствовали о повышении риска анемии только при неблагоприятном преморбидном фоне: у пожилых пациентов с атрофическим гастритом, сочетанным с *Helicobacter pylori*-ассоциированным и аутоиммунным гастритом, после резекции желудка, при лечении высокими дозами ИПП больных с синдромом Золлингера—Эллисона [16, 17]. Однако результаты последнего опубликованного ретроспективного исследования 25956 пациентов с верифицированной B₁₂-дефицитной анемией позволили сделать вывод о том, что применение антисекреторной терапии в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциировалось с повышением риска B₁₂-дефицита (ИПП — ОШ = 1,65 [95% ДИ 1,58—1,73] и блокаторов H₂-рецепторов гистамина — ОШ = 1,25 [95% ДИ 1,17—1,34]) [18].

Дефицит железа

Абсорбция железа также является pH-зависимой. Железо в пище содержится в основном в форме нерастворимого плохо всасываемого трехвалентного железа Fe (III). Железо всасывается в тонкой кишке только после солиubilизации соляной кислотой и окисления до двухвалентной формы Fe (II) [19]. Кратковременная гипохлоргидрия и ахлоргидрия при нормальном рационе не приводит ни к латентному, ни к явному дефициту железа в организме. Однако длительная кислото-супрессивная терапия ИПП повышает риск развития железодефицитных состояний вследствие мальабсорбции железа [20].

Остеопороз

Первые сведения о том, что ИПП могут снижать минеральную плотность костей, появились в публикациях в 1995 г. Сперва доминировала точка зрения о непосредственном влиянии ИПП на ионные насосы или кислото-зависимые ферменты костной ткани, вызывая процессы структурного ремоделирования с развитием остеопении и остеопороза [21]. В настоящее время обсуждается теория мальабсорбции кальция: на фоне медикаментозной ахлоргидрии нарушается переход солей кальция в растворимую форму, ухудшая абсорбцию кальция. Сообщение о новом класс-специфическом побочном действии — повышении риска

Таблица 2

Фармакокинетический профиль взаимодействия препаратов с pH-зависимой абсорбцией

Препарат	Омепразол	Эзомепразол	Пантопразол	Рабепразол
pH-зависимая абсорбция				
Итраконазол	↓	↓	↓	↓
Кетоконазол	↓	↓	↓	↓
Эфиры ампициллина	↓	↓	↓	↓
Цианокобаламин	↓	↓	↓	↓
Соли железа	↓	↓	↓	↓
Атазанавир	↓	↓	↓	↓
Нелфинавир	↓	↓	↓	↓
Дигоксин	↑	↑	↑	↑
Атазанавир	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Нелфинавир	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Примечание. Составлено на основании описания лекарственного препарата в официально утвержденной инструкции по применению [2], [10], www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation ; ↑ увеличение концентрации в плазме, ↓ снижение концентрации в плазме; ? нет данных; ↔ нет клинически значимого взаимодействия.				

перелома бедра, запястья, позвоночника у пациентов старше 50 лет при приеме высоких доз ИПП более 1 года было опубликовано 25.05.10 г. на сайте FDA [22]. Недавно стали известны результаты канадского мультицентрового популяционного исследования, посвященного оценке остеопороза. Минеральная плотность костной ткани бедренной кости, тазобедренного и поясничного отдела позвоночника (L1-L4) оценивалась в исходном состоянии пациентов, через 5 и 10 лет на фоне приема ИПП. Сделан вывод о том, что использование ИПП не привело к прогрессированию изменений костной ткани [23].

Гипомагниемия

В 2006 г. впервые была описана гипомагниемия на фоне длительного приема ИПП [24]. В 2011 г., несмотря на единичные случаи, FDA опубликовало сообщение о новом непредвиденном нежелательном явлении — гипомагниемии. Механизм развития гипомагниемии в настоящее время неясен. Симптомы возникают при снижении уровня магния < 0,5 ммоль/л. Указанному снижению часто сопутствует гипокалиемия. Серьезными побочными явлениями были тетания, аритмия и судороги. Пероральный прием препаратов магния уменьшает выраженность клинической симптоматики, но не повышает сывороточную концентрацию магния. В то же время отмена ИПП приводит к восстановлению минерального баланса [25]. У пациентов, длительно принимающих ИПП в сочетании с дигоксином или

препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), необходимо контролировать уровень магния до начала лечения ИПП и в период лечения. Данные по взаимодействию суммированы в табл. 2.

Учитывая влияние на метаболизм минералов и витаминов, необходимо взвешенно подходить к подбору дозы и длительности назначения ИПП пациентам, особенно старших возрастных групп, с учетом индивидуальных особенностей метаболизма и коморбидных состояний.

Класс-специфические побочные эффекты: гипергастринемия, онкогенный потенциал

Подавляя кислотопродукцию в желудке по механизму обратной связи, все ИПП способствуют повышению уровня сывороточного гастрин. Гастрин стимулирует рост некоторых типов эпителиальных клеток (желудка, слизистой оболочки толстой кишки, поджелудочной железы) [26]. Основой опасений в отношении повышения риска развития рака у людей были эксперименты, выполненные на трансгенных мышах с мутантной формой APC (APCMin-/+). Автору удалось показать влияние индуцированной омепразолом гипергастринемии на скорость пролиферации клеток аденомы и сокращение продолжительности жизни мышей. Гипергастринемия у людей, длительно (от 5 до 15 лет) непрерывно принимающих ИПП, действительно сопровождалась гиперплазией

энтерохромаффинноподобных клеток желудка, увеличением массы обкладочных клеток, увеличением уровня хромогранина А (CgA). Концентрация гастрин возвращалась к исходному уровню обычно в течение 1–2 недель после прекращения лечения. Однако ни в одном случае эти изменения не привели к развитию дисплазии, рака или нейроэндокринных опухолей. Кроме того, при отсутствии *H. pylori*, атрофия слизистой оболочки желудка не прогрессировала ни в антральном, ни в фундальном отделах [27–30].

В доступной литературе имеются противоречивые данные относительно риска развития полипов желудка на фоне длительной терапии ИПП. Однако многолетние наблюдения позволяют сделать вывод о том, что риск малигнизации этих полипов крайне низок при условии эрадикации *H. pylori* [31].

Эпидемиологических исследований, направленных на изучение связи между длительным лечением ИПП и риском рака поджелудочной железы, не проводилось.

При приеме ИПП обычно увеличивается выработка биологически активного амида гастрин, трофическое воздействие которого на эпителий может быть относительно слабым и обратимым. Частота развития полипов в желудке не коррелирует с уровнем гастрин. У препаратов группы ИПП не подтвержден онкогенный потенциал у людей.

Класс-специфические побочные эффекты: инфекционные осложнения

Гипо- и ахлоргидрия на фоне приема ИПП способствует колонизации желудочно-кишечного тракта патогенной и условно-патогенной микрофлорой, вызывая дисбиотические изменения различных локусов организма.

C. difficile-инфекция

Растет число сообщений о риске развития клостридиальной инфекции во внебольничных условиях при отсутствии других факторов риска *Clostridium difficile* [32]. Нозокомиальная клостридиальная инфекция на фоне длительного применения ИПП чаще развивается после курса антибактериальной терапии у пожилых и пациентов с иммуносупрессией. У больных в критических состояниях, получающих антисекреторные препараты для профилактики кровотечений, ИПП являются независимым фактором риска клостридиальной диареи [33]. Вероятность

развития *C. difficile*-ассоциированной диареи по показателю number needed to harm (NNH) — число больных, которым в результате лечения причинен вред, = индекс потенциального вреда — составляет 1 случай на 3925 человек, принимавших ИПП в течение года [34]. Не получила подтверждения гипотеза о повышении риска рецидивирующего течения клостридиальной инфекции на фоне ИПП [35].

Пневмония

В основу обсуждаемой проблемы о повышении риска пневмонии на фоне ИПП легли теоретические выкладки о возможной бактериальной аспирационной транслокации вследствие колонизации пищевода и желудка при подавлении кислотного барьера желудка. Результаты трех метаанализов, включивших 8 наблюдательных исследований, убедительно показывали связь между приемом ИПП и развитием пневмонии: на 27% повышался риск нозокомиальной или внебольничной пневмонии (ОШ = 1,27, 95% ДИ 1,11–1,46). Вызывает удивление факт обратной зависимости между силой связи и длительностью приема ИПП [36]. Риск развития легочной инфекции значительно выше в первые 48 ч после начала приема ИПП. Продолжительность приема ИПП менее 7 дней ассоциировалась с трехкратным повышением риска внебольничной пневмонии (ОШ = 3,95, 95% ДИ 2,86–5,45). Возможно, речь идет о методической ошибке при оценке взаимосвязи симптомов кашель—изжога—инфекция. Вероятно, начальные симптомы пневмонии трактовались как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вследствие чего инициировался прием ИПП, что и послужило причиной протопатической ошибки. Такая точка зрения подкрепляется данными последующего метаанализа. С учетом вероятности протопатической ошибки, не было обнаружено ассоциации между приемом ИПП и внебольничной пневмонией [37].

Профилактическое назначение антисекреторных препаратов (ИПП, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина) для предупреждения аспирации в рамках предоперационной подготовки или у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, сопровождалось увеличением риска нозокомиальной пневмонии и, возможно, обусловлено увеличением риска колонизации желудка больничными патогенами [36].

Режим дозирования ИПП

Таблица 3

Характеристика пациента	Препарат			
	Омепразол	Эзомепразол	Пантопразол	Рабепразол
Тяжелая почечная недостаточность	С осторожностью	С осторожностью	Максимум 40 мг/сут	Коррекция дозы не требуется
Тяжелая печеночная недостаточность	Максимум 20 мг/сут	Максимум 20 мг/сут	Максимум 20 мг/сут	Следует соблюдать осторожность. Коррекция дозы не требуется
Пожилой возраст	Максимум 20 мг/сут	Коррекция дозы не требуется	Максимум 40 мг/сут	Коррекция дозы не требуется

Примечание. Составлено на основании описания лекарственного препарата в официально утвержденной инструкции по применению [2].

В целом наблюдательные данные в отношении риска пневмонии при применении ИПП крайне противоречивы и требуют уточнения.

Спонтанный бактериальный перитонит

Профилактическое назначение ИПП пациентам с циррозом достоверно повышает риск развития спонтанного бактериального перитонита. Некоторыми авторами обсуждается возможное влияние ИПП на функцию нейтрофилов. Однако общепризнанной является точка зрения о снижении деконтаминирующей функции желудочного сока вследствие гипохлоргидрии на ИПП и развитии синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке с последующей транслокацией микробов и кантаминацией асцитической жидкости [38].

Фармакокинетика в особых ситуациях: почечная, печеночная недостаточность, пожилые люди

Во избежание ошибок дозирования необходимо строго следовать инструкции по применению препарата с учетом торгового названия, так как даже при одинаковом международном непатентованном наименовании препараты могут отличаться по целому ряду описаний. В табл. 3 кратко суммированы наиболее важные для безопасности больного положения о режимах дозирования.

У пациентов с циррозом печени существенно меняется метаболизм ИПП, за счет увеличения площади под фармакокинетической кривой для препаратов. У таких больных (особенно с медленным типом метаболизма по изоферменту CYP2C19) повышается вероятность нежелательных явлений. Максимальную зависимость концентрации от генетического полиморфизма по CYP2C19 демонстрирует омепразол.

Влияние типа метаболизма на концентрацию ИПП прогрессивно снижается в ряду: лансопразол, эзомепразол, пантопразол, с наименьшей зависимостью у рабепразола (Париет) [39].

Заключение

ИПП являются наиболее эффективными антисекреторными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Многолетнее широкое применение в клинической практике способствовало накоплению информации не только об эффективности, но и о нежелательных явлениях на фоне их использования. Короткие курсы лечения кислотосупрессивными препаратами практически не сопровождаются клинически значимыми нежелательными эффектами. Однако при целом ряде распространенных гастроэнтерологических заболеваний возникает оправданная необходимость не только в постоянном назначении ИПП, но и в сочетании с другими препаратами. Использование нескольких лекарственных средств повышает вероятность их взаимодействия. Знание наиболее часто встречающихся и прогнозируемых нежелательных явлений позволит не только прогнозировать их возникновение, но и предупредить развитие мониторингом показателей. Из имеющихся на российском фармацевтическом рынке ИПП рабепразол (Париет) обладает преимуществом в области безопасности, т. к. имеет наименьший риск межлекарственных взаимодействий в силу особенностей метаболизма. Тем не менее, минимизация дозы и длительности приема ИПП в соответствии с клинической ситуацией, внимательная оценка показателей жизненно важных функций организма, определение электролитного состава крови и исследование минеральной плотности костей в груп-

пах риска остеопороза позволят избежать нежелательных явлений. ■

Литература

1. <http://www.who.int/classifications>.
2. grls.rosminzdrav.ru (Нексиум рег. №: П N013775/01 от 31.05.07, Эманера рег. №: ЛП-002047 от 11.04.13, Лосе МАПС рег. №: П N013848/01 от 29.09.11, Ортанол рег. №: ЛСР-007825/08 от 06.10.08, Нольпаза рег. №: ЛСР-009049/08 от 19.11.08, Контролок рег. №: П N011341/01 от 28.04.08, Париет рег. №: П N011880/01 от 15.09.11).
3. <http://www.fda.gov/drugs>: SDI, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT). 2002–2009. Data extracted 3–24–10.
4. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
5. Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U. et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein // Naunyn-Schneidebergs Arch Pharmacol. 2001; 364: 551–557.
6. Itagaki F., Homma M., Takara K. et al. Effect of rabeprazole on MDR1-mediated transport of Rhodamine 123 in Caco-2 and Hvt100–6 cells // Biol Pharm Bull. 2004, Oct; 27 (10): 1694–1696.
7. Miura M., Satoh S., Inoue K. et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation // Ther Drug Monit. 2008, Feb; 30 (1): 46–51.
8. Setoyama T., Drijfhout W.J., van de Merbel N. C. et al. Mass balance study of [14 C] rabeprazole following oral administration in healthy subjects // Int J Clin Pharmacol Ther. 2006, Nov; 44 (11): 557–565.
9. Andersson T. B., Ahlström M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // Drug Metab Dispos. 2004, Aug; 32 (8): 821–827.
10. Wedemeyer R. S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // Drug Saf. 2014, Apr; 37 (4): 201–211.
11. Pearce R. E., Rodrigues A. D., Goldstein J. A. et al. Identification of the human P450 enzymes involved in lansoprazole metabolism // J Pharmacol Exp Ther. 1996; 277: 805–816.
12. Kreutz R., Stanek E., Aubert R. et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel medco outcomes study // Pharmacotherapy. 2010; 30 (8): 787–796.
13. Gerson L. et al. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature // Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (5): 1304–1313.
14. Johnson D. A. I., Chilton R., Liker H. R. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling // Postgrad Med. 2014, May; 126 (3): 239–245.
15. Kapadia C. Cobalamin (Vitamin B₁₂) deficiency: is it a problem for our aging population and is the problem compounded by drugs that inhibit gastric acid secretion? // J Clin Gastroenterol. 2000; 30: 4–6.
16. Den Elzen W. P., Groeneveld Y., de Ruijter W., Souverein J. H., le Cessie S., Assendelft W. J., Gussekloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals // Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 491–497.
17. Thomson A. B., Sauve M. D., Kassam N., Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors // World J Gastroenterol. 2010, May 21; 16 (19): 2323–2330.
18. Lam J. R., Schneider J. L., Zhao W., Corley D. A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency // JAMA. 2013, Dec 11; 310 (22): 2435–2442.
19. Tempel M., Chawla A., Messina C., Celiker M. Y. Effects of omeprazole on iron absorption: preliminary study // Turk J Haematol. 2013, Sep; 30 (3): 307–310.
20. Sarzynski E. I., Puttarajappa C., Xie Y., Grover M., Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study // Dig Dis Sci. 2011, Aug; 56 (8): 2349–2353.
21. Tuukkanen J., Väänänen H. K. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro // Calcif Tissue Int. 1986, Feb; 38 (2): 123–125.
22. Lewis J. R., Barre D., Zhu K., Ivey K. L., Lim E. M., Hughes J., Prince R. L. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Falls and Fractures in Elderly Women: A Prospective Cohort Study // J Bone Miner Res. 2014, May.
23. Madanick R. D. Cohort study: Proton pump inhibitors do not induce change in bone mineral density in a long-term observational study // Evid Based Med. 2013; 18: 5, 192–193.
24. Epstein M., McGrath S., Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism // N. Engl. J. Med. 2006; 355 (17): 1834–1836.
25. Tamura T. et al. Omeprazole- and Esomeprazole-associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System // Int. J. Med. Sci. 2012; 9 (5): 322–326.
26. McWilliams D. F., Watson S. A., Crosbee D. M. et al. Coexpression of gastrin and gastrin receptors (CCK-B and delta CCK-B) in gastrointestinal tumour cell lines // Gut. 1998, 42: 795–798.
27. Fiocca R. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial // Aliment Pharmacol Ther. 2012, Nov; 36 (10): 959–971.
28. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States // Aliment Pharmacol Ther. 2005, Aug 1; 22 (3).
29. Hirschowitz B. I., Simmons J., Mohnen J. Long-term lansoprazole control of gastric acid and pepsin secretion in ZE and non-ZE hypersecretors: a prospective 10-year study // Aliment Pharmacol Ther. 2010, Nov; 15 (11): 1795–1806.
30. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // Aliment Pharmacol Ther. 2012, Jul; 36 (1): 37–47.
31. Fossmark R. I., Jianu C. S., Martinsen T. C., Qvigstad G., Syversen U., Waldum H. L. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition // Scand J Gastroenterol. 2008, Jan; 43 (1): 20–24.
32. Barletta J. F. I., El-Ibiary S. Y., Davis L. E. et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection // Mayo Clin Proc. 2013, Oct; 88 (10): 1085–1090.
33. Buendgens L., Bruensing J., Matthes M. et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea // J Crit Care. 2014, Aug; 29 (4): 696.e11–5.
34. Tleyjeh I. M. et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2012; 7 (12).
35. Freedberg D. E., Salmasian H., Friedman C., Abrams J. A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection among inpatients // Am J Gastroenterol. 2013, Nov; 108 (11): 1794–1801.
36. Eom C. S., Jeon C. Y., Lim J. W. et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis // CMAJ. 2011; 183: 310–319.
37. Fillion K., Chateau D., Targownik L. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis // Gut. 2014, Apr; 63 (4): 552–558.
38. Miura K. I., Tanaka A., Yamamoto T., Adachi M. et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis // Intern Med. 2014; 53 (10): 1037–1042.
39. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M. et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? // World J Gastroenterol. 2008, May 21; 14 (19): 2980–2985.

Париет®

эталон лечения ГЭРБ

ДЕЙСТВУЕТ
С ПЕРВЫХ ЧАСОВ,
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ^{4,5}

ЭФФЕКТИВЕН
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО
МЕТАБОЛИЗМА^{2,8,9}

МИНИМАЛЬНЫЙ
РИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
СРЕДИ ИПП^{6,7}

МАКСИМАЛЬНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ
КИСЛОТОСУПРЕССИИ,
БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ
В РЕМИССИИ^{1-3*}



janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Реклама

1. Kirchheiner J, et al., Eur J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31; 2. Saitoh T, et al., Hepatogastroenterology, 2009; 56 (91-92): 703-6; 3. Schrover R, et al., Australian Gastroenterology Week (AGW) 2004; Poster; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Париет®; 5. Barnett JL, Robinson M, Manag Care, 2001; 10(10 Suppl): 17-21; 6. Horn J, Aliment Pharmacol Ther, 2006; 2(2): 340-350; 7. Elodato et al., World J Gastroenterol 2008 May 21; 14(19): 2980-2985; 8. Ken Arizumi et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 21 (2006) 1428-1434; 9. Zhao F et al., Helicobacter, 2008 Dec; 13(6): 532-41
*по сравнению с оме- и эзомепразолом

Синдром раздраженного кишечника – коморбидное соматопсихическое заболевание

В. М. Махов¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Ромасенко, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Турко, кандидат медицинских наук

Н. Н. Шептак

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Синдром раздраженного кишечника (СРК), одно из наиболее частых функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, значительно снижает качество жизни пациентов. В настоящее время особое внимание уделяется лекарственным средствам, действие которых направлено на патогенетические механизмы СРК.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, Римский консенсус.

Abstract. Irritable bowel syndrome, as one of the most abundant functional GI disorders, significantly makes worse patients quality of life. Currently these remedies which act on the pathogenetic triggers of IBS have become particular interest.

Keywords: Functional GI disorders, irritable bowel syndrome, Rome criteria.

По определению II Римского консенсуса, функциональное заболевание ЖКТ — это «вариабельная комбинация хронических или рецидивирующих симптомов, не объясняемых структурными или биохимическими изменениями». В отличие от соматической патологии, когда основа заболевания — это идентифицированное нарушение структуры органа, приводящее к нарушению функции, критерии функциональных заболеваний ЖКТ основаны на интерпретации симптомов. Следовательно, возможно несоответствие между жалобами пациента, его оценкой состояния здоровья и отсутствием морфологических, биохимических и других проявлений патологии. Наиболее значимым по распространенности в популяции, трудности диагностики, затратам на обследование и лечение в структуре «функциональной» патологии является синдром раздраженного кишечника (СРК). Распространенность СРК в большинстве стран в среднем составляет 10–20%. Уровень культуры и социальное положение в значительной мере определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК: в развитых странах она более высока.

Синдром раздраженного кишечника является биопсихосоциальным функциональным кишечным расстройством, в основе которого лежит взаимодействие психосоциального воздействия и сенсоромоторной дисфункции. Результаты междисциплинарных исследований позволяют считать, что значительная часть пациентов (40–60%), обратившихся к гастроэнтерологу, страдают нарушениями функциональной природы и помимо гастроэнтерологической помощи нуждаются в серьезной коррекции эмоционального и психического статуса [1–4].

В 1988 г. в Риме международная группа по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта впервые официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника», дала его определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие в дальнейшем название «Римские критерии СРК».

В 1999 г. в Риме были приняты следующие диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии II):

Наличие болей или абдоминального дискомфорта в течение 12 (не обязательно последовательных) нед за последние 12 мес в сочетании с двумя из следующих трех признаков:

- купирующиеся после акта дефекации;
 - ассоциирующиеся с изменением частоты стула;
 - ассоциирующиеся с изменением формы кала.
- Симптомы, подтверждающие диагноз СРК, разнообразны и включают следующие позиции:
- частота стула менее чем 3 раза в неделю;
 - частота стула более чем 3 раза в день;
 - твердый или бобовидный кал;
 - разжиженный или водянистый кал;
 - натуживание при дефекации превышает 25% общего времени, затраченного на этот процесс;
 - императивные позывы на акт дефекации (невозможность задержать опорожнение кишечника);
 - ощущение неполного опорожнения кишечника;
 - выделение слизи во время акта дефекации;
 - чувство переполнения, вздутия или переливания в животе.

В 2006 г. согласованы и представлены Римские критерии III функциональных расстройств кишечника и подгрупп СРК. В критерии внесен показатель пороговой частоты проявления симптомов, необходимый для соответствия им, а именно — 3 или более дней в месяц в течение последних 3 мес. Продолжительность симптомов сокращена до «более чем 6 мес» до постановки окончательного диагноза. Уточнены также подтипы СРК.

Функциональные расстройства кишечника не ограничиваются СРК и включают также следующие нарушения:

- функциональный метеоризм;
- функциональный запор;
- функциональная диарея;
- функциональное расстройство кишечника без дальнейшего уточнения (неспецифическое функциональное кишечное расстройство).

¹ Контактная информация: dmitry.konkin@bayer.com

В отдельную категорию выделяется функциональная абдоминальная боль (синдром абдоминальной боли и неспецифическая функциональная абдоминальная боль) в случаях, когда не обнаруживается очевидной взаимосвязи между болью и функционированием кишечника. Однако и синдром абдоминальной боли, и метеоризм, и запор, и диарея являются частью критериев СРК, в связи с чем порой бывает очень трудно выделить отдельный функциональный синдром из симптомокомплекса в составе СРК.

Основными этиопатогенетическими факторами СРК считают:

- нарушения висцеральной чувствительности;
- психосоциальные воздействия;
- нарушения моторики;
- нарушения секреции.

Висцеральная гиперчувствительность является ведущим звеном в генезе клинических проявлений СРК. Обсуждаются возможные патофизиологические механизмы висцеральной гиперчувствительности при СРК. Ведущим является гипералгезия — снижение порога болевой чувствительности в ответ на растяжение стенки кишки. Этот феномен имеет большое диагностическое значение. В изменении болевой чувствительности, видимо, также участвуют такие факторы, как снижение ингибирующего влияния эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов и др.) на восприятие входящих болевых стимулов в ЦНС, отсутствие обезболивающего эффекта опиатов и изменение продукции и метаболизма серотонина, определяющего чувствительность нейрорецепторов автономной нервной системы, и восприятие боли в ЦНС.

К нарушению моторики и секреции, возможно, причастны еще повышенная чувствительность к воздействию гастроинтестинальных гормонов (вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), холецистокинин, мотилин) и нейромедиаторов, а также гиперпродукция в кишечнике биологически активных нейротропных веществ.

Первичное нарушение двигательной функции кишечника изначально рассматривалось как патофизиологическая основа СРК, при этом было отмечено отсутствие изменений моторики у пациентов в базальных условиях, но наблюдался аггравированный моторный ответ кишечника на прием пищи. Однако эти изменения были неспецифичны, и характерные только для СРК нарушения моторики определить не удалось.

Более успешным оказалось изучение особенностей восприятия боли и цереброэнтеральных взаимодействий. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил феномен висцеральной гиперчувствительности при быстром механическом растяжении стенки прямой кишки у больных с СРК.

Было обнаружено 2 вида висцеральной гиперчувствительности:

- 1) снижение порога восприятия боли;
- 2) более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия.

Висцеральная гиперчувствительность у больных с СРК наблюдалась избирательно только в отношении механических стимулов, а применение электрических, термических и химических воздействий на стенку кишки не выявило различий восприятия по сравнению со здоровыми лицами. Характерно, что при СРК наблюдался диффузный характер нарушения восприятия боли на всем протяжении кишечника. Выраженность висцеральной гиперчув-

ствительности прямо коррелировала с симптомами СРК, а баллонно-дилатационный тест оказался легковоспроизводимым, высокоспецифичным и чувствительным методом исследования. В связи с этим висцеральная гипералгезия рассматривается как биологический маркер СРК, а баллонно-дилатационный тест — как специфичный (95%) и чувствительный (70%) метод диагностики СРК и оценки эффективности лекарственных препаратов при их клинических испытаниях.

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности считается воздействие так называемых «сенситизирующих факторов». К ним относятся в первую очередь внутрикишечные раздражающие субстанции. Это компоненты пищи: растительная клетчатка, избыточное количество жира, углеводы, не поддающиеся ферментативному гидролизу (бобовые, кукуруза, ксилит, сорбит, лактулоза и др.), а также невсосавшиеся деконъюгированные желчные и жирные кислоты, моно- и дисахариды. Важную роль играют продукты жизнедеятельности кишечных бактерий (органические кислоты, бактериальные токсины и др.). Рассматриваются также кишечная инфекция и физическая травма.

СРК не является недавно открытой патологией, достаточно большое количество известных заболеваний полностью или частично соответствуют симптоматике СРК, отражая, как правило, ведущий синдром. Перечень велик (более 30), в частности это — синдром раздраженной толстой кишки (colon irritable), хронический спастический колит, функциональная колопатия, кишечная колика, дискинезия толстой кишки, слизистая колика (colica mucosa), невроз кишечника, спастическая толстая кишка, функциональный кишечный синдром, «несчастливая толстая кишка», мукозный колит, спастический запор, нервная диарея.

По выраженности симптомов, характеру развития заболевания, особенностям личности, вегетативного и психического статуса, а также по обращаемости к врачам и поведению контингент больных принято подразделять на две группы — «не-пациенты» и «пациенты» с СРК.

Первую группу, а это 70–75% больных, составляют «не-пациенты», т. е. лица, которые или никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК, или, однажды обратившись, пройдя обследование и получив рекомендации по лечению, более к врачам не обращаются. Эти больные, как правило, хорошо приспосабливаются к своему заболеванию, быстро учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни, они ведут себя как практически здоровые люди — отсюда и название группы.

В противоположность первой группе вторую составляют «пациенты» с СРК. Это, как правило, лица длительно и тяжело болеющие, они часто обращаются к врачам разных специальностей, трудно поддаются лечению, неоднократно подвергаются инвазивным диагностическим процедурам и даже оперативным вмешательствам. Именно эти пациенты входят в контингент так называемых «трудных больных». Качество жизни этих лиц снижается, трудоспособность ограничена, а ведут они себя как больные с тяжелым органическим заболеванием при явно удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни.

Отличительной особенностью СРК является многообразие жалоб — и гастроэнтерологических, и негастроэнтерологических, а также наличие психоневрологических

расстройств. Пациенты могут предъявлять жалобы, свойственные нейроциркуляторной дистонии с разными синдромами — кардиалгическим, респираторных расстройств, астеническим, цефалгическим и т. д.

Главным отличием СРК от других функциональных кишечных расстройств является обязательное наличие боли.

Соотношение «пациенты»/«не-пациенты» зависит главным образом от психоэмоциональных и социально-бытовых факторов и ситуаций.

К врачам общей практики и гастроэнтерологам обращаются около трети больных, имеющих клинические проявления СРК. У женщин СРК диагностируют в 2 раза чаще, чем у мужчин, обращаемость к врачам среди них выше, отмечено также, что симптомы-критерии СРК чаще наблюдали у женщин — пациенток гинеколога.

Потребность во врачебной консультации — один из компонентов, определяющих степень тяжести функциональных расстройств кишечника, в том числе и СРК.

Легкая степень: больные либо вообще не обращаются к врачу, либо обращаются редко, порой однократно, удовлетворены рекомендациями, адаптированы к окружающей среде.

При средней степени тяжести пациенты имеют бытовые, социальные, производственные проблемы. Эти проблемы нередко являются, по их мнению, причинами ухудшения состояния, наряду с перенесенными инфекциями, приемом антибиотиков. Рекомендованное лечение приносит облегчение, но ремиссии нестойкие.

Тяжелое течение характеризуется неудовлетворительными результатами терапии, резким падением показателей качества жизни, усугублением психоэмоциональных проблем, потерями в профессиональной, семейной, личной сферах («кишечные инвалиды»). Клиника демонстрирует коморбидность — полиорганную и терапевтически-психиатрическую.

Четкая коморбидность психовегетативного, эмоционального статуса и состояния системы пищеварения в первую очередь обусловлена общностью гуморальной регуляции. Ведущую роль при этом играет серотонин — биогенный амин, участвующий в регулировании сна, аппетита, памяти, восприятия боли, сокращений и расслаблений гладкой мускулатуры, калий-натриевом обмене.

В клинической картине СРК обращают на себя внимание особенности жалоб и анамнеза. Можно отметить:

- многообразие, красочность и необычность жалоб;
- подчеркнутую связь с жизненными ситуациями, особенно с нутритивными и психогенными факторами;
- суточный ритм жалоб и самочувствия — улучшение к вечеру, отсутствие жалоб ночью;
- спонтанность ремиссий;
- нехарактерное для соматической нозологии течение болезни;
- отсутствие эффекта от «стандартной» терапии;
- многочисленность обследований, консультаций, диагнозов, госпитализаций («богатая коллекция»).

Но следует отметить, что жалобы больных реальны, а не придуманы.

Объективное состояние больных СРК обычно не соответствует тяжести предъявляемых жалоб, но оно соотносится с их личностными особенностями и психопатологическими расстройствами невротического, аффективного и неврозоподобного регистров. По нашим данным, лишь у 5% пациентов с СРК при психиатрическом обследовании

не было выявлено каких-либо психических расстройств. У лиц без психической патологии функциональные расстройства кишечника носили симптоматический характер и хорошо купировались традиционными методами терапии. У подавляющего числа пациентов была выявлена психическая патология: аффективные расстройства — у 40% (34% — циклотимия, 6% — дистимия), личностные расстройства различной структуры — у 38%, ипохондрические — у 17% больных.

Психологическое тестирование больных с СРК выявило преобладание эмоционально нестабильных акцентуаций характера (эмотивных, циклоидных, демонстративных, ригидных) по К. Леонгарду; регистр психических расстройств по шкале SCL-90 определялся депрессивным, тревожным, тревожно-фобическим и соматизированным синдромами. Особенность психики таких больных отметил проф. В. П. Сербский, который писал: «Больные с пораженным пищеварением являются пессимистами, постоянно чувствующими свое нездоровье и смотрящими самыми мрачными глазами на жизненный круговорот».

Значительное количество выявляемых личностных и психических расстройств при рассматриваемой патологии может быть причиной недопонимания, ведущего к ошибкам и конфликтам. Мы предполагаем следующие опасности, подстерегающие терапевта (в отсутствие психиатра):

- Отнести СРК к чисто нервным (или психическим) заболеваниям.
- Возлагать надежду на успокаивающий эффект «дальнейших обследований».
- Не назначить своевременно лекарства, снижающие тревогу и депрессию.
- Не проявить настойчивость при назначении консультации психиатра (психотерапевта).
- Не использовать современный арсенал гастроэнтерологических средств.

Что желательно получить от консультации (лучше совместной работы) психиатра?

- Исключить (или диагностировать) психоорганическое заболевание.
- Определить значение психического компонента в клинической картине.
- Назначить психотропную терапию с учетом функционального состояния органов пищеварения и получаемого терапевтического лечения.
- Найти приемлемый для терапевтической практики диагноз, объясняющий психоэмоциональные девиации.

До настоящего времени у психиатров не существует общепризнанного понимания клинической сущности СРК. Высказывается мнение, что СРК — маска психического заболевания, вариант «болезненного поведения» при личностном расстройстве и даже отдельная «психофункциональная патология» как вариант психосоматического заболевания.

Нам представляется, что СРК — сложный симптомокомплекс, интегрирующий моторные, секреторные дисфункции кишечника и различные психопатологические нарушения. СРК можно также рассматривать как неспецифический синдром функционального уровня и при соматических, и при психических расстройствах.

В терапии СРК особо важно оценить влияние особенностей личности пациента, его психологических особенностей, воспринять его шкалу значимости психосоциальных стрессов, объединить соматическое и психическое.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

СЕНТЯБРЬ

КОНГРЕСС «СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И КАЧЕСТВО»

22–23 сентября, гостиница «Рэдиссон Славянская»
(Москва, Площадь Европы, 2)
Медицинское маркетинговое агентство
E-mail: perinatal@mm-agency.ru
(Карпинская Елена Александровна)
Тел./факс: (495) 660-60-04
www.congress-raspm.ru

ОКТАБРЬ

ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

6–8 октября, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ
(Москва, пр. Вернадского, д. 84)
Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
Тел.: +7 (926) 213-25-52.
E-mail: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
www.gastro.ru, www.liver.ru.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

IV Московский Форум
15–17 октября, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

XIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

21–23 октября, Москва, ГК «КОСМОС»,
проспект Мира, 150
НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России
Тел.: +7 (926) 525-16-82, (499) 487-05-69
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2014.pedklin.ru

III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, ПЕДИАТРОВ РОССИИ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ИЛИ ИМЕЮЩИМИ ДРУГИЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Октябрь–ноябрь, Москва
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов
России
Тел.: (495) 518-31-09
E-mail: adair@adair.ru
www.adair.ru

НОЯБРЬ

IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

12–14 ноября, Москва
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
можете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

СРК в своей динамике во многом зависит от образа жизни и восприятия больным своей болезни и лечения.

В соответствии с Римскими критериями III [5] выделяют:

- СРК с запором;
- СРК с диареей;
- смешанный СРК;
- неклассифицированный СРК.

Значительным шагом вперед является выделение «постинфекционного СРК» (ПСРК). Показано, что 1/3 больных СРК имеют связь с перенесенной кишечной инфекцией [6–9].

Биопсия слизистой оболочки толстой кишки при ПСРК выявляет умеренную инфильтрацию собственной пластинки (у 8% обследованных). На фоне дисбактериоза толстой кишки отмечено повышение в слизистой интерлейкина ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) 1β. Сообщается о повышении в ткани кишки трипсина IV, мезотрипсина, серотонина, тучных клеток.

Сформированы диагностические критерии ПСРК:

- в анамнезе — острые кишечные инфекции (ОКИ);
- антитела к возбудителю ОКИ в крови в низких титрах;
- маркеры ОКИ в кале;
- изменение фекальной микрофлоры;
- высокий бактериальный рост в тонкой кишке;
- снижение показателей иммунитета;
- положительный эффект терапии кишечными антисептиками, энтеросорбентами, пробиотиками.

Прослежено, что наличие антигенов шигелл сопровождается болями в левой подвздошной области (отмечаются запоры, тенезмы), выявление антигенов иерсиний ассоциируют с болями в илеоцекальной области, болями в суставах, субфебрильной температурой тела, чаще имеет место вариант с диареей. Разлитые боли в животе, поносы наблюдаются при выявлении в крови антигенов сальмонелл.

Для коррекции микрофлоры предлагают использовать 5-НОК, Нитроксалин, Невиграмон, Интетрикс, Фуразолидон, Эрсефурил, рифаксимин [10].

Вполне возможно влияние кишечного микробного пейзажа на вегетативный и эмоциональный статус, так, *E. coli* продуцируют нейротрансмиттеры бактериального происхождения — γ-аминомасляную кислоту и глутамат, а они участвуют в возникновении тревожно-фобических расстройств. С этим, видимо, связано наблюдение, из которого следует, что коррекция микрофлоры кишечника улучшает нервно-психический статус.

Диагностика СРК основывается на оценке стойкой совокупности клинических симптомов. При этом физикальное исследование является важным диагностическим фактором. Оно придает пациенту уверенность и помогает выявить важную органическую патологию.

Не все пациенты нуждаются в проведении колоноскопии — в частности, только пациенты с «тревожными симптомами» и признаками, а также лица старше 50 лет. Необходимость проведения дальнейших исследований и эндоскопии толстой кишки должна быть обусловлена наличием «тревожных симптомов».

Жалобы и данные анамнеза позволяют выявить немотивированное снижение массы тела, ночную симптоматику, постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ, начало в пожилом возрасте, рак толстой кишки у родственников.

При физикальном обследовании тревогу вызывают лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия и др. Лабораторные показатели, относящиеся к «тревожным»: кровь в кале,

лейкоцитоз, анемия, ускорение СОЭ, изменения в биохимических анализах.

Основные принципы лечения СРК следующие:

1. Диета.
2. купирование болевого синдрома — спазмолитики.
3. Нормализация моторных нарушений кишечника.
4. Нормализация функции центральной нервной системы (психотропные средства) и снижение висцеральной чувствительности (антидепрессанты и нейролептики).
5. Нормализация ферментного состояния кишечника — пищеварительные ферменты, адсорбенты.

При назначении диеты учитывается вариант СРК. Необходимо следить, чтобы диета была адекватной, сбалансированной.

При СРК с преобладанием диареи необходимо ограничить в рационе газообразующие продукты, растительную клетчатку, жиры, молоко и индивидуально непереносимые продукты. При СРК с преобладанием болей и метеоризма необходимо ограничить в рационе пищевые волокна, газообразующие продукты, молоко. При СРК с запорами необходимо:

1. Употребление пищи с высоким содержанием пищевых волокон.
2. Регулярный прием пищи (особенно важным является прием завтрака).
3. Достаточное употребление жидкости (желательно — до 2 л в сутки).
4. Регулярное опорожнение кишечника.
5. Ежедневная физическая активность.

Особую роль играют растворимые пищевые волокна (пребиотики), эффект которых обеспечивается:

- увеличением объема кишечного содержимого, что стимулирует рецепторы толстой кишки;
- увеличением концентрации воды в кале;
- увеличением бактериальной массы;
- волокон являющихся важным субстратом для продукции короткоцепочечных жирных кислот (молочная, пропионовая) и газов (метан, водород, диоксид углерода).

Пациенты с СРК часто обращаются к альтернативным методам лечения, в том числе к фитотерапии. Растительные средства занимают особую нишу в структуре лекарственных средств, пользуясь доверием и популярностью у значительной части населения. Отмечено, что наибольшими поборниками лекарств растительного происхождения являются женщины. Растительные средства имеют сложный состав, содержат ряд действующих компонентов, которые и солитарно, и совместно оказывают разноплановые действия, что весьма желательно при дисфункциональных расстройствах.

В народной медицине при заболеваниях ЖКТ, в том числе функциональных, используют настои и отвары растений, обладающих преимущественно ветрогонным, спазмолитическим действием (плоды фенхеля, укропа, петрушки, кориандра, цветки ромашки, душицы и др.). Иногда применяют седативные травы — валериану, мелиссу, ромашку. Возможно использование различных специализированных сборов.

На российском рынке лекарственным средством, обладающим рядом эффектов, направленных на возможные патогенетические механизмы СРК, является растительный препарат Иберогаст. Препарат нормализует тонус гладкой мускулатуры ЖКТ: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. Помимо этого, он обладает выраженным

противовоспалительным, ветрогонным действием, а также включает седативные компоненты.

Эффективность и безопасность применения препарата Иберогаст при функциональных заболеваниях ЖКТ, в том числе СРК, были продемонстрированы в ряде крупных клинических исследований [11, 12].

Анализ применения при СРК препаратов STW5 (Иберогаст) и STW5 II в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировал эффективность, достоверно превышающую эффект приема плацебо. Препарат STW5 включал иберийку горькую, ромашку, перечную мяту, тмин, солодку, мелиссу лимонную, чистотел, корень дудника, расторопшу. Препарат STW5 II — иберийку горькую, ромашку, перечную мяту, тмин, солодку, мелиссу лимонную.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 208 больных СРК, из них 124 женщины. Проведено, что при приеме STW5 (Иберогаста) позитивный эффект статистически значимо превысил результат приема плацебо (по окончании курса лечения общие абдоминальные симптомы (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) при применении Иберогаста составили 27,3 против 45,5 при плацебо ($p < 0,05$)). Отмечено, что позитивное влияние не зависело от преобладания тех или иных симптомов.

Таким образом, Иберогаст является новым лекарственным препаратом растительного происхождения, обладающим рядом важнейших свойств, необходимых при лечении СРК. ■

Литература

1. Агафонова Н. А., Яковенко Э. П., Прянишникова А. С. и др. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника // Лечащий Врач. 2011. № 7. С. 10—14.
2. Ардатская М. Д. Синдром раздраженного кишечника. Клиническая лекция // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 8. С. 48—54.
3. Петров Д. П. Синдром раздраженного кишечника // Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 8. С. 41—43.
4. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии // Consilium Medicum. 2011. № 1. С. 69—73.
5. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130 (5). P. 1377—1390.
6. Парфенов А. И., Ручкина И. Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника // Лечащий Врач. 2010. № 7. С. 16—19.
7. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А., Потапова В. Б. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника или хронический колит? Материалы V съезда общества гастроэнт. России и XXXII сессии ЦНИИГ, Москва 3—6 февраля 2005 г. М.: Анахарсис, 2005. С. 482—483.
8. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Атауллаханов Р. И. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника // Тер. арх. 2009. № 81 (2). С. 39—45.
9. McKeown E. S., Parry S. D., Stansfield R. et al. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection // Neurogastroenterol. Motil. 2006. Vol. 18. P. 839—843.
10. Pimenyel M., Park S., Mirocha J. et al. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 145. P. 557—563.
11. Мадис А., Хольтман Ж., Пляйн К., Хотц Дж. Лечение синдрома раздраженного кишечника препаратами растительного происхождения: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования // Российский медицинский журнал гастроэнтерологии. 2004. № 19. С. 271—279.
12. Simmen U., Kelber O., Jaggi R. et al. Relevance of the herbal combination of STW 5 for its binding affinity to the muscarinic M3 receptor // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2003. Vol. 367 (Suppl. 1 A): R22.

Пропедевтика лучевых методов обследования желчного пузыря

В. А. Петухов*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Чуриков**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ГУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва

Резюме. Рассмотрены методы диагностики патологических изменений желчного пузыря, такие как ультразвуковое исследование, радионуклидные методы, рентгенологические методы, компьютерная томография и магнитно-ядерная томография.

Ключевые слова: желчный пузырь, диагностика, неинвазивные методы исследования.

Abstract. Methods of gallbladder lesions diagnostics such as ultrasound investigation, isotopic methods, X-ray methods, computed tomograph scanning, magnetic resonance imaging have been analyzed.

Keywords: gallbladder, diagnostics, noninvasive methods of survey.

Ведущим методом диагностики патологических изменений желчного пузыря (ЖП) является ультразвуковое исследование (УЗИ).

Ультразвуковое исследование

Несомненными его преимуществами являются неинвазивность, возможность быстрого и портативного проведения исследования; отсутствие действия ионизирующей радиации и необходимости внутривенного введения контрастных веществ; независимость от физиологического состояния желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [1–3].

Особенности синтопии желчного пузыря — прилегание его задней стенки в области тела и дна к правым отделам толстого кишечника и луковице двенадцатиперстной кишки диктуют необходимость подготовки пациентов к ультразвуковому обследованию с целью уменьшения пневматизации соответствующих отделов пищеварительного тракта. Для этого необходимо, как минимум, 6-часовое голодание накануне проведения диагностической манипуляции, а оптимальным считается проведение исследования натощак после ночного сна. Такие условия требуются еще и для наиболее детальной визуализации строения стенки желчного пузыря и его содер-

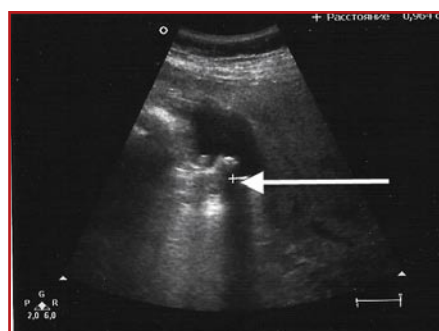


Рис. 1. Желчнокаменная болезнь: конкремент в кармане Гартмана (показан стрелкой)

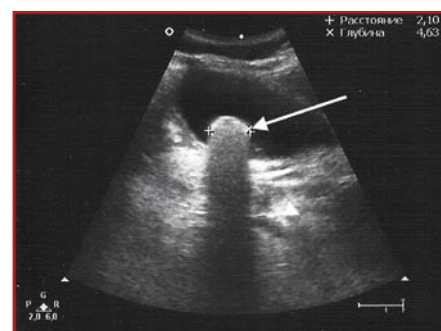


Рис. 2. Желчнокаменная болезнь: конкремент в полости желчного пузыря (показан стрелкой)

жимого, поскольку он представляет собой полый орган, заполненный желчью и способный сокращаться в ответ на гуморальную стимуляцию при приеме пищи, что приводит к уменьшению его размеров, резкому утолщению стенок и невозможности детализировать внутрипросветные изменения [2, 3].

Анатомическое строение желчного пузыря несложно. В нем выделяют узкую шейку, соединяющуюся с пузырным протоком, тело пузыря, имеющее практически параллельные стенки, и куполообразное дно. В месте соединения шейки и пузырного протока стенка часто образует карман (или дивертикул) Гартмана, в котором могут скапливаться конкременты, блокирующие выход пузырной желчи [3–5] (рис. 1).

Для проведения ультразвукового исследования желчного пузыря датчик сканера (как правило, частотой 3,5 МГц) располагают в правом подре-

берье обследуемого — месте анатомической проекции. Улучшить визуализацию органа можно, уложив пациента на левый бок, что позволяет несколько оттеснить петли кишечника влево, этой же цели служит проведение исследования во время задержки дыхания при глубоком вдохе. Визуализация желчного пузыря через межреберья наиболее постоянна, но наименее информативна и используется в основном в urgentных ситуациях у неподготовленных пациентов. Для лучшей оценки характера внутрипузырных изменений (наличие мелких конкрементов, выявление их подвижности) возможно проведение обследования в вертикальном их положении или с наклоном туловища вперед [2–5].

В диагностике желчнокаменной болезни (ЖКБ) ультразвуковое сканирование по праву занимает ведущие позиции. Чувствительность ультразвукового исследования при выявлении

¹ Контактная информация:
pwa54@yandex.ru

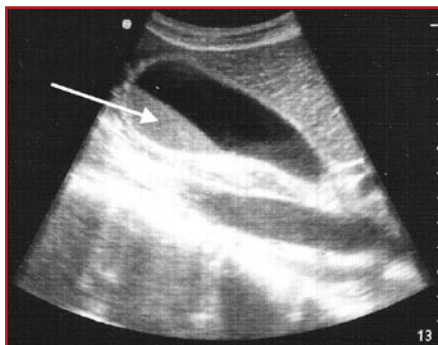


Рис. 3. Сладж в желчном пузыре (показан стрелкой)

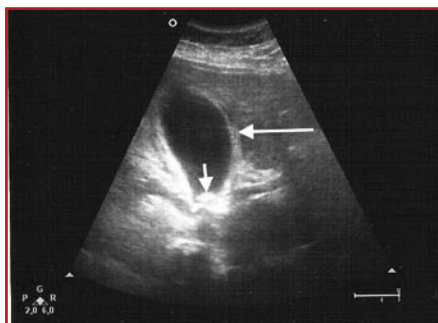


Рис. 4. Острый калькулезный холецистит: 1 — «вколоченный» камень; 2 — утолщенная стенка желчного пузыря

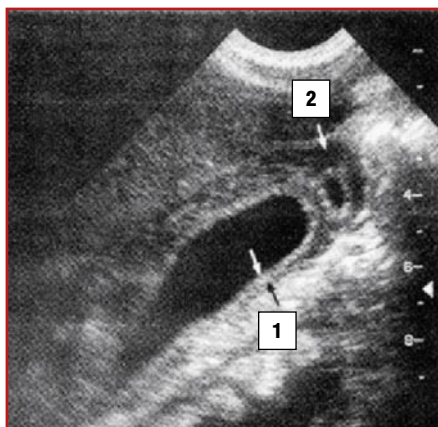


Рис. 5. Острый деструктивный холецистит: утолщение стенки желчного пузыря (1); перипузырный абсцесс (2)

желчных конкрементов превышает 95%, которые выглядят как гиперэхогенные структуры с акустической тенью [1, 5] (рис. 2).

В подавляющем большинстве случаев конкременты подвижны, но могут быть фиксированы к стенке или неподвижно располагаться в шейке пузыря. Другими инородными телами, имитирующими холелитиаз, могут быть сгустки крови или гноя, паразиты. Полипы желчного пузыря неподвижны или ограниченно подвижны



Рис. 6. Эмфизематозный холецистит (газ в просвете желчного пузыря)



Рис. 7. Холедохолитиаз, камень общего желчного протока показан стрелкой

в случае наличия у них ножки, всегда связаны со стенкой и, как правило, не дают акустической тени, обычно размер их не превышает 5 мм. Как правило, на фоне длительного отсутствия сокращений пузыря возможна визуализация расслоения желчи на два компонента с четкой границей раздела, один из которых анэхогенный и занимает верхние, по отношению к горизонтальной плоскости, отделы пузыря, другой — более плотный, располагаю-

щийся снизу. Это явление, называемое застоём желчи, или сладжем (англ. «sludge» — грязь, тина, ледяная каша, ил, взвесь), возникает вследствие присутствия в ней кристаллов холестерина и билирубината кальция и их способности обратимо формировать крупные агрегаты (рис. 3).

Наиболее частое осложнение желчнокаменной болезни — острый холецистит, причиной которого практически всегда является нарушение оттока желчи из желчного пузыря. Основными ультразвуковыми признаками этой патологии служат:

- наличие конкрементов в просвете пузыря (наиболее характерно обнаружение «вколоченного» конкремента в шейке) — рис. 4;
- утолщение стенки более 3 мм с появлением неоднородности ее структуры, расслоения (рис. 4);
- увеличение поперечного размера пузыря более 4 см; выявление наибольшей болезненности в месте ультразвуковой проекции желчного пузыря (ультразвуковой симптом Мерфи), которая может не определяться при гангренозном холецистите [3, 5] (рис. 4).

Сочетание указанных симптомов с обнаружением скопления жидкости около пузыря, особенно в сочетании с выявлением дефекта стенки, говорит о ее перфорации и, возможно, о формировании перипузырного абсцесса (рис. 5). Обнаружение ультразвуковых признаков скопления газа в просвете пузыря на фоне других признаков острого его воспаления указывает

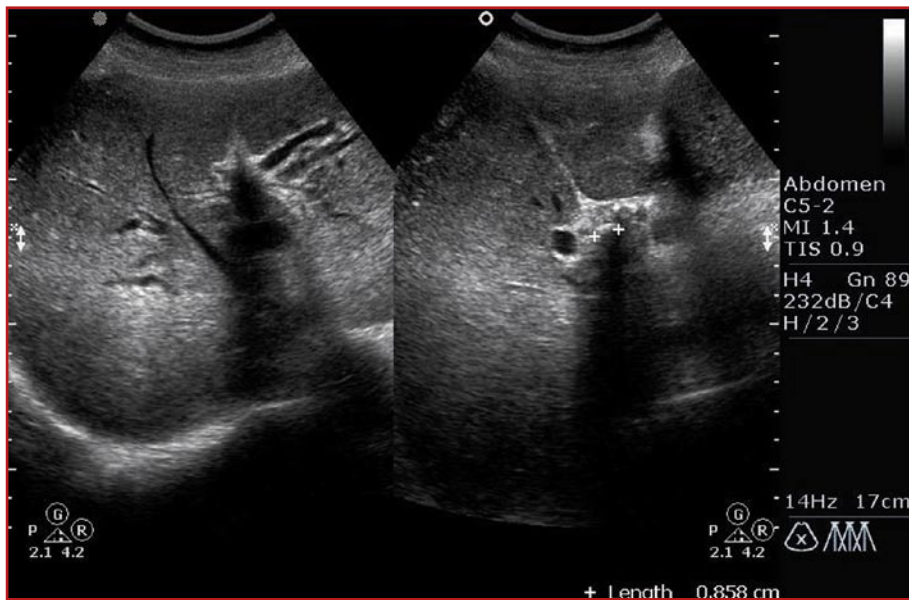


Рис. 8. Эхограммы при синдроме Мирици: конкремент в желчном пузыре (справа) и расширенный общий желчный проток (слева)

на такую тяжелейшую патологию, как эмфизематозный холецистит, вызываемый газообразующей анаэробной флорой [3, 5] (рис. 6).

Другое осложнение желчнокаменной болезни, проявляющееся нарушением пассажа желчи, — холедохолитиаз. Нарушение оттока желчи по общему желчному протоку вызывает его расширение более 7 мм, расширение внутрипеченочных желчных протоков (более 40% от диаметра прилежащей ветви воротной вены) (рис. 7). Бесспорным доказательством холедохолитиаза служит обнаружение конкрементов, которые чаще всего локализуются в дистальной части общего желчного протока, но могут быть визуализированы лишь в 70–80% случаев [1, 4, 5].

Расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков отмечается и при таком осложнении желчнокаменной болезни, как синдром Мирицци (Mirizzi), который заключается в обструкции общего желчного протока в результате объемного эффекта воспалительной реакции тканей на камень, расположенный в шейке пузыря или пузырном протоке, при низком впадении его в холедох (рис. 8) [5].

Нередко образованию конкрементов в желчном пузыре сопутствуют доброкачественные изменения его стенок, одной из основных которых выступает нарушение обмена холестерина. Эти изменения называются гиперпластической холецистопатией. Один из ее вариантов — холестериновая дистрофия проявляется такими ультразвуковыми признаками, как выявление в стенке пузыря гиперэхогенных отложений размером не более 1 мм, не дающими акустической тени, но сопровождающимися эффектом реверберации (пузырь отдаленно напоминает клубнику), которые являются липидными отложениями (рис. 9). Более выраженные изменения стенки, называемые аденомиоматозом, проявляются в ее утолщении, образовании интрамуральных дивертикулов (синусы Ашоффа–Рокитанского), содержащих гиперэхогенные холестериновые отложения с эффектом реверберации («хвост кометы») и микролиты, дающие акустическую тень (рис. 9). Гиперпластическая холецистопатия может поражать как весь пузырь, так и часть его стенки [2, 5].

Известно, что удаление ЖП по поводу ЖКБ не избавляет больных от метаболических нарушений, в том числе от гепатоцитарной дисхолии, сохраняющейся и после операции [6]. Выпадение

физиологической роли ЖП, а именно концентрация желчи в печени в межпищеварительный период и выброс ее в двенадцатиперстную кишку во время еды, сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством пищеварения [6, 7].

Изменение химического состава и объема желчи, хаотическое ее поступление в двенадцатиперстную кишку после холецистэктомии (ХЭ) нарушают переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы, уменьшают бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к микробному обсеменению и нарушению моторики двенадцатиперстной кишки, развитию синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике (особенно в подвздошной кишке), расстройству печеночно-кишечной циркуляции и снижению синтеза желчных кислот в печени [6]. Как следствие — синдром нарушенного пищеварения, симптомы которого часто ошибочно трактуются как постхолецистэктомический синдром (ПХС), ассоциирующийся хирургами в первую очередь с нераспознанными до операции или не устраненными во время ХЭ механическими препятствиями желчеоттоку (оставленными или возникшими вновь камнями в холедохе, стенозом фатерова сосочка и т. д.) [6].

При подготовке к операции ХЭ большое внимание всегда уделяется диагностике механических препятствий желчеоттоку в двенадцатиперстную кишку. Совершенно иное дело обстоит с дооперационной верификацией внепеченочных билиарных дисфункций. Отсутствие косвенных признаков функциональных нарушений сфинктера Одди в виде расширения общего желчного протока при УЗИ, повышения печеночных ферментов, болевых приступов и т. д. совсем не исключает дисфункций фатерова сосочка, формирующихся задолго до поступления пациента. По нашим данным, у 45% пациентов с желчнокаменной болезнью при радионуклидной гепатобилисцинтиграфии (ГБСГ) устанавливаются функциональные нарушения транспорта радиофармпрепарата из общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку, не требующие проведения ретроградной панкреатохолангиографии и эндоскопической коррекции.

Радионуклидные методы в ряде случаев являются просто безальтернативными из-за строгой специфичности включения радиофармпрепара-

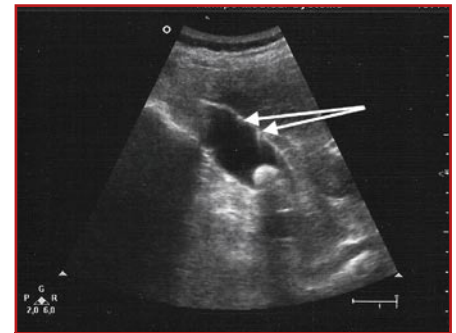


Рис. 9. Калькулезный холестероз желчного пузыря: холестериновые включения в стенке показаны стрелками

та (РФП) в различные метаболические процессы (ГБСГ). Функциональное состояние гепатобилиарной системы при любой патологии гепатобилиарной системы, в том числе и при ЖКБ, изучается с помощью стандартной ГБСГ.

Гепатобилисцинтиграфия

ГБСГ позволяет объективно оценивать наиболее важные с позиций функционирования пищеварительно-транспортного конвейера процессы: желчсинтетическую и желчэскреторную функции печени, а также транспорт желчи в двенадцатиперстную кишку. Метод основан на регистрации пассажа короткоживущих радионуклидов Тс-99м+бромезида по билиарному тракту.

Исследование проводится натощак, в горизонтальном положении пациента после введения 3 мКм Тс-99м+бромезида внутривенно. Длительность процедуры составляет 60 минут. В качестве желчегонного завтрака пациенты принимают желтки куриных яиц или 200 мл 10% сливок через 30 минут от начала исследования.

Нормальными показателями ГБСГ считаются:

- 1) время полувыведения ($T_{1/2}$) радиофармпрепарата (РФП) из печени менее 35 минут;
- 2) время полувыведения ($T_{1/2}$) РФП из холедоха менее 50 минут;
- 3) время поступления РФП в двенадцатиперстную кишку менее 40 минут;
- 4) адекватным поступлением РФП в кишечник является преобладание активности РФП в двенадцатиперстной кишке по сравнению с таковой в холедохе к концу исследования.

Общепринятая стандартная методика радиоизотопного исследования с желчегонным завтраком не всегда позволяет конкретизировать характер функциональных изменений желчеоттока. Это

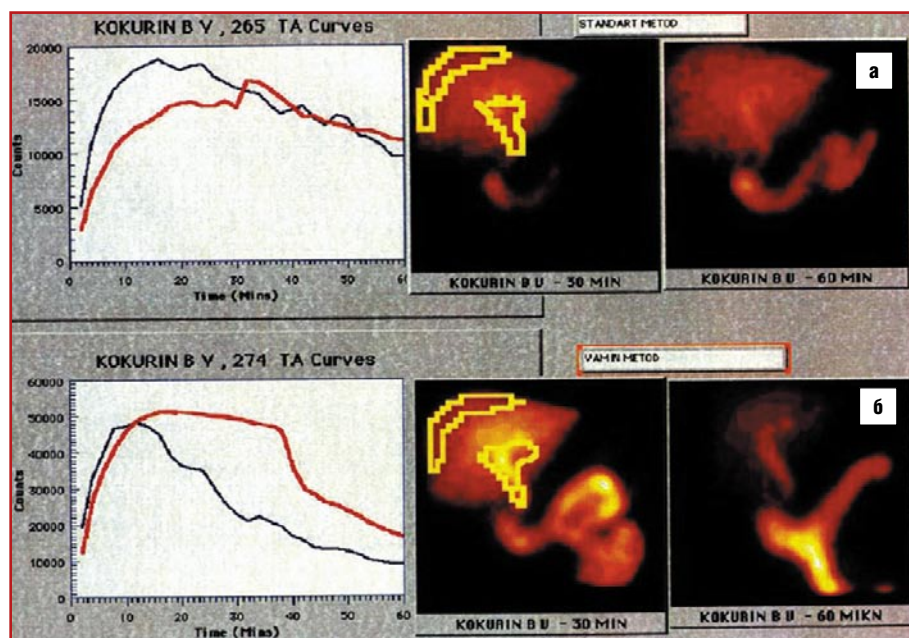


Рис. 10. Гепатобилисцинтиграфия стандартная (а) и с холекинетической нагрузкой (б): а — задержка РФП в печени и внепеченочных желчных протоках, замедленное поступление в двенадцатиперстную кишку; б — нормализация транспорта РФП из печени, ускорение транспорта РФП по желчным протокам и достаточное поступление в двенадцатиперстную кишку

объясняется тем, что пищевая нагрузка оказывает свое действие как посредством активации поступления в кровоток холецистокинина (ХК) при раздражении I-клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и интрамурального нервного сплетения [8]. Активность пищеварительных ферментов и чувствительность сфинктерного аппарата желчевыводящих путей к интестинальным гормонам вариабельна и на практике трудноопределима [9]. Тонус интрамуральных нервных волокон зависит от физиологической активности органов верхних отделов пищеварительного тракта [10, 11].

В этой связи при радионуклидной диагностике внепеченочных били-

арных дисфункций (ВБД) достаточно часто применяется внутривенное введение гормона холецистокинина, но релаксирующий эффект этого препарата зависит от состояния центральной нервной системы, гормонального фона пациента и нарушается при холестерозе ЖП, поскольку локализация рецепторов к холецистокинину совпадает с местами отложений эфиров холестерина в стенке пузыря и желчных протоках, что затрудняет точное определение дозы вводимого гормона [8, 10].

Для уточнения характера нарушений желчеоттока по общему желчному протоку в клинике факультетской хирургии им. С. И. Спасокукоцкого

РНИМУ им. Н. И. Пирогова на базе Первой Градской больницы выполняются ГБСГ с аминокислотным холекинетическим тестом (ГБСГ-АХТ) и ГБСГ с Бускопан®-тестом (патент РФ № 2166333).

ГБСГ с аминокислотным холекинетическим тестом

Исследование проводится натощак. Через 30 минут после введения РФП и начала исследования в периферическую вену вводится раствор аминокислот Валин-14 или Фреамин, не содержащие глюкозы и электролитов. Последнее условие мы считаем весьма важным, так как возникающая при инфузии глюкозы гипергликемия полностью или частично ингибирует секрецию холецистокинина [8]. Доза препарата выбиралась из расчета 1,5–2 мл/кг массы тела (80–130 мл). Продолжительность инфузии составляет 5–7 минут, поскольку введение раствора аминокислот более 10 минут (независимо от дозы) не приводит к увеличению выброса эндогенного холецистокинина, а наоборот, снижает инкрецию гормона [9]. ВБД и причина замедленной экскреции радиофармпрепарата гепатоцитами оценивается на основании различий показателей стандартной ГБСГ и ГБСГ-АХТ (рис. 10).

ГБСГ с использованием гиосцина бутилбромида

Гиосцина бутилбромид (Бускопан®) — производное третичного аммониевого соединения гиосцина. Гиосцин — алкалоид, присутствующий в растении рода *Duboisia*. Его химически перерабатывают с помощью добавления бутиловой группы для получения четвертичной аммониевой структуры. Эта модификация формирует молекулу, которая по-прежнему обладает антихолинер-

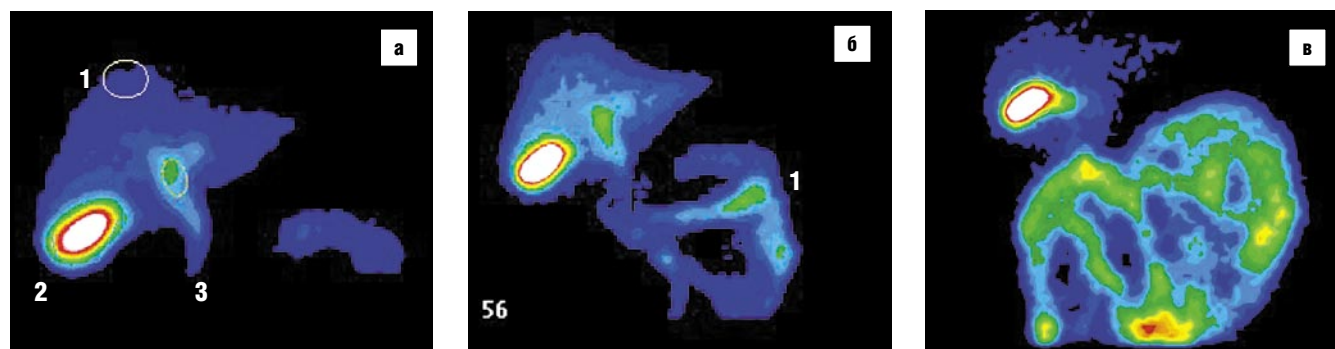


Рис. 11. Гепатобилисцинтиграфия и Бускопан®-тест при желчнокаменной болезни: а — через 40 минут исследования визуализируется печень (1), желчный пузырь (2), холедох (3); б — 56-я минута исследования после желчегонного завтрака — незначительная часть РФП поступила в двенадцатиперстную кишку (1); в — через 20 минут после приема 20 мг Бускопана большая часть РФП в кишечнике

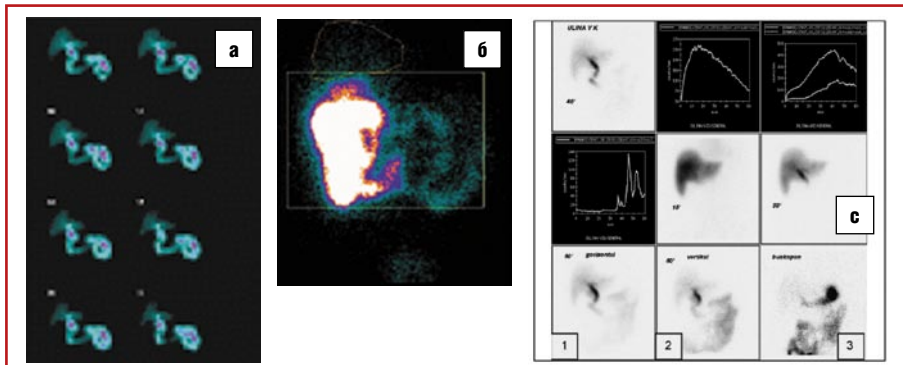


Рис. 12. Гепатобилисцинтиграфия и Бускопан®-тест после холецистэктомии: а — через 40 минут исследования визуализируется печень (1), холедох (2) и незначительная часть РФП в двенадцатиперстной кишке (3); б — через 20 мин после приема 20 мг гиосцина бутилбромида следы РФП в печени (1), большая часть РФП в кишечнике (2)

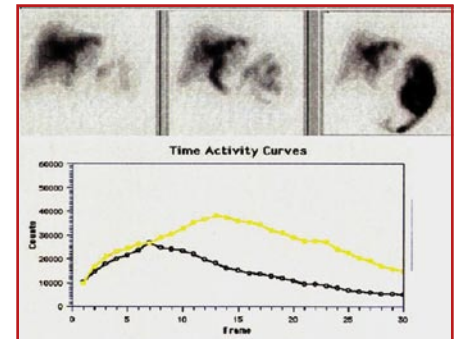


Рис. 13. Сцинтиграммы задержки РФП во внутрипеченочных протоках (кривая желтого цвета — $T_{1/2} = 54$ мин) при своевременном опорожнении холедоха (черная кривая — $T_{1/2} = 34$ мин)

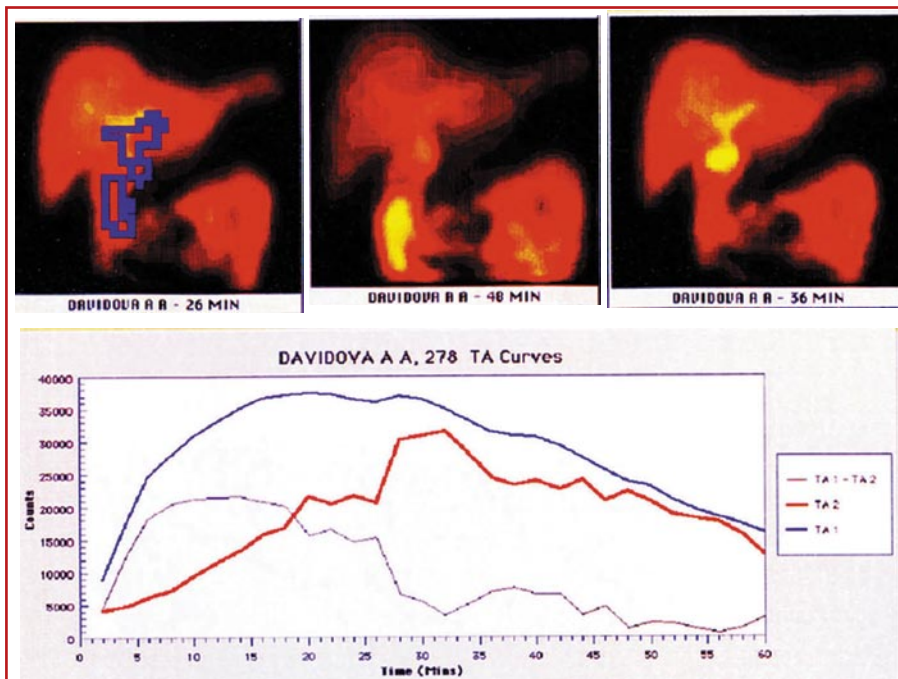


Рис. 14. Сцинтиграммы парадоксальной дискинезии сфинктеров Одди и Мирицци (красный цвет — кривая холедоха, черный — кривая внутрипеченочных протоков)

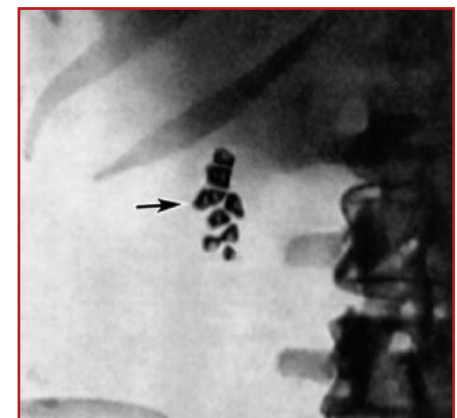


Рис. 15. Обзорная рентгенограмма брюшной полости. Видна «цепочка» рентгенпозитивных фестончатых объектов в правом подреберье

гическими свойствами, сравнимыми со свойствами гиосцина.

Но, в отличие от гиосцина, четвертичные аммониевые соединения, такие как гиосцина бутилбромид, ограничивают системное поглощение и значительно уменьшают число побочных реакций. Гиосцина бутилбромид — антихолинергический препарат с высокой степенью сродства к мускариновым рецепторам, расположенным на клетках гладких мышц желудочно-кишечного тракта, вызывает спазмолитический эффект. Кроме того, препарат связывается с никотиновыми рецепторами, что определяет эффект блокировки нервных узлов, что обуславливает его антисекреторное действие.

Техническая сторона исследования мало отличается от вышеизложенного АХТ-теста. По окончании стандартной гепатобилисцинтиграфии пациент вместо инфузии раствора аминокислот принимает пер os 20 мг гиосцина бутилбромида. Через 20 минут выполняется повторная запись и обработка данных (рис. 11). Таким образом, применение Бускопан®-теста позволяет сократить время диагностики для врача и упрощает диагностическую процедуру для пациента.

Наиболее эффективно ГБСГ с Бускопан®-тестом зарекомендовала себя при исследовании пациентов после холецистэктомии (рис. 12).

Ведущими факторами нарушения функции печени после холецистэктомии являются наличие и продолжительность дискинезии сфинктерного аппарата желчных путей. У пациентов значительно преобладает парадоксальный спазм сфинктера Одди как причина задержки РФП в холедохе. Функциональные нарушения оттока желчи обусловлены холестерозом желчных путей, в частности сфинктера Одди (рис. 13, 14).

Рентгенологические методы

Рентгенологические методы исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков сегодня практически не применяются, поэтому приводим их краткое описание в качестве исторической справки.

Обзорная рентгенография

Обзорная рентгенография брюшной полости проводится намного реже, чем УЗИ, из-за лучевой нагрузки. Но, тем не менее, она являлась



Рис. 16. Рентгенограмма желчного пузыря при пероральной холецистографии. Видны четкие контуры желчного пузыря и несколько конкрементов (показаны стрелками)

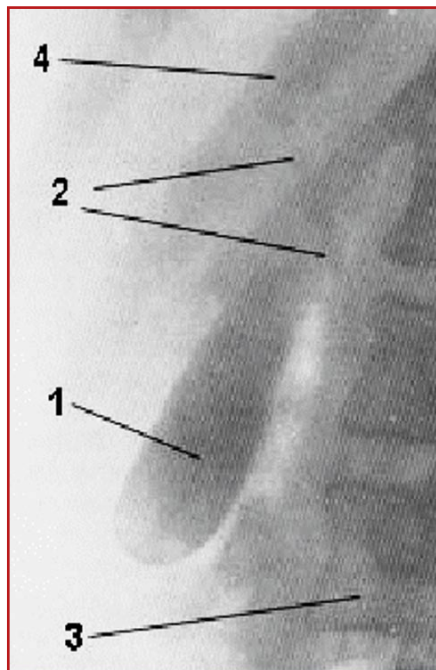


Рис. 17. Рентгенограмма при внутривенной холецистохолангиографии: 1 — «тень» желчного пузыря; 2 — слабая «тень» общего желчного протока; 3 — позвоночник; 4 — ребра



Рис. 18. КТ при желчнокаменной болезни: холестеринный конкремент показан стрелкой



Рис. 19. МРТ при желчнокаменной болезни: кальциево-билирубиновые конкременты показаны стрелкой

достаточно информативным методом диагностики желчекаменной болезни. На рентгенограмме можно увидеть наличие, месторасположение и количество рентгенпозитивных камней, содержащих соли кальция (рис. 15).

Пероральная холецистография

Пероральная холецистография проводится при подозрении на рентген-негативные (холестериновые) камни. Метод основывается на всасывании в желудочно-кишечном тракте и выведении с желчью контрастного вещества (рис. 16).

При нарушении всасывания в кишечнике, снижении выделительной функции печени, закупорке пузырного протока камнем и прочем пероральная холецистография может быть отрицательной, т.е. на ней не определяется тень желчного пузыря.

Внутривенная холецистография

Внутривенная холецистография выполняется при отрицательном результате перорального рентгеноконтрастного метода. С помощью данной методики удается контрастировать желчный пузырь в 80–90% случаев (рис. 17).

Компьютерная томография и магнитно-ядерная (магнитно-резонансная) томография

Недостатки классических рентгенологических исследований желчного пузыря с успехом восполняют компьютерная томография (КТ) и магнитно-ядерная томография (магнитно-резонансная томография, МРТ). При калькулезном холестерозе конкременты визуализируются в виде теней однородной структуры (холестериновые камни) (рис. 18) или представлены неоднородными тенями с чередованием участков смешанных камней — холестеринное ядро с кальциево-билирубиновой оболочкой (рис. 19).

Компьютерная томография и магнитно-ядерная томография позволяют заподозрить желчекаменную болезнь у пациентов, обследуемых по поводу другой патологии органов брюшной полости, так как описание изображения желчного пузыря является обязательной составляющей протокола этих исследований. ■

Литература

1. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В. В. Митькова. М.: Видар-М, 2003. Т. 1. 720 с.
2. Brant W. E., Helms C. A. Fundamentals of Diagnostic Radiology, 2nd ed. Lippincott, Williams and Wilkins, p. 836–841.
3. Kurtz A. B., Middleton W. D. Ultrasound: The Requisites. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1996, p. 35–71.
4. Parulekar S. G. Transabdominal sonography of bile ducts // Ultrasound Q. 2002, (18) 3: 187–202.
5. Rumack C. M., Wilson S. R., Charboneau J. W. (eds). Diagnostic Ultrasound, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1998, p. 172–195.
6. Савельев В. С., Петухов В. А. Желчекаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: БОРГЕС, 2010. 258 с.
7. Савельев В. С., Петухов В. А., Болдин Б. В. Холестероз желчного пузыря. М.: ВЕДИ, 2002., 176 с.
8. Высоцкая Р. А. Простагландины и гастроинтестинальные гормоны при хронических заболеваниях печени. Дисс. докт. биол. наук. М., 1992, 340 с.
9. Houda R., Tooli J., Dodds W. J. Effect of enteric hormones on sphincter of Oddi and gastrointestinal myoelectric activity in fasted conscious opossums // Gastroenterol. 1983, vol. 84, p. 1–9.
10. Weechler J. G. Bedeutung der Gallenblase in der Regulation des duodenogastralen Refluxes // Z-Gastroenterol. 1987, Aug. 25, Suppl 3: p. 15–21.
11. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром. Под ред. В. С. Савельева, М.: МАКС ПРЕСС, 2010. 544 с.

Бускопан®

гиосцина бутилбромид

золотой стандарт
спазмолитической терапии¹

№1
в мире¹



- БЫСТРОЕ²** устранение болей и спазмов в области живота
- БЕЗОПАСНОЕ^{3,4}** лечение различных болей в животе, связанных со спазмом
- ДЛИТЕЛЬНЫЙ⁵** спазмолитический эффект: 3–6 часов
- ТЕРАПИЯ КУРСОМ И «ПО ТРЕБОВАНИЮ»⁶**
- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ⁷:** ЖКТ (нижние и верхние отделы), желчевыводящие пути, мочеполовая система

¹Диагностика и лечение в системе первичной медицинской помощи (NICE), февраль 2008 г. Бускопан — спазмолитик №1 в мире в категории спазмолитических средств. IMS OTC RV, 2013

²Mueller-Lissner et al. Pharmacology and Pharmacy, 2011, 2, 82–87

³ИМП (Инструкция по медицинскому применению)

⁴G.N. Tytgat. Drugs 2007; 67 (9): 1343–1357

⁵М.Ф. Осипенко et al. Гастроэнтерология 11|2013| Приложение consilium medicum

⁶Е.А. Белоусова et al. Фарматека № 7 — 2012

⁷Brian E. Lacy et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013; 48: 926–935.

Краткая информация по медицинскому применению препарата БУСКОПАН®

МНН: гиосцина бутилбромид

Регистрационный номер: П N014393/01

Лекарственная форма (дозировки): таблетки, покрытые оболочкой (10 мг). **Показания к применению:** Почечная колика, желчная колика, спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистит, кишечная колика, пилороспазм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорея. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к гиосцину бутилбромиду или любому другому компоненту препарата. Миастения гравис, мажорлон. Дети до 6-ти лет. Беременность, период лактации. Таблетка Бускопана содержит 41,2 мг сахарозы. Максимально рекомендованная суточная доза (10 таблеток) содержит 411,8 мг сахарозы. Пациентам с редкими наследственными нарушениями (непереносимость фруктозы), такими, как мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтазы, не должны принимать препарат. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Если врачом не назначено иначе, рекомендуется следующий режим дозирования: взрослые и дети старше 6 лет: по 1–2 таблетки 3–5 раз в день, запивая водой. Препарат не должен применяться ежедневно более 3 дней без консультации врача. **Срок годности:** 5 лет. **Отпуск из аптек:** Без рецепта врача. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению.



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
8-800-700-99-93

buscopan.medportal.ru

На правах рекламы

Таблетки, покрытые оболочкой П N014393/01
Для специалистов системы здравоохранения

Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Краснов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

Резюме. В статье рассматриваются механизмы влияния некоторых нейрогуморальных веществ на моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе на кишечные сокращения. Основная часть работы посвящена роли серотонина на двигательную активность пищеварительной трубки. Приводится сравнительный анализ серотонинергических препаратов, которые влияют на двигательную активность пищевода, желудка и кишечника. Описываются клинические проявления дефицита и избытка серотонина у пациентов, а также способы их коррекции.

Ключевые слова: серотонин, 5-НТ-рецепторы, двигательная активность желудочно-кишечного тракта, антидепрессанты.

Abstract. Mechanisms of the effect of some neurohumoral agents on alimentary canal motor activity including intestinal abridgement are discussed in the article. Major part of the work is dedicated to serotonin effect on motor activity of digestive tube. The authors also provide comparative analysis of serotonergic preparations that affects motor activity of esophagus, stomach and bowels. Clinical manifestations of deficit and excess of serotonin and the ways of its corrections are described.

Keywords: serotonin, 5-hydroxytryptamine receptors, motor activity of alimentary canal, antidepressants.

Основными классами рецепторов, участвующих в регуляции моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), являются холинергические, адренергические, допаминергические, серотониновые, мотилинорные и холецистокининовые. Препараты, применяемые при депрессивных и тревожных расстройствах, панических атаках и других вегетативных дисфункциях, действуют на те же рецепторы, которые отвечают за моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечной трубки. Регулирование деятельности гладкой мускулатуры и подвижности кишечника происходит на нескольких уровнях. Гормоны и нейротрансмиттеры являются доминирующими компонентами, которые прямо или косвенно воздействуют на гладкомышечные клетки. Постпрандиальный эндокринный ответ включает в себя выработку инсулина, нейротензина, холецистокинина (ХХК), гастрина, глюкагоноподобных пептидов (ГПП-1 и ГПП-2), глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП, ранее известный как желудочный ингибиторный пептид) [1], данные об эффектах нейромедиаторов и гормонов представлены в табл. 1. Например, ХХК выделяется в проксимальных отделах тонкой кишки и непосредственно влияет на сокращение мышечных клеток желчного пузыря и нейромедиаторован-

Таблица 1
Доминирующие эффекты некоторых нейрогуморальных веществ на кишечные сокращения в естественных условиях

Стимулирующий эффект	Тормозящий эффект
Ацетилхолин	Кальцитонин ген-регулируемый пептид
Аденозин	Гамма-аминомасляная кислота
Бомбезин	Галанин
Холецистокинин	Глюкагон
Вазоинтестинальный пептид	Нейропептид Y
Гистамин	Нейротензин
Мотилин	Гипофизарный активирующий аденилатциклазу полипептид
Нейрокинин	Гистидин-изолейциновый пептид
Опиаты	Пептид YY
Простагландин E2	Секретин
Серотонин	Соматостатин
Оксид азота	Вазоактивный кишечный пептид
Тиреотропин-рилизинг-гормон	

ную релаксацию мышц клеток сфинктера Одди, которая опосредуется через ГИП нервно-мышечные соединения.

В настоящей статье особое внимание уделено серотонинергическим рецепторам, которые являются одними из важных регуляторов кишечной перистальтики. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ), — моноаминовый нейромедиатор, который является главным посредником в физиологии психологического состояния и настроения человека, а также одним из регуляторов функции сосудов и желудочно-кишечной моторики. 5-НТ, как известно, представлен в тромбоцитах, ЖКТ и центральной нервной системе человека и животных [2–5]. Серотонин вырабатывается в организме человека из поступившей с пищей ами-

нокислоты триптофана — так как именно она нужна для непосредственного синтеза серотонина в синапсах; второй путь выработки серотонина связан с поступлением глюкозы с углеводной пищей, которая стимулирует выброс инсулина в кровь, далее происходит катаболизм белка в тканях, что также приводит к повышению уровня триптофана в крови.

На основе биохимических и фармакологических критериев 5-НТ-рецепторы подразделяются на семь основных подтипов, пять из которых находятся в кишечных нейронах, энтерохром-аффинных (ЭХ) клетках и в гладкой мускулатуре ЖКТ — это 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ [6, 7]. Около 80% от общего количества 5-НТ-рецепторов находятся в ЭХ-клетках кишечника, где

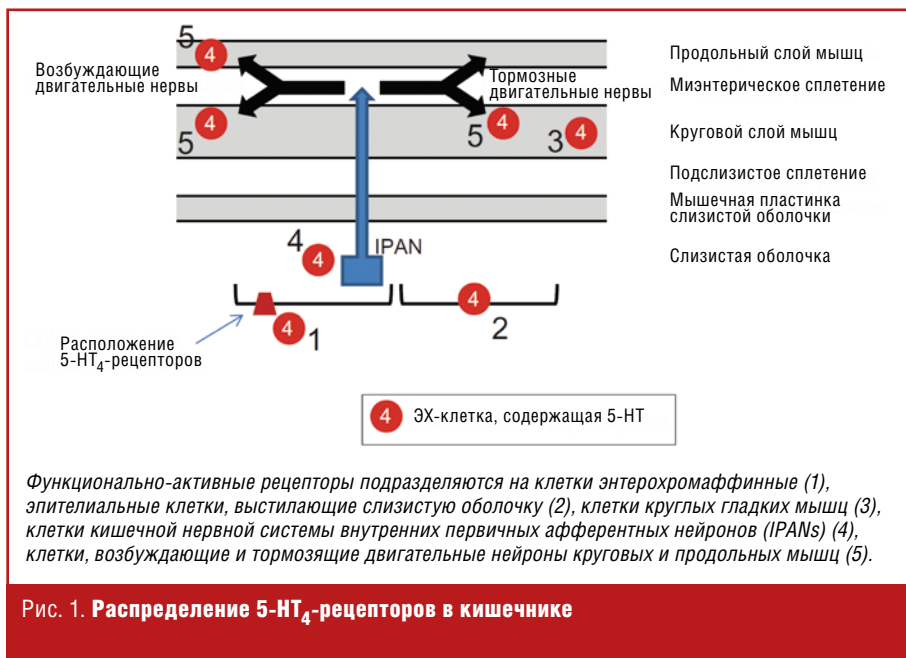
¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

Таблица 2

Влияние 5-HT-рецепторов на моторику ЖКТ

Рецептор 5-HT/сегмент кишечника	Нижний пищеводный сфинктер	Желудок	Тонкая кишка	Толстая кишка	Прямая кишка
1	↑	↓	↑	↓	↓
2	?	↑	↑	↑	↑
3	↑	↑	↑	↑	?
4	↑	↑	↑	↑↓	↓
7	?	?	↑	↓	↓

Примечание. ↓ — торможение моторики и тонуса, ↑ — стимуляция моторики и тонуса, ? — неизвестный эффект.



они принимают участие в кишечной перистальтике через несколько подтипов 5-HT-рецепторов [8, 9]. За исключением 5-HT₃-рецепторов, лиганда закрытого ионного канала, все 5-HT-рецепторы связываются с рецепторами G-белка, которые активируют внутриклеточные реакции второго каскада, стимулируя возбуждающие или тормозящие реакции в ЖКТ [10]. Серотонин обладает хорошо изученным воздействием на кишечную моторику, секрецию и чувствительность через центральные и периферические нейромедиаторные пути, что делает его ключевым фармакологическим средством, применяемым в лечении моторных нарушений ЖКТ [11]. Серотонин высвобождается из ЭХ-клеток в ответ на химическое или механическое раздражение слизистой оболочки [12] или в ответ при экспериментальных моделях стресса [13]. Серотонин синтезируется и хранится не только в ЭХ-клетках (90%), но и в нейронах кишечника (10%). Как говорилось выше, 5-HT выделяется в кровь после приема пищи и в ответ на изменения давления в кишечной стенке, а также при воз-

действии вредных раздражителей [13], а затем поступает в просвет кишечника и далее в его стенки из базолатерального депо ЭХ-клеток [14]. 5-HT стимулирует круговые и продольные мышцы желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки [15]. Важно стратегическое расположение ЭХ-клеток в непосредственной близости от сенсорных нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, интерганглионарных нейронов и синапсов двигательных возбуждающих и тормозящих нейронов. Серотонин увеличивает сокращение амплитуды мышц желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки [16]. В тонкой кишке 5-HT стимулируют круговые сокращения мышц в течение первой манометрической фазы, вызываемые сокращения распространяются, становятся более частыми и активируют быстрые моторные комплексы [17]. В толстой кишке серотонин стимулирует подвижность на протяжении всей длины, вызывая фазовые сокращения, но не гигантские двигательные комплексы [18]. Кишечные гладкомышечные ритмические колебания

определяются спонтанной активностью интерстициальных клеток Кахала, которые работают как кардиостимулятор для клеток в ЖКТ [19–22]. Кишечная нервная система (КНС) состоит из полуавтономных эффекторных систем, которые связаны с центральной вегетативной системой. При освобождении серотонина из энтерохромаффинных клеток происходит инициация вагусных рефлексов — перистальтических, выделительных, сосудорасширяющих, ноцицептивных. Парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы образуют КНС через афферентные и эфферентные связи. Текущие двунаправленные отношения рефлекторной дуги «мозг—кишка» с участием 5-HT оказывают существенное влияние на эффекторные системы. Нарушенная 5-HT-трансмиссия может привести к возникновению как кишечных, так и внекишечных проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) [23].

Степень участия в функциональной перистальтической активности ЖКТ различных 5-HT подразделяется следующим образом — 5-HT₃ — 65%, 5-HT₄ — 85% и 5-HT₇ — 40%. В сочетании антагонисты этих рецепторов, введенные в парах, способны уменьшить перистальтическую активность кишечника примерно на 16% (5-HT₃ + 5-HT₄), на 70% (5-HT₃ + 5-HT₇) и на 87% (5-HT₄ + 5-HT₇), а одновременное введение всех трех антагонистов неизбежно блокирует всю перистальтическую активность. Таким образом, 5-HT-рецепторы играют ключевую роль в модуляции кишечной перистальтики с одновременной блокадой трех рецепторов и подавляют перистальтическую активность. Среди 5-HT-рецепторов ЖКТ подтип 5-HT₄ наиболее функционально важен для перистальтики, а 5-HT₃- и 5-HT₇-рецепторы играют несколько менее активную роль в этом процессе, что отражено в табл. 2 и на рис. 1 [24].

5-HT₄-агонисты были доступны с введением в клиническую практику метоклопрамида в 1964 г. Этот препарат является антагонистом дофаминовых D₂- и 5-HT₃-рецепторов, а также агонистом 5-HT₄-рецепторов и до сих пор широко используется во всем мире. Его успех привел к разработке альтернативных молекул, которые не влияют на D₂-рецепторы, устраняя тем самым такие неблагоприятные события, как акатизия и экстрапирамидные двигательные расстройства.

Серотониновые рецепторы, в частности, 5-HT₃ и 5-HT₄, участвуют в сенсор-

Сравнительная характеристика основных препаратов, тропных к серотониновым рецепторам ЖКТ [38]

Препарат	Терапевтический эффект	Фармакологическая точка приложения	Побочные эффекты
Метоклопрамид (metoclopramide)	Противорвотный, гастропрокинети́ческий	5-HT ₄ -агонист, D ₂ - и 5-HT ₃ -антагонисты	Акатизия и другие экстрапирамидные побочные эффекты
Мозаприд (mosapride)	Гастропрокинети́ческий	5-HT ₄ -агонист с низкой моторной активностью	Зарегистрирован только в Японии; основной метаболит является мощным 5-HT ₃ -антагонистом, поэтому слабительный эффект низкий
Цизаприд (cisapride)	Гастропрокинети́ческий	Неселективный 5-HT ₄ -агонист	Удлиняет интервал QT, приводя к нарушениям сердечного ритма, запрещен к применению в ряде стран, в т. ч. и в России
Рензаприд (renzapride)	Недостаточно клинических данных при СРК	5-HT ₃ -антагонист и 5-HT ₄ -агонист	Слабительный эффект низкий
Тегасерод (tegaserod)	У женщин при СРК и идиопатическом запоре (Евросоюз отклонил регистрацию)	5-HT ₄ -агонист с низкой моторной активностью и 5-HT _{2B} -антагонист	Негативные кардиоваскулярные эффекты, связанные с неселективностью. У грызунов 5-HT _{2B} -антагонизм ослабляет моторику толстой кишки

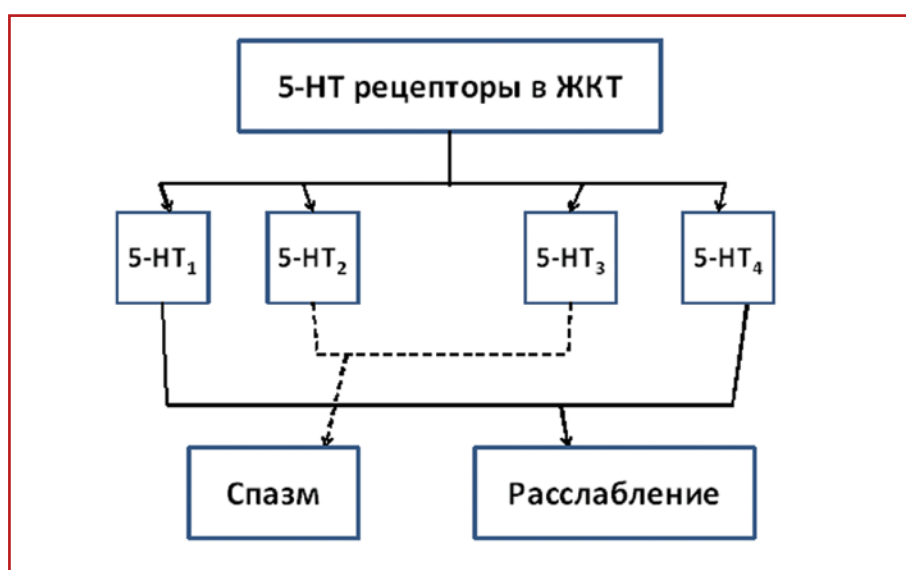


Рис. 2. Основные роли 5-HT-рецепторов в ЖКТ

ных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая такие проявления, как рвота, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, боли в животе, измененные сенсорные рефлексы [25]. Было высказано предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут влиять на функцию 5-HT₃-рецепторов, а также могут улучшить симптоматику СРК и сопутствующей депрессии у пациентов. Согласно ряду исследований и обзоров [26–29], трициклические антидепрессанты (амитриптилин, Мелипрамин), антидепрессанты ряда СИОЗС, такие как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, кломипрамин, литоксетин, тразодон, и ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) (дулоксетин) улучшают симптомы СРК. Долгосрочные побочные эффекты данной терапии являются

общими для лечения антидепрессантами и связаны с антихолинергическим, серотонинергическим, седативным, антигистаминным и альфа-адренергическим эффектами. Эти эффекты необходимо учитывать при выборе подхода к лечению, поскольку описанные выше препараты влияют на моторику кишечника, функция кишечника пациента также должна учитываться при выборе серотонинергических препаратов (рис. 2) [30].

Как указывалось ранее, 5-HT₁-, 5-HT₃- и 5-HT₄-подтипы рецепторов играют важную роль в двигательных, чувствительных и секреторных функциях ЖКТ. Препараты, непосредственно влияющие на 5-HT-рецепторы, в отличие от трициклических антидепрессантов и СИОЗС, модулируют 5-гидрокситриптамин (5-HT) путем связывания с 5-HT-рецепторами, их характеристики отражены в табл. 3. Кишечные функции 5-HT-рецепторов связаны с гладкими мышцами, увеличением количе-

ства дефекаций, а также со снижением кишечного транзитного времени [31, 32]. Блокада 5-HT₃-рецепторов, в частности противорвотными средствами типа ондансетрона, приводит к запорам [33]. В течение последнего десятилетия были разработаны и испытаны блокаторы 5-HT₃-рецепторов — алосетрон и силансетрон при СРК-Д (СРК с диареей). Недавний систематический обзор и метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) сравнения этих двух 5-HT₃-антагонистов с плацебо выявили положительный эффект препаратов [34]. Тем не менее, ряд редких побочных эффектов, включая ишемический колит и тяжелые запоры, привел к тому, что производство алосетрона и исследования по силансетрону были приостановлены [35]. Алосетрон сегодня доступен только по строгим показаниям (в США) для пациенток с тяжелым резистентным СРК с диареей, которые не ответили на первую или вторую линии терапии.

5-HT₄-агонисты доказали свой терапевтический потенциал для лечения больных с нарушениями моторики ЖКТ. Препараты, у которых отсутствует селективность к 5-HT₄-рецепторам, имеют ограниченный клинический успех в гастроэнтерологической практике. Например, наряду со сродством к 5-HT₄-рецепторам, такие препараты, как цизаприд и тегасерод, имеют заметное сродство и к другим рецепторам, каналам или белкам-трансммиттерам. Неблагоприятные кардиоваскулярные события, наблюдаемые при применении этих средств, связаны с их неселективностью и перекрестными эффектами. Систематический обзор и метаанализ показали, что тегасерод превосходит плацебо при лечении запоров, в том числе и при СРК. Большинство исследований, относя-

щихся к тегасероду, проводились с участием женщин, и в результате препарат первоначально был одобрен для лечения СРК-3 (СРК с запором) только у женщин. Тем не менее, маркетинг тегасерода был также приостановлен, когда стали сообщаться данные о возможном росте сердечно-сосудистых и cerebro-васкулярных событий на фоне приема препарата [6].

Важным событием в клинической фармакологии стало открытие селективного лиганда (лиганд, от лат. *ligare* — связывать, атом, ион или молекула, связанные с неким центром (акцептором), термин применяется в биохимии для обозначения агентов, соединяющихся с биологическими акцепторами — рецепторами, иммуноглобулинами и др.) к 5-HT₄-рецептору — прукалоприда (*prucalopride*). Избирательность этого нового препарата значительно отличает его от старших поколений альтернативных препаратов благодаря сведению к минимуму возможностей побочных эффектов. Кроме того, концепция поиска аналогичных лигандов открывает широкие возможности для дальнейшей разработки лекарственных препаратов и создания агонист-специфических эффектов в различных типах клеток, тканей или органов. Селективный агонист 5-HT₄-рецепторов прукалоприд является инновационным препаратом с привлекательным профилем безопасности для лечения пациентов, страдающих гипомоторными расстройствами ЖКТ [36]. Прукалоприд имеет высокое сродство и избирательность к 5-HT₄-рецепторам ЖКТ. За время существования препарата прукалоприд было проведено несколько крупных и долгосрочных исследований, которые позволили в полной мере оценить риски и преимущества использования прукалоприда при хронических запорах [36–38]. В целом прием прукалоприда был связан с последовательным и значительным улучшением удовлетворенности пациентов в их лечении, по оценке опросника качества жизни при запорах (*Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire* — PAC-QOL). Доля участников, получавших прукалоприд в дозе 2 мг в сутки, которые отметили улучшение ≥ 1 пункт по 5-балльной подшкале PAC-QOL, составила 45,3%, по сравнению с 21,3% среди тех больных, кто получал плацебо ($p \leq 0,001$), но число ответчиков почти во всех исследованиях было менее 50%. В ходе других испытаний — PRU-США-11 и PRU-США-13 — не было выявлено ника-

кого существенного различия между прукалопридом и плацебо во всех суррогатных точках. Общая частота нежелательных явлений была статистически достоверно чаще у пациентов, получавших прукалоприд (72%), по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (59%) (отношение рисков (ОР) 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06, 1,38). Неблагоприятные события, которые наиболее часто сообщали пациенты, получавшие прукалоприд, были головная боль (до 30%), тошнота (до 24%), диарея (до 5%), боли в животе и метеоризм (до 23%), головокружение (до 5%) и инфекции верхних дыхательных путей [39]. R. Cincia и соавт. сравнили эффективность, безопасность и влияние на качество жизни макрогола и прукалоприда у 240 женщин с хроническими запорами, которым другие слабительные не обеспечивали адекватную помощь. В этом исследовании макрогол оказался более эффективным для лечения хронического запора, чем прукалоприд, и лучше переносился [40]. В итоге можно сделать вывод, что прукалоприд может назначать врач, имеющий опыт в лечении хронических запоров, женщинам от 18 до 75 лет в том случае, если в их лечении не были эффективны другие слабительные средства.

Важно знать, что не всегда у пациентов бывает дефицит серотонина, в ряде случаев врач может столкнуться с его избытком. У беспокойных гастроэнтерологических пациентов, которые имеют повышенное содержание серотонина, развивается аэрофагия, что вызывает увеличение воздушного пузыря в желудке и приводит к раздражению рецепторного аппарата [41]. Повышенный уровень серотонина обуславливает частую тошноту и рвоту вследствие активации блуждающего нерва, диарею или спастический запор, гастроинтестинальные панические атаки, головную боль, тремор, гипергидроз, волнение и тревогу, сердцебиение, нестабильное артериальное давление, бессонницу.

Серотонин играет важную роль не только в регуляции моторики и секреции в ЖКТ, усиливая его перистальтику и секреторную активность, но и является фактором роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также вносят некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан.

При дисбиозе и ряде других заболеваний толстой кишки продукция серотонина кишечником значительно снижается. Массивное высвобождение серотонина из погибающих клеток слизистой желудка и кишечника при воздействии цитотоксических химиопрепаратов является одной из причин возникновения тошноты и рвоты, а также диареи при химиотерапии злокачественных опухолей [42, 43].

Трудно переоценить роль серотонина в организме человека. В передней части мозга под воздействием серотонина стимулируются области, ответственные за процесс познавательной активности, а повышение серотонинергической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения. Поступающий в спинной мозг серотонин положительно влияет на двигательную активность и тонус мышц, это состояние можно охарактеризовать фразой «горы сверну». Кроме настроения, серотонин «отвечает» за самообладание или эмоциональную устойчивость. Серотонин контролирует восприимчивость мозговых рецепторов к стрессовым гормонам адреналину и норадреналину. У людей с пониженным уровнем серотонина малейшие поводы вызывают обильную стрессовую реакцию. Отдельные исследователи считают, что доминирование особи в социальной иерархии обусловлено именно высоким уровнем серотонина [42, 43].

Заключение

Когда в организм поступает пища, в том числе содержащая триптофан, увеличивается выработка серотонина, что повышает настроение. Мозг быстро улавливает связь между этими явлениями и, в случае депрессии (серотонинового голодания), незамедлительно «требует» дополнительного поступления пищи с триптофаном или глюкозой. Наиболее богаты триптофаном продукты, которые почти целиком состоят из углеводов, например, хлеб, бананы, шоколад, инжир, курага, финики, изюм, арбузы и т. п. Перечисленные продукты давно известны и как регуляторы кишечной перистальтики. Их дефицит в питании приводит к депрессиям и проблемам ЖКТ, что можно часто наблюдать у людей, соблюдающих строгую низкокалорийную диету. По этой причине прежде чем назначать пациенту лекарственные препараты, повышающие уровень серотонина, необходимо уточнить причину его дефицита. Знание о деталях строения серотониновых рецепторов, несомнен-

но, найдет применение в лечении пациентов некардиотоксичными аналогами серотонина или препаратами, повышающими уровень серотонина, которые будут выполнять свою целебную функцию и окажутся приятны во всех отношениях, например, такие как шоколад [44]. Препараты, повышающие уровень серотонина в синаптической щели и способствующие усилению его эффектов, относятся к группе антидепрессантов. Сегодня они являются одними из самых назначаемых лекарств врачами общей медицинской практики многих стран мира, в том числе Европы и Северной Америки. Своевременное назначение антидепрессантов как в монотерапии, так и в схемах лечения различных заболеваний, позволяет повысить эффективность лечения основного заболевания и улучшить качество жизни пациентов, особенно у пациентов гастроэнтерологического профиля. ■

Литература

1. Medhus A. W., Sandstad O., Naslund E. et al. The influence of the migrating motor complex on the postprandial endocrine response // *Scand J Gastroenterol.* 1999. 34. P. 1012–1018.
2. Buchheit K. H., Engel G., Mutschler E., Richardson B. Study of the contractile effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the isolated longitudinal muscle strip from guinea-pig ileum. Evidence for two distinct release mechanisms // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1985. 329. P. 36–41.
3. Kim D. Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection // *Am J Gastroenterol.* 2000. 95. P. 2698–2709.
4. Woollard D. J., Bornstein J. C., Furness J. B. Characterization of 5-HT receptors mediating contraction and relaxation of the longitudinal muscle of guinea-pig distal colon in vitro // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1994. 349. P. 455–462.
5. Yamano M., Ito H., Miyata K. Species differences in the 5-hydroxytryptamine-induced contraction in the isolated distal ileum // *Jpn J Pharmacol.* 1997. 74. P. 267–274.
6. De Maeyer J. H., Lefebvre R. A., Schuurkes J. A. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same // *Neurogastroenterol Motil.* 2008. 20. P. 99–112.
7. Hannon J., Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors // *Behav Brain Res.* 2008. 195. P. 198–213.
8. Kim D. Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection // *Am J Gastroenterol.* 2000. 95. P. 2698–2709.
9. Berger M., Gray J. A., Roth B. L. The expanded biology of serotonin // *Annu Rev Med.* 2009. 60. P. 355–366.
10. Hannon J., Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors // *Behav Brain Res.* 2008. 195. P. 198–213.
11. Crowell M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacol.* 2004. 141. P. 1285–1293.
12. Gershon M. D. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut // *Curr Opin Pharmacol.* 2003. 3. P. 600–607.
13. Bearcroft C. P., Perrett D., Farthing M. J. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study // *Gut.* 1998. 42. P. 42–46.
14. Hansen M. B. Small intestinal manometry // *Physiol Res.* 2002. 51. P. 541–556.
15. Fishlock D. J., Parks A. G., Dewell J. V. Action of 5-hydroxytryptamine on the human stomach, duodenum, and jejunum in vitro // *Gut.* 1965. 6. P. 338–342.
16. Hopkinson G. B., Hinsdale J., Jaffe B. M. Contraction of canine stomach and small bowel by intravenous administration of serotonin. A physiologic response? // *Scand J Gastroenterol.* 1989. 24. P. 923–932.
17. Hansen M. B., Gregersen H., Husebye E., Wallin L. Effect of serotonin and ondansetron on upper GI manometry in healthy volunteers // *Neurogastroenterol Motil.* 2000. 12. P. 281.
18. Boerckxstaens G. E., Pelckmans P. A., Rampart M. et al. Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in the canine terminal ileum and ileocolonic junction // *J Pharmacol Exp Ther.* 1990. 254. P. 652–658.
19. Alberti E., Mikkelsen H. B., Larsen J. O., Jimenez M. Motility patterns and distribution of interstitial cells of Cajal and nitrergic neurons in the proximal, mid- and distal-colon of the rat // *Neurogastroenterol Motil.* 2005. 17. P. 133–147.
20. Sanders K. M. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract // *Gastroenterology.* 1996. 111. P. 492–515.
21. Thomsen L., Robinson T. L., Lee J. C. et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current // *Nat Med.* 1998. 4. P. 848–851.
22. Park S. Y., Je H. D., Shim J. H., Sohn U. D. Characteristics of spontaneous contraction in the circular smooth muscles of cat ileum // *Arch Pharm Res.* 2010. 33. P. 159–165.
23. Crowell M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacol.* 2004. 141 (8). P. 1285–1293.
24. Balestra B., Vicini R., Pastoris O. et al. 5-HT receptors and control of intestinal motility: expression and hierarchical role // *Poster Session, Bologna.* 2011.
25. Read N. W., Gwee K. A. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut // *Pharmacol Ther.* 1994. Apr-May; 62 (1–2). P. 159–173.
26. Lucchelli A., Santagostino-Barbone M. G., Barbieri A. et al. The interaction of antidepressant drugs with central and peripheral (enteric) 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors // *Br J Pharmacol.* 1995. Mar; 114 (5). P. 1017–1025.
27. Ford A. C., Talley N. J., Schoenfeld P. S., Quigley E. M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* 2009. Mar; 58 (3). P. 367–378.
28. Friedrich M., Grady S. E., Wall G. C. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression // *Clin Ther.* 2010. Jul; 32 (7). P. 1221–1233.
29. Chial H. J., Camilleri M., Burton D. et al. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003. 284. G130–G137.
30. Turvill J. L., Connor P., Farthing M. J. The inhibition of cholera toxin-induced 5-HT release by the 5-HT (3) receptor antagonist, granisetron, in the rat // *Br J Pharmacol.* 2000. 130. P. 1031–1036.
31. Ruckebusch Y., Bardon T. Involvement of serotonergic mechanisms in initiation of small intestine cyclic motor events // *Dig Dis Sci.* 1984. 29. P. 520–527.
32. Haus U., Spath M., Farber L. Spectrum of use and tolerability of 5-HT₃ receptor antagonists // *Scand J Rheumatol Suppl.* 2004. 119. P. 12–18.
33. Ford A. C., Brandt L. J., Young C. et al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2009. 104. P. 1831–1843.
34. US Food and Drug Administration. Glaxo Wellcome withdraws irritable bowel syndrome medication // *FDA Consum.* 2001. 35. P. 3.
35. Johanson J. F., Drossman D. A., Panas R., Wahle A., Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation // *Aliment. Pharmacol.* 2008. 27. P. 685–696.
36. Camilleri M., Kerstens R., Ryck A., Vandeplassche L. A Placebo-Controlled Trial of Prucalopride for Severe Chronic Constipation // *N Engl J Med.* 2008. 358. P. 2344–2354.
37. Tack J., van Outryve M., Beyens G., Kerstens R., Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives // *Gut.* 2009; 58: 357–365.
38. Quigley E. M., Vandeplassche L., Kerstens R., Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 315–328.
39. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-7/prucalopride.pdf>.
40. Cinca R., Chera D., Gruss H. J., Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation — a comparison in a controlled environment // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. May; 37 (9). P. 876–886.
41. Буров Н. Е. Тошнота и рвота в клинической практике (этиология, патогенез, профилактика и лечение) // *Российский медицинский журнал.* 2002. № 16. С. 390–395.
42. Баринов Э. Ф., Сулаева О. Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта // *РЖГТК.* 2012. Т. 21. № 2. С. 4–13.
43. Ашмарин И. П., Ещенко Н. Д., Каразеева Е. П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: «Экзамен», 2007. 143 с.
44. Palczewski K., Kiser P. D. As good as chocolate // *Science.* 2013. 340. P. 562–563.

Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии

Е. А. Маевская

Ю. А. Кучерявый¹, кандидат медицинских наук

И. В. Маев, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлен современный взгляд на значимость нормальной микрофлоры кишечника, участие ее в развитии метаболического синдрома и неалкогольного стеатогепатита, усугубление этих механизмов при развитии синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, микробиота, стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, пищевые волокна, псиллиум.

Abstract. A modern view on normal gut microflora importance and its participation in metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis development, these mechanisms are shown to aggravate in case of small intestinal bacterial overgrowth is represented.

Keywords: intestinal microflora, microbiota, steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, alimentary fibers, psyllium.

По мере роста научного прогресса в медицине все более очевидной становится значительная роль нормальной кишечной микрофлоры (КМ); микробиоты для человека. Еще несколько десятилетий тому назад было принято считать, что основной ролью микрофлоры по отношению к макроорганизму является симбиотическая, заключенная в синтезе незаменимых питательных веществ, то по мере накопления новых научных данных становится очевидно, что взаимодействие КМ с организмом человека значительно шире. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений вклад микробиоты в развитие различных заболеваний:

- метаболических (ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гиперхолестеринемия) [1, 2];

- аутоиммунных (глютеновая энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз и сахарный диабет 1-го типа) [3–5];
- аллергических (экзема, поллиноз, бронхиальная астма) [6];
- функциональных (синдром раздраженного кишечника) [7];
- осложнений цирроза печени [1, 8], влияния на развитие колоректального рака [9] и др.

Однако точные механизмы и пути потенциального влияния на микробиоту для снижения риска развития различных заболеваний, их прогрессии и профилактики осложнений до конца не открыты и активно изучаются [3, 6, 10]. Отчасти это обусловлено известными ограничениями микробиологических методов исследования КМ, в связи с чем все чаще стали применяться биохимические [11] и еще более точные — генетические [12] методы исследования микробиоты.

В последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры

пищеварительного тракта в развитии метаболических нарушений и метаболически-ассоциированном поражении печени, таком как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), что подтверждается неуклонно растущим числом экспериментальных исследований на животных моделях и человеке. Достижение определенного уровня доказательности научных данных в ближайшем будущем может существенно изменить наш подход к лечению пациентов с НАСГ и позволит включить в устоявшуюся схему препараты, корректирующие состояние микробиоценоза кишечника.

Нормальная кишечная микрофлора (микробиота)

Микрофлора желудочно-кишечного тракта весьма разнообразна по своему качественному и количественному составу в различных отделах, при этом общее число бактерий может достигать 10^{14} /мл [13]. Распределение микрофлоры нельзя назвать равномер-

¹ Контактная информация:
proped@mail.ru

ным, к дистальному отделу кишечника происходит значительное увеличение плотности микроорганизмов: от 10^5 /мл в тонкой кишке до 10^7 /мл в подвздошной и 10^{12} /мл в толстой кишке [14]. Значительно меняется и качественный состав: от сравнительно небольшого количества лакто- и бифидобактерий в проксимальной части тонкой кишки до энтерококков, стафилококков, пептострептококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий — при приближении к баугиниевой заслонке. Наибольшая обсемененность наблюдается в толстой кишке, где отмечается преобладание анаэробов. В основном это грамположительные анаэробные палочки, среди которых лидируют лактобактерии, бифидобактерии и эубактерии, клостридии, энтерококки и грамотрицательные анаэробы — бактероиды, немногочисленную группу микрофлоры толстой кишки составляют и аэробные микроорганизмы: эшерихии, энтерококки, стафилококки, также различные виды условно-патогенных энтеробактерий (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), неферментирующие бактерии (псевдомонады, ацинетобактер), дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

При всем многообразии микробного сообщества у здорового человека свойства патогенных или условно-патогенных имеют не более 15% кишечных микробов [13]. Для макроорганизма важно четкое соотношение нормальной, патогенной и условно-патогенной флоры, то есть поддержание гомеостаза. Нарушение в качественном или количественном соотношении КМ может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, что может определить развитие целого каскада негативных последствий.

Сейчас СИБР определяется как состояние увеличенного количества нормальной микробной флоры и/или появление патологической флоры в тонкой кишке, приводящее к нарушению пищеварительной функции всего пищеварительного конвейера [15]. Диагностическим критерием избыточного бактериального роста собственной или патогенной флоры в тонкой кишке довольно давно является выявление в аспирате из тонкой кишки 10^5 КОЕ/мл и более бактерий [16]. На сегодняшний момент описан широкий круг факторов, способствующих развитию СИБР, имеющих ту или иную степень доказательности: изме-

нение кислотности желудка, органические и функциональные заболевания кишечника с нарушением моторики, хронические очаги инфекции в тонкой кишке, состояния, сопровождающиеся иммунодефицитом, хронические заболевания печени и поджелудочной железы [17].

Место СИБР в патогенезе НАСГ

Этиология НАСГ остается дискуссионной, но чаще всего рассматривается как печеночное проявление метаболических нарушений: абдоминально-висцерального ожирения, инсулин-резистентности, сахарного диабета 2-го типа и гиперлипидемии [18–22]. С одной стороны, доказана определенная взаимосвязь избыточной массы тела и риска развития НАСГ: он на 16,3% выше у людей с избыточным весом [23]. С другой стороны, довольно давно отмечена и связь этой нозологии с избыточным бактериальным ростом, подтвержденная рядом исследований различной давности [24–26]. Ключевым моментом признан процесс эндотоксемии, что сегодня несколько меняет наше понимание значимости роли микробиоты в развитии патологического процесса. И хотя патогенез НАСГ изучен не полностью, актуальной остается теория «двух ударов» [1, 21, 27]. Кратко рассмотрим механизм в рамках поставленных задач.

При ожирении и прогрессирующей инсулинрезистентности значительно возрастает интенсивность липолиза в жировой ткани с последующим избыточным поступлением большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в печень, в результате развивается стеатоз, что традиционно рассматривается как «первый удар» [1, 22, 28]. Вследствие происходящих дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко «второму удару» [39]. В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [30] с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что, в целом, принято понимать как «второй удар». Именно в ходе «второго удара» происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит [18, 28].

Чрезвычайно важно, что оксидативный стресс в печени может быть вызван высокими концентрациями эндотоксина [1] ввиду нарушения проницаемости кишечного барьера [31]. Важную роль в этом процессе играют специфические рецепторы распознавания (pattern recognition receptors), в частности Toll-подобные рецепторы кишечной стенки (TLRs), способные распознавать потенциально опасные микроорганизмы в просвете кишечника и стимулировать иммунный ответ посредством активации лимфоидной ткани кишечника [2]. Основными стимуляторами для этих рецепторов выступают активный компонент грамотрицательной бактериальной стенки — липополисахарид (ЛПС), белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при СИБР. Они способны также активировать нуклеарный фактор (NF- κ B) и приводить к запуску нативного (врожденного) иммунного ответа посредством синтеза цитокинов, хемокинов и антимикробных агентов [32]. В частности, происходит активация экспрессии генов, ответственных за синтез фактора некроза опухоли (ФНО): ФНО- α ; интерлейкина (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, лежащих в основе воспалительной реакции в гепатоците [33], приводящей к трансформации стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени в НАСГ. Стоит отметить, что ФНО- α является не только медиатором воспаления, но и способен индуцировать фиброгенез печени путем паракринной активации звездчатых клеток [34].

Таким образом, КМ и СИБР могут определять реализацию ключевого механизма развития НАСГ — оксидативного стресса, постепенно усугубляя его течение. Существование связи между высокими дозами бактериального эндотоксина, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано и экспериментально [35].

Взаимосвязь микробиоты и НАСГ

Нарушение микробного сообщества кишечника может несколькими путями влиять на развитие и течение НАСГ:

- провоцировать и усугублять течение ожирения, которое лежит в основе развития НАСГ;
- способствовать избыточной проницаемости кишечной стенки, эндо-

токсемии и бактериальной транслокации (БТ).

Первые сведения о том, что КМ может влиять на массу тела и его состав, получены F. Backhed и соавт. еще в 2004 г. [36]. В эксперименте был проанализирован состав тела грызунов с обычной КМ и стерильных образцов (гнотобионтов). Было доказано, что процент жировой ткани у первой группы после нескольких недель наблюдения оказался выше, причем рацион обычных мышей был даже более скудным. В дальнейшем при пересадке нормофлоры из дистального отдела кишечника обычных мышей в кишечник гнотобионтов также было отмечено увеличение жировой прослойки у стерильных образцов на 57% и развитие инсулинорезистентности в течение всего лишь 14 дней [36]. Также в этой работе после трансплантации КМ было отмечено более чем двукратное увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови, что может объясняться усиленным поглощением микрофлорой моносахаридов в просвете кишечника и синтезом (de novo) жирных кислот. Действительно, бактерии тонкой кишки обладают необходимым ферментным набором для переваривания полисахаридов растений. При ожирении специфическая КМ (например, *Bacteroidetes thetaiotaomicron*) способна извлекать больше энергии и депонировать липиды путем метаболизирования плохо перевариваемых полисахаридов за счет специфических ферментов — гликозидных гидролаз, фруктозидаз. Этот механизм пока отчетливо показан лишь на животных моделях, однако есть работы, демонстрирующие обратный процесс: нормализацию микробного состава кишечника у подростков с ожирением после значительной редукции массы тела, что позволяет нам гипотетически предполагать сходный механизм развития процессов у человека [37].

Относительно недавно показано и положительное влияние микробиоты на течение обменных процессов у человека: при трансплантации кишечной микрофлоры от худощавого донора реципиенту с метаболическим синдромом увеличивалась чувствительность к инсулину [38], что также укрепляет гипотезу о некой связи ожирения с КМ. Иными словами, ожирение может быть связано с определенной микробиотой, которая в состоянии извлечь больше энергии из привычного рациона [39],

то есть склонность к ожирению может детерминироваться составом кишечной флоры.

Очевидно, что доказательная база пока недостаточна, но в последнее время появляется большое количество пока еще разрозненных данных на тему изменения микробного сообщества кишечника и сопутствующих метаболических нарушений. Например, в недавнем исследовании (2012 г.), выполненном у детей с ожирением, была показана обратная корреляция между уровнем сывороточных трансаминаз и количеством бифидобактерий [40]. Кроме того, в этой работе было показано увеличение количества грамотрицательных бактерий и энтеробактерий у детей с ожирением.

Стоит отметить, что изменения, вызванные определенной микрофлорой кишечника, характеризуются не только дисметаболическими нарушениями, ведущими к ожирению, но и специфическим печеночным липогенезом (синтез жирных кислот, предопределенный избыточной активностью ацетилкоэнзим-А-карбоксилазы и синтетазы с накоплением триглицеридов в адипоците в печени) [36], что отражает первую стадию стеатоза печени. В опытах на грызунах с высокожировым рационом показано уменьшение количества бифидобактерий с последующим увеличением плазменного уровня ЛПС и липидов крови вместе с уровнем провоспалительных хемокинов. Отмечено, что триглицеридемия в результате высокожирового рациона и быстрый рост эндотоксина в сыворотке крови были вызваны увеличением кишечной проницаемости и активировали дальнейшую цепь реакций [33].

Очевидность и линейность связи избытка массы тела и состава микробиоты с последующим поражением печени подтверждается и ведущими европейскими исследователями. Так, в недавно опубликованной работе, проведенной под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени и включающей 244 пациента с различной стадией цирроза печени, в том числе и цирроза в исходе НАСГ, было продемонстрировано, что пациенты с ожирением (индекс массы тела более 30) и циррозом печени в исходе НАСГ имеют увеличенное содержание *Bacteroidetes* и сниженное *Firmicutes* [8], что подтверждает результаты более ранних исследований фекальной микрофлоры на животных моделях.

Анализируя механизмы развития цирроза при НАСГ, исследователи подчеркивают значимость редукции собственной (автохтонной) нормальной кишечной микрофлоры, что сопровождается снижением продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые являются не только питательным субстратом для колонизаторов, но и способны снижать интенсивность воспалительного процесса в кишке. При этом снижается возможность нормофлоры конкурировать с условно-патогенными бактериями за питательные вещества, продуцировать антибактериальные пептиды и улучшать состояние интестинального барьера [41, 42].

О роли интестинального барьера и его избыточной проницаемости стали говорить не так давно [43], но значимость нарушения этого звена патогенеза НАСГ сложно переоценить, поскольку именно повышенная проницаемость кишечной стенки позволяет проникать эндотоксину за ее границу, вызывая феномен БТ.

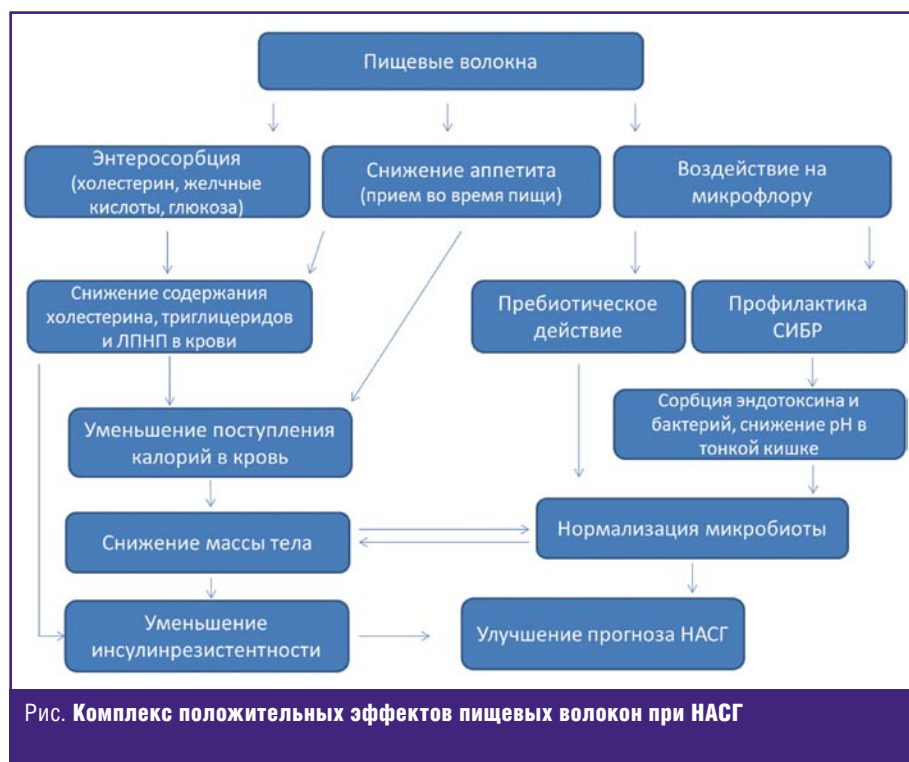
Под БТ подразумевается пассаж микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности из кишечника через мезентериальные лимфатические узлы в другие органы [1]. Каков же механизм и вклад КМ и СИБР в изменение проницаемости кишечной стенки?

Микробиота входит в состав пристеночного слоя защитной слизи кишки и вырабатывает собственные протективные факторы (лизозим, колицины, стрептоцины) [1], обладающие антибактериальной активностью, а также органические кислоты, обеспечивающие снижение внутрипросветного pH, что ограничивает размножение условно-патогенной микрофлоры.

Избирательная проницаемость (непроницаемость) кишечного барьера в норме обеспечивается тремя компонентами:

- слизистым слоем (за счет выработки муцина и иммуноглобулина А);
- собственно эпителием (эпителиоцитами и плотными контактами между ними);
- макрофагально-лимфоцитарным комплексом иммунной системы.

Поскольку геном микробиоматерии кишечника в 100 раз превосходит геном человека [2], становится понятно, какой колоссальной антигенной нагрузке может подвергаться макроорганизм в случае нарушения целостности кишечного барьера.



Эпителий пищеварительного тракта представляет собой естественный барьер, в норме избирательно проницаемый для нутриентов, воды, ионов, в меньшей степени для бактерий и токсинов. В норме ЛПС способен проникнуть через кишечный барьер лишь в следовых количествах [44], не вызывая значимых негативных последствий. Дело в том, что избирательная проницаемость находится под контролем специализированных межклеточных структур — плотных контактов, вклад которых в транспорт питательных веществ в желудочно-кишечном тракте ранее был недостаточно оценен, считаясь незначительным.

Плотные контакты, являясь динамичными регулируемые параклеточными структурами, играют весомую роль в проницаемости кишечного барьера. Ввиду значительной природной устойчивости мембраны энтероцитов изменения эпителиальной проницаемости (трансэпителиальной проводимости) всецело зависят от изменения проницаемости межклеточных контактов (параклеточной проводимости) [45]. Известно, что проницаемость плотных контактов, в том числе и для антигенов микроорганизмов, зависит от активности специфической белковой молекулы зонулина [46]. Наиболее значимыми триггерными факторами для синтеза зонулина признано повреждение

эпителия тонкой кишки бактериями и глютенем, доказанное на специфически восприимчивых моделях. Действительно, в экспериментах доказано, что тонкая кишка, подвергнутая агрессивному воздействию бактерий, начинает секретировать зонулин. Секретция этого специфического белка не зависит от видовой принадлежности экспериментальной животной модели и вирулентности микроорганизма [47].

Необходимо отметить, что у пациентов с ожирением отмечен более высокий уровень циркулирующего зонулина в сочетании с инсулинрезистентностью. Наиболее вероятной причиной этого феномена предполагается увеличение секреции ИЛ-6 как промотора гена зонулина при ожирении [48].

Транспорт микробных антигенов через плотные контакты находится под строгим контролем иммунной системы с активацией дендритных иммунных клеток и дальнейшего каскада реакций посредством модуляции Т-лимфоидного ответа. Соответственно, при избыточном бактериальном росте в результате постоянной антигенной продукции происходит усиление проницаемости кишечной стенки с последующей бактериальной транслокацией эндотоксинов, бактерий, грибов из подслизистой основы в систему портального кровотока с формированием или усугублением патологии печени и фор-

мирования множества внекишечных проявлений.

Место пищевых волокон в терапии НАСГ

В официальном руководстве американской ассоциации по изучению печени помимо рекомендованной лекарственной терапии НАСГ (инсулинсенситайзеры, антиоксиданты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и др.) присутствует четкая рекомендация по постепенному снижению массы тела более чем на 10%, что коррелирует с уменьшением стеатоза и некротического процесса в печени [49]. Однако редукция массы тела не всегда легко достижима у пациентов с ожирением.

Учитывая мультифакториальный характер НАСГ, значимость вышеописанных механизмов развития, подход к лечению, по всей видимости, должен быть комплексным с максимальным охватом всех доступных звеньев патогенеза. Коррекция СИБР и сопутствующей эндотоксемии с целью предупреждения бактериальной транслокации может рассматриваться в качестве одной из первостепенных задач.

С целью профилактики нарушений микробиоценоза кишечника и создания благоприятных условий для нормофлоры, выступающей естественным антагонистом для патогенных микроорганизмов, все чаще используют пребиотики. К пребиотикам традиционно относят дисахариды, олигосахариды и пищевые волокна [1], то есть природно неперевариваемые в верхних отделах желудочно-кишечного конвейера субстанции и компоненты пищи, являющиеся оптимальным питательным субстратом для нормальной КМ.

В одном из наших пилотных исследований продемонстрировано не только пребиотическое действие низких доз лактулозы в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой, но и некоторое положительное влияние лактулозы на течение НАСГ [50, 51]. Результаты наших исследований в некоторой степени подтверждают способностью пребиотиков уменьшать фиброгенез в печени у пациентов с НАСГ при нормализации микрофлоры кишечника [52]. Безусловно, это определяет повышенное внимание к группе пребиотиков в контексте потенциальных препаратов воздействия на патофизиологию НАСГ, в особенности к пищевым волокнам.

В экспериментальной работе на животной модели было доказано, что дополнительное введение пищевых волокон в рацион питания нормализует состав КМ, положительно снижает уровень глюкозы, холестерина и триглицеридов и уменьшает выраженность стеатоза печени [53]. Нерастворимые пищевые волокна помимо лакто- и бифидогенной активности обладают сорбционными свойствами, цитопротективной активностью в отношении кишечного эпителия и способностью нормализовать пассаж кишечного содержимого, что в силу комплекса эффектов может снижать проницаемость кишечной стенки.

Из существующих пищевых волокон наибольший интерес вызывает псилиум, получаемый из оболочки семян подорожника, поскольку он обладает всеми вышеперечисленными свойствами [54, 55]. Официальным зарегистрированным лекарственным препаратом псиллиума на основе оболочки семян подорожника является Мукофальк, характеризующийся составом из 3 разнородных фракций, каждая из которых способна оказывать самостоятельный положительный эффект. Неферментируемая фракция А обеспечивает наполнение, создает объем, улучшая транзит пищевого химуса; гель-формирующая фракция В генерирует слизь и ответственна за сорбцию токсинов и цитопротекцию, быстроферментируемая фракция С поставляет питательный субстрат для нормофлоры и эпителиоцитов [56, 57].

Способность псиллиума к сорбции микроорганизмов и токсинов доказана [58], что делает наиболее подходящим применение Мукофалька с позиций энтеросорбции при СИБР. Нельзя не отметить наличие гипополипидемического и сахароснижающего эффектов псиллиума, как достаточно значимых при лечении пациентов с НАСГ [59]. Поскольку КМ участвует не только в биотрансформации желчных кислот, холестерина, но и эндогенном синтезе и разрушении липидов различных классов, пищевые волокна осуществляют не только сорбцию части холестерина, но и повышают экскрецию желчных кислот, что усиливает их синтез с восстановлением баланса между образованием и выведением липидов [11, 56]. Таким образом, эффекты псиллиума формируют теоретическую базу комбинированной терапии, позволяющей минимизировать объем или дозы других средств комбиниро-

ванной лекарственной терапии при НАСГ [60].

В результате способности создавать объем и энтеросорбции Мукофальк может быть использован также и для диетической коррекции рациона с целью снижения массы тела. Такой подход способствует быстрому формированию чувства насыщения при приеме препарата перед едой, поддерживая необходимый комплаенс на длительном пути коррекции веса, столь важном для пациентов с целым рядом метаболических нарушений [57].

Таким образом, можно сделать вывод, что ряд положительных свойств пищевых волокон позволяет рекомендовать их в качестве рационального дополнения к терапии при НАСГ, позволяющего охватить многие звенья патогенеза этого заболевания — профилактика СИБР и эндотоксемии, гипополипидемическое действие, уменьшение калоража рациона (рис.). Пациентам, нуждающимся в лекарственной поддержке, важно знать, что Мукофальк удовлетворительно переносится, имеет хороший профиль безопасности и может быть рекомендован для длительного применения.

Несмотря на привлекательность теоретических данных, следует признать, что на сегодняшний день плацебо-контролируемых исследований, оценивающих роль и влияние пищевых волокон на течение НАСГ у человека, нет. В свете накопленной на сегодняшний день теоретической базы, результатов экспериментальных исследований, исследование эффективности пищевых волокон как компонента комплексного лечения НАСГ у человека является одним из перспективных направлений. ■

Литература

1. Федосына Е. А., Жаркова М. С., Маевская М. В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009; 6: 73–81.
2. Vajro P., Paoletta G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 56 (5): 461–468.
3. Comito D., Cascio A., Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease // Ital. J. Pediatr. 2014; 40 (1): 32.
4. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C. et al. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children // Appl. Environ Microbiol. 2013; 79 (18): 5472–5479.
5. Vieira S., Pagovich O., Krieger M. Diet, microbiota

and autoimmune diseases // Lupus. 2014; 23 (6): 518–526.

6. West C. E. Gut microbiota and allergic disease: new findings // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2014; 17 (3): 261–266.
7. Dupont H. L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets // Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39 (10): 1033–1042.
8. Bajaj J. S., Heuman D. M., Hylemon P. B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complication // J. Hepatol. 2014; 60: 940–947.
9. Irrazábal T., Belcheva A., Girardin S. E. et al. The Multifaceted Role of the Intestinal Microbiota in Colon Cancer // Mol. Cell. 2014; 54 (2): 309–320.
10. Кучерявый Ю. А., Маевская Е. А., Ахтаева М. Л., Краснякова Е. А. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? // Мед. совет. 2013; 3–2: 46–51.
11. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 45 с.
12. Tyakht A. V., Kostyukova E. S., Popenko A. S. et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia // Nature Commun. 2013. Т. 4.
13. Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011; 5: 17–27.
14. Покровский В. И. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
15. Маевская Е. А., Черемушкин С. В., Кривобородова Н. А., Кучерявый Ю. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: от последних научных данных к рутинной практике // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2013; 5: 29–40.
16. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // Adv. Int. Med. 1993; 38: 387–407.
17. Маев И. В., Ивашкина Н. Ю., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. 2011; 3: 125–129.
18. Бугеев А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2003; 3: 2–7.
19. Adams L. A., Feldstein A. E. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 4 (5): 623–635.
20. Basaranoglu M., Kayacetin S., Yilmaz N. et al. Understanding mechanisms of the

- pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (18): 2223–2226.
21. *Pasumarthy L., Srour J.* Nonalcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management // *South Med. J.* 2010; 103 (6): 547–550.
22. *Schwenger K. J., Allard J. P.* Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (7): 1712–1723.
23. *Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.* Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver Dis.* 2010; 28 (1): 155–161.
24. *Sajjad A., Mottershead M., Syn W. K.* et al. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 291–299.
25. *Wigg A. J., Roberts-Thomson I. C., Dymock R. B.* et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Gut.* 2001; 48: 206–211.
26. *Wu W. C., Zhao W., Li S.* Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (2): 313–317.
27. *Sakaguchi S., Takahashi S., Sasaki T.* et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011; 26 (1): 30–46.
28. *Буеверов А. О.* Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002; 4: 21–25.
29. *Machado M. V., Cortez-Pinto H.* Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease // *Ann Hepatol.* 2012; 11 (4): 440–449.
30. *Wei Y., Rector R. S., Thyfault J. P.* et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (2): 139–193.
31. *Farhadi A., Gundlapalli S., Shaikh M.* et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* 2008; 28 (7): 1026–1033.
32. *Ilan Y.* Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 2609–2618.
33. *Seki E., Schnabl B.* Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // *J. Physiol.* 2012; 590: 447–458.
34. *Abu-Shanab A., Quigley E. M.* The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7 (12): 691–701.
35. *Shanab A. A., Scully P., Crosbie O.* Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56 (5): 1524–1534.
36. *Backhed F., Ding H., Wang T.* et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 (44): 15718–15723.
37. *Santacruz A., Marcos A., Wärnberg J.* et al. EVASYON Study Group. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents // *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17: 1906–1915.
38. *Vrieze A., Van Nood E., Holleman F.* et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterology.* 2012; 143: 913–916.
39. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A.* et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature.* 2006; 444: 1027–1031.
40. *Karlsson C. L., Onnerfalt J., Xu J.* et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight // *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20: 2257–2261.
41. *Dabard J., Bridonneau C., Phillippe C.* et al. Ruminococcin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67: 4111–4118.
42. *Nava G. M., Stappenbek T. S.* Diversity of the autochthonous colonic microbiota // *Gut microbes.* 2011; 2 (2): 99–104.
43. *Miele L., Valenza V., La Torre G.* et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2009; 49 (6): 1877–1887.
44. *Rao R. K., Seth A., Sheth P.* Recent advances in alcoholic liver disease. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004; 286: 881–884.
45. *Madara J. L.* Loosing tight junctions. Lessons from the intestine // *J. Clin. Invest.* 1989; 83 (4): 1089–1094.
46. *Fasano A.* Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // *Physiol. Rev.* 2011; 91: 151–175.
47. *El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P.* et al. Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization // *Gastroenterology.* 2002; 123: 1607–1615.
48. *Moreno-Navarrete J. M., Sabater M., Ortega F.* et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance // *PLoS One.* 2012; 7: e37160.
49. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E.* et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology.* 2012; 142: 1592–1609.
50. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* и соавт. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2012; 2: 3–12.
51. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* и соавт. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013; 1: 37–51.
52. *Solga S. F., Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol.* 2003; 38: 681–687.
53. *Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P., Reimer R. A.* The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // *Liver Int.* 2012; 32: 701–711.
54. *Fischer M. H., Yu N., Gray G. R.* et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk) // *Carbohydr. Res.* 2004; 339 (11): 2009–2017.
55. *Marlett J. A., Fischer M. H.* The active fraction of psyllium seed husk // *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 207–209.
56. *Ардатская М. Д.* Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010. 48 с.
57. *Giacosa A., Rondanelli M.* The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44 (Suppl 1): S58–60.
58. *Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И.* Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 35–39.
59. *Moreyra A. E., Wilson A. C., Koraym A.* Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol // *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1161–1166.
60. *Чиркин В. И., Лазарев И. А., Ардатская М. Д.* Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2012; 1: 34–42.

Фенотипы ювенильного идиопатического артрита

Ф. В. Рохлина*, ¹

Г. А. Новик*, доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Калинина**, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Бычкова**, кандидат биологических наук

* ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Резюме. Ювенильный идиопатический артрит — самое распространенное ревматологическое заболевание у детей, часто пациенты демонстрируют резистентность к базисной терапии. Выделение фенотипов может способствовать индивидуализированному подбору лечения, с целью более эффективного контроля течения заболевания.

Ключевые слова: артрит, ювенильный идиопатический артрит, фенотип, Р-гликопротеин, метотрексат, ген множественной лекарственной устойчивости, полиморфизм C3435T.

Abstract. Juvenile idiopathic arthritis is the most rheumatic disease in children, patients often show resistance to the basic therapy. The selection of phenotypes may contribute to a personalized treatment, with the goal of more effective control of the disease.

Keywords: arthritis, juvenile idiopathic arthritis, phenotype, P-glycoprotein, methotrexate, multidrug resistance gene, MDR1, polymorphism C3435T.

Термин «фенотип» происходит от греческого слова «phaino» — «являю» и обозначает совокупность множества признаков и свойств организма, сформировавшихся в процессе его индивидуального развития. В медицине фенотип традиционно рассматривался как результат взаимодействия генотипа (наследственных признаков организма) с условиями внешней среды [1, 2]. Разные авторы при выделении отдельных фенотипов описывают клинические и морфологические характеристики заболевания, наиболее значимые триггеры, наличие ведущего звена патогенеза заболевания, а также уникальные ответы на лечение [3].

Следующим этапом можно считать выделение эндотипов. В то время как фенотипы аутоиммунных заболеваний опираются на объективные характеристики, в основе эндотипов, по данным профессора Ян Лотвел (Швеция, 2012) лежат различные иммунные процессы, протекающие у конкретного больного при данном заболевании [4–7].

Идентификация отличных патофизиологических механизмов для разных фенотипов объясняет наличие эндотипов, выделение которых может при-

вести к более эффективному лечению и контролю заболевания.

Современная классификация ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) предусматривает выделение основных вариантов артритов. ЮИА — многофакторное заболевание с различными вариантами дебюта, разнообразным течением и часто с разным исходом заболевания.

Больные с хроническим артритом представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые объединяет тенденция к хроническому прогрессирующему течению, оказывающему значительное влияние на качество жизни больного ребенка и имеющему высокую вероятность его стойкой инвалидизации [8]. Именно поэтому большое значение отведено подбору оптимальной терапии и изучению факторов, влияющих на эффективность терапии ЮИА. «Золотым» стандартом в терапии ЮИА можно считать метотрексат (MTX) — цитостатический препарат из группы антиметаболитов — антагонистов фолиевой кислоты. MTX, попадая в кровь, связывается с альбуминами и проникает в клетку путем вариабельного захвата. Внутриклеточная концентрация метотрексата зависит не только от внеклеточной концентрации цитостатического препарата, но и от транспортеров элиминации, активно участвующих в удалении его из клетки.

При использовании относительно низких доз MTX оказывает выражен-

ное иммуносупрессивное действие, но не обладает заметной гематологической активностью [9].

Пациенты с одним и тем же вариантом ЮИА могут по-разному реагировать на получаемую терапию. Одной из причин резистентности к терапии может быть недостижение терапевтической концентрации базисного цитостатического препарата, вызванное различными механизмами. Это может быть связано со снижением поступления препарата в клетку, уменьшением аффинности дигидрофолатредуктазы к метотрексату, повышением концентрации дигидрофолатредуктазы, а также снижением полиглутаминирования вследствие уменьшения уровня фолат-полиглутамилсинтазы [10]. На уровень концентрации цитостатических препаратов в клетке в том числе влияет активность гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1).

Работы по изучению гена MDR1 начались в 1980-е гг., когда впервые исследовали экспрессию белка Р-гликопротеина (Р-gp) [11], являющегося продуктом гена множественной лекарственной устойчивости. Общеизвестно, что мембранные транспортеры, такие как Р-gp, играют существенную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости (Gottesman M. M. и Ling V., 2006). Р-gp — типичный белок транспортера АТФ-связывающей кассеты,

¹ Контактная информация:
faina.rokhlina@gmail.com

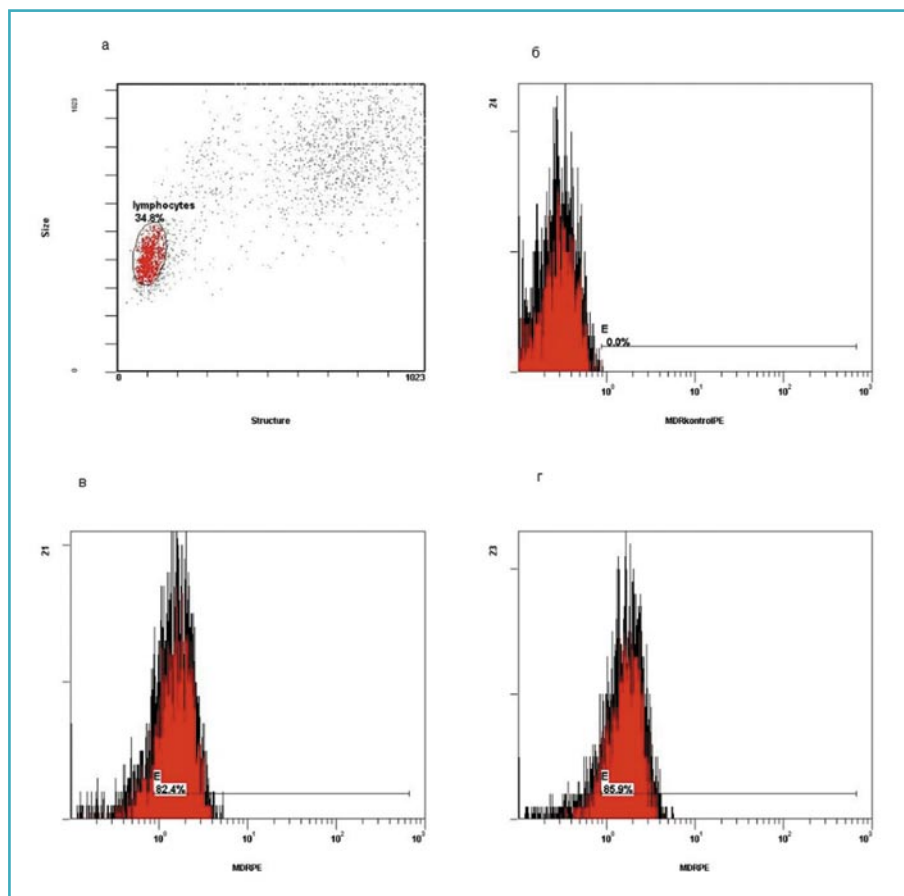


Рис. 1. Результаты иммунофенотипирования периферической крови пациента Е. Выделение лимфоцитарного гейта по параметрам каналов светорассеяния (а), контроль автофлуоресценции (б), экспрессия MDR-рецептора в периферической крови (в), экспрессия MDR-рецептора в периферической крови после инкубации с Ронколейкином (г)

составленный из двух половин, каждая из которых содержит трансмембранную область и нуклеотид-связывающую область, отделенные гибким пространством. Взаимодействие двух половин Р-гр важно для функционирования молекулы, и гибкая область соединения необходима для надлежащего взаимодействия этих двух половин, для связи между двумя сайтами АТФ [12, 13]. Кроме Р-гр-зависимых механизмов элиминации цитостатических препаратов существуют и другие механизмы, влияющие на внутриклеточную концентрацию цитостатических препаратов. К транспортерам элиминации относится ABCG2/белок, продукт гена устойчивости рака молочной железы (BCRP), отвечающий за внутриклеточную концентрацию цитостатического препарата [14].

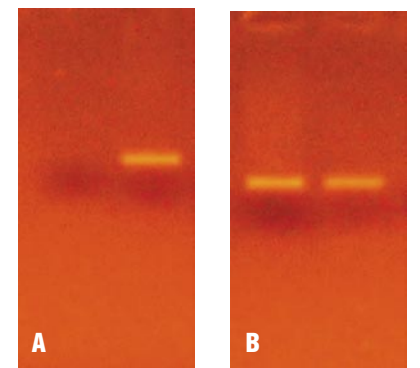
Физиологическая роль Р-гр подтверждается фактом наличия его в наибольшей концентрации в тканях, участвующих в выведении токсических соединений: эпителий бронхов, печень, легкие, кишечник и почки [11].

Целью настоящего исследования было изучить структурные (поли-

морфизм С3435Т) и функциональные (Р-гликопротеин) особенности MDR1-гена у детей с ЮИА.

Методы исследования

Относительное количество лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих на своей мембране MDR-рецептор (Р-гликопротеин), определяли методом проточной цитометрии. Для этого кровь забирали из локтевой вены в утренние часы натощак и помещали в вакуумные пробирки Vacuette, содержащие литий-гепарин. Время транспортировки крови не превышало часа. 1 мл цельной периферической крови инкубировали в условиях 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 3 часов в отсутствии и присутствии 5 мкл ИЛ-2 (Ронколейкин — интерлейкин-2 человека рекомбинантный, 1000 000 МЕ). Время инкубации и дозу ИЛ-2 (Ронколейкин) предварительно подбирали. Был проведен эксперимент, в котором инкубацию 10 образцов цельной гепаринизированной крови проводили с 0, 5, 1, 3, 5 и 10 мкл ИЛ-2. Параллельно подбирали время инку-



А. Пациент 1 с праймерами на аллельный вариант Т и на аллельный вариант С
В. Пациент 2 с праймерами на аллельный вариант Т и на аллельный вариант С

Рис. 2. Электрофорез ПЦР-продукта после амплификации гена MDR1

бации — 2, 3 и 4 часа. Наиболее значимые отличия в показателях относительного количества MDR-позитивных лимфоцитов в образцах без и с добавлением ИЛ-2 наблюдались при дозе препарата 5 мкл/1 мл крови и при инкубации в течение 3 часов. Данные условия эксперимента выбрали как наиболее адекватные для проведения дальнейшей работы. Относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин в образцах крови до и после стимуляции ИЛ-2, было исследовано методом проточной цитометрии (FC500, Beckman Coulter) с использованием моноклональных антител к CD243 (CD243-PE, Beckman Coulter) по безотмывочной технологии с применением для лизиса эритроцитов OptiLyse C (Beckman Coulter, США). Оценку относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин, проводили с использованием программного обеспечения CXP (Cytomics FC500, Beckman-Coulter, США). В лимфоцитарном гейте, выделенном на основании параметров прямого и бокового светорассеяния, анализировали 5000 событий (рис. 1).

Определение полиморфизма С3435Т MDR1-гена. Амплификация проводилась на приборе ICycler по стандартной двухпраймерной схеме. В качестве реакционной смеси для амплификации использовался «Комплект реагентов для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) в присутствии красителя SYBR Green I» согласно рекомендациям производителя (рис. 2).

Определение содержания цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α))

в сыворотке крови больных ЮИА проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для определения ФНО- α человека, ИЛ-1 β человека, ИЛ-6 человека, в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России.

Определение концентрации метотрексата в сыворотке крови проводилось на анализаторе TDxFLx методом флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа.

Оценка активности заболевания проводилась на основании разработанных Carol A. Wallace с соавторами критериев «активной» и «неактивной» болезни. «Неактивная» болезнь — это отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфоаденопатии, связанной с ЮИА, отсутствие обострения увеита, нормальные скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок [15].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета программ для персонального компьютера Microsoft Excel и пакета программ Statistica 6.0. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение. Кроме того, нами были использованы элементы кластерного анализа. Кластерный анализ — это многомерная статистическая процедура, выполняющая сбор данных, содержащих информацию о выборке объектов, и затем упорядочивающая объекты в сравнительно однородные группы.

Результаты исследования

Нами обследованы пациенты с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 17 лет. В исследование включено 103 пациента, по клинико-лабораторной картине отвечающие критериям ЮИА Международного конгресса ассоциации ревматологов (ILAR, Durban, 1997). По числу пораженных суставов и характеру течения заболевания все дети были разделены на 4 основные группы: «полиартрит», «олигоартрит», «системный артрит», «энтезитассоциированный артрит» (табл. 1). В качестве группы сравнения были обследованы 26 условно-здоровых детей без признаков аутоиммунных заболеваний.

Всем пациентам был определен полиморфизм С3435Т гена MDR1, в том

Таблица 1
Распределение детей с ЮИА согласно классификации ILAR, учитывая гендерные различия

Пол	Кол-во пациентов, чел. (%)				
	Вид ЮИА				
	Олигоартрит	Полиартрит	Системный артрит	Энтезитассоц. артрит	Все больные
Девочки	18 (72,00)	37 (80,43)	7 (50,00)	3 (16,67)	65
Мальчики	7 (28,00)	9 (19,57)	7 (50,00)	15 (83,33)	38
Все больные	25	46	14	18	103

Таблица 2
Прирост Lym P-гр после стимуляции ИЛ-2 в зависимости от генотипа С3435Т MDR1-гена

Показатель	Генотип			Р
	CC + CT (n = 78)	CT (n = 60)	TT (n = 25)	
	1	2	3	
Δ Lym P-гр, %	3,273 $\pm$ 0,712	3,603 $\pm$ 0,870	0,22 $\pm$ 1,512	$P_{1-3} = 0,047$ $P_{2-3} = 0,045$

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 3
Относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин у больных ЮИА и детей в группе сравнения

Показатель	Кол-во пациентов, чел.		Р
	Больные ЮИА	Группа сравнения	
Lym P-гр, %	81,34 $\pm$ 0,71	80,42 $\pm$ 1,31	0,570
Lym P-гр после стимуляции ИЛ-2, %	83,87 $\pm$ 0,67	79,28 $\pm$ 2,28	0,011
Δ Lym P-гр, %	2,53 $\pm$ 0,66	-1,01 $\pm$ 2,20	0,044

числе детям из группы сравнения. Более половины пациентов в обеих группах имеют генотип СТ (58,25% среди больных с ЮИА и 57,69% в группе сравнения). Наиболее редким в обеих группах является генотип СС.

У больных ЮИА с генотипом ТТ прирост лимфоцитов, экспрессирующих на своей мембране Р-гликопротеин

(Lym P-гр), после стимуляции ИЛ-2 статистически значимо ниже, чем в группах пациентов с генотипами СТ и СС + СТ (табл. 2).

Хотелось бы отметить, что относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин до стимуляции ИЛ-2, в группе пациентов с ЮИА и в группе сравнения

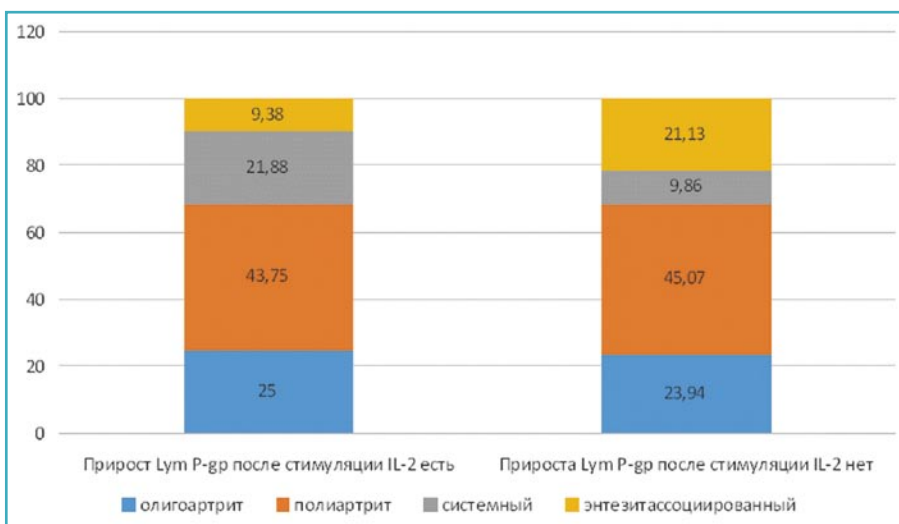


Рис. 3. Распределение больных ЮИА согласно классификации, учитывая Δ Lym P-гр после стимуляции ИЛ-2

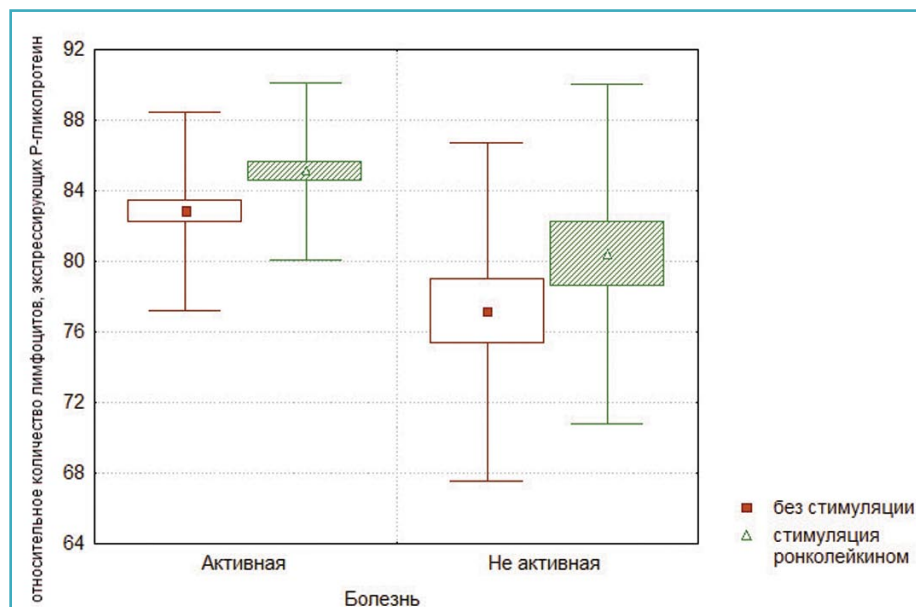


Рис. 4. Относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин (до и после стимуляции ИЛ-2), у больных с ЮИА в состоянии «активной» и «неактивной» болезни

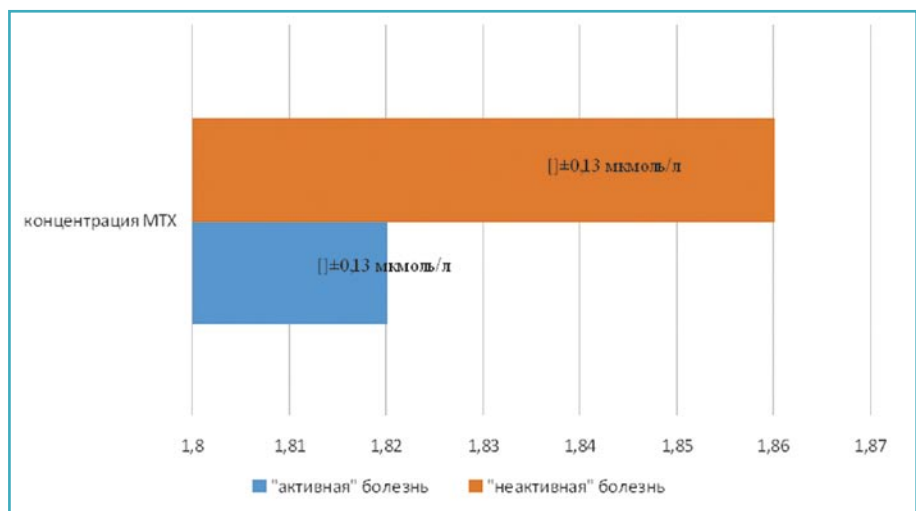


Рис. 5. Средний уровень концентрации метотрексата (MTX) в сыворотке крови у больных с ЮИА, в состоянии «активной» и «неактивной» болезни

не отличалось, а относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин у детей с ЮИА, после стимуляции ИЛ-2 было статистически значимо выше, чем в группе условно-здоровых детей (табл. 3).

Группа детей, имеющих прирост относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин после стимуляции ИЛ-2, состоит из 32 пациентов, среди которых больных олигоартритической формой ЮИА — 25%, детей с полиартритом — 43,75%, пациентов с системной формой ЮИА — 21,88%, а пациентов, страдающих энтезитассоциированным артритом, — 9,38%. Среди детей, у которых прирост относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих

Р-гликопротеин, после стимуляции ИЛ-2 не определялся, пациентов с олигоартритом — 23,94%, с полиартритической формой ЮИА — 45,07%, детей с системной формой артрита — 9,86% и с энтезитассоциированным ЮИА — 21,13% (рис. 3).

Нами установлено, что у детей с «активной» болезнью относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин (как до, так и после стимуляции ИЛ-2), статистически значимо ($p = 0,002$) выше, чем у детей с «неактивной болезнью». Данная динамика относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин, позволяет предположить, что дети в стадии «активной» болезни имеют высокую «активность» MDR1-гена (рис. 4),

который влияет на концентрацию цитостатического препарата в клетке, и при этом желаемый терапевтический эффект по подавлению иммунного воспаления получить не удается.

Проведенный анализ уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови в зависимости от активности заболевания выявил разнонаправленные изменения цитокинов как в «активной», так и в «неактивной» болезни (табл. 4). Не отмечалось в группе «неактивной» болезни ожидаемого более низкого уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Всем больным была определена концентрация МТХ в сыворотке крови, статистически значимых различий получено не было. В группе «неактивной» болезни средний уровень концентрации был $1,86 \pm 0,13$ мкмоль/л, а в группе «активной» болезни — $1,82 \pm 0,13$ мкмоль/л (рис. 5).

Используя методы статистического анализа, были определены 6 факторов, имеющих наибольшую связь с активностью заболевания: уровень лейкоцитов в крови, уровень альбуминов, бета- и гамма-глобулинов в сыворотке крови, относительное количество лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих на своей мембране Р-гликопротеин как до, так и после стимуляции ИЛ-2. Для этих показателей с помощью метода классификационных деревьев были выявлены пороговые значения, определяющие увеличение вероятности перехода пациентов из «активной» болезни в «неактивную» (табл. 5).

Для определения вероятности перехода из «активной» болезни в «неактивную» следует суммировать полученные баллы по выделенным пороговым значениям.

Средние значения суммарного балла при «активной» болезни — $1,8 \pm 0,2$, а для «неактивной» болезни: $3,8 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) (рис. 6).

Для удобства практического применения мы перешли к интервальной оценке суммарного балла. Шанс перехода из «активной» болезни в «неактивную» у больных с ЮИА повышается почти в 3 раза ($OR = 2,66$) при сумме от 1 до 2 баллов, при сумме 3 балла шансы повышаются в 8 раз ($OR = 8,01$), а при сумме 4 и более баллов вероятность увеличивается в 13 раз ($OR = 12,61$).

Обсуждение

Формирование хронического воспаления при ЮИА характеризуется как нарушениями во врожденном и приобретенном иммунитете, так и в апоптозе эффекторных клеток, синовиоцитов и фибробластов [16, 17].

У разных больных с одним и тем же фенотипом заболевания возможно преобладание одного из перечисленных выше механизмов реализации аутоагрессии: активации Т-лимфоцитарного звена и/или В-лимфоцитарного звена, нарушения параметров врожденного иммунитета, апоптоза.

Существуют различные подходы для выделения фенотипов заболевания: на основании ведущего триггера, морфологических признаков, иммунологических показателей [16, 18, 19], а также используя методы многомерной статистики [20].

Хорошо известен факт, что у больных с системным вариантом артрита ведущим цитокином, приводящим к основным клиническим проявлениям заболевания, является ИЛ-6, в то время как при артикулярных формах преобладает нарушение выработки ФНО- α . В связи с этим наиболее эффективным генно-инженерным препаратом у больных с системным вариантом является тоцилизумаб (ингибитор ИЛ-6), в то время как при артикулярных вариантах препаратами выбора являются ингибиторы ФНО- α [21].

В понятие фенотипа ЮИА наиболее целесообразно включать набор признаков, формирующихся на основе генотипа пациента, клинических вариантов течения ЮИА, особенностей иммунологических механизмов формирования заболевания (рис. 7). Группирование хронических артритов по фенотипам позволило бы разработать более эффективные методы контроля течения заболевания.

С целью стимуляции в лимфоцитарную суспензию больным ЮИА *in vitro* был добавлен ИЛ-2 (Ронколейкин) с последующей оценкой продукта MDR1-гена (гена множественной лекарственной устойчивости-1) по относительному количеству лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин. MDR1-ген работает как насос, который выкачивает цитостатический препарат из клетки. Создание терапевтической концентрации метотрексата в клетке зависит как от функциональной активности MDR1-гена, так и от MDR1-независимых механизмов (активность дигидрофолатредуктазы, фолатполиглютамилсинтазы). По нашим данным у больных с ЮИА, отвечающих критериям «активной» болезни, было выявлено повышение относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих Р-гр (до и после стимуляции ИЛ-2), по сравнению с пациентами с «неактивной» болезнью. Несмотря на прирост Р-гр на лимфоцитах после обработки ИЛ-2 *in vitro*, у части детей с ЮИА определялась более низкая концентрация

Содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке крови больных ЮИА в зависимости от активности заболевания

Таблица 4

Цитокины	Больные		Р
	«Активная» болезнь	«Неактивная» болезнь	
ИЛ-1 β	23,86 $\pm$ 6,14	43,99 $\pm$ 18,52	0,701
ИЛ-6	41,14 $\pm$ 5,78	43,51 $\pm$ 12,12	0,543
ФНО- α	14,23 $\pm$ 2,63	9,72 $\pm$ 2,61	0,066

Пороговые значения факторов и балльной оценки изменения порогов

Таблица 5

Показатель	Пороговое значение	Оценка, баллы
Лейкоциты	Ниже 7×10^{12}	1 балл
Альбумины	43–51%	1 балл
	Выше 51%	2 балла
Бета-глобулины	Ниже 12,5%	1 балл
Гамма-глобулины	Ниже 20%	1 балл
Р-гликопротеин	Ниже 75	1 балл
Р-гликопротеин после стимуляции ИЛ-2	Ниже 82	1 балл

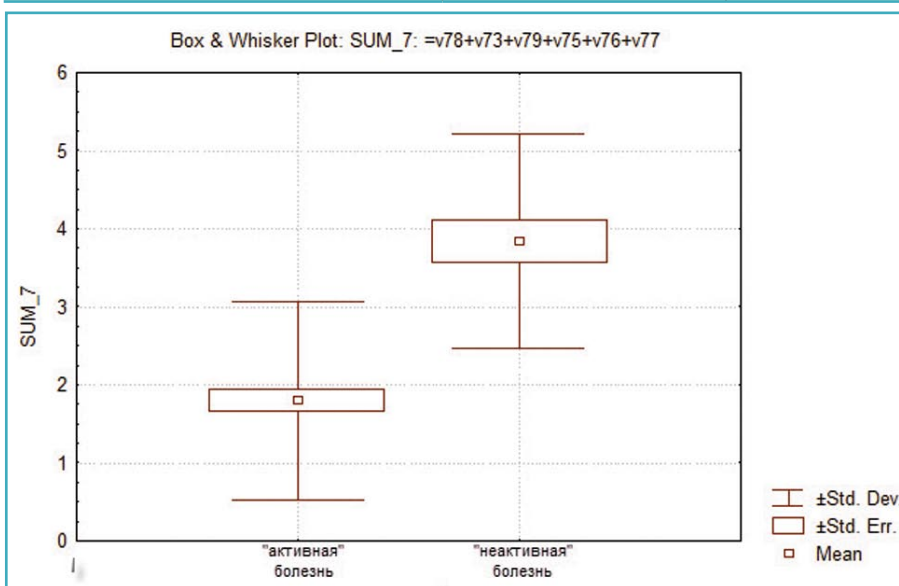


Рис. 6. Средние значения суммы баллов у больных с ЮИА с «активной» и «неактивной» болезнью

Варианты ЮИА

Симптомы хронического артрита у детей

Фенотип ЮИА

Набор признаков, которые формируются на основе генотипа пациента, особенностей иммунной системы и различных триггеров

Эндотип ЮИА

Подтип болезни, который может относиться к определенному фенотипу, но при этом имеет определенный биологический механизм реализации заболевания

Рис. 7. Фенотипы и эндотипы ЮИА

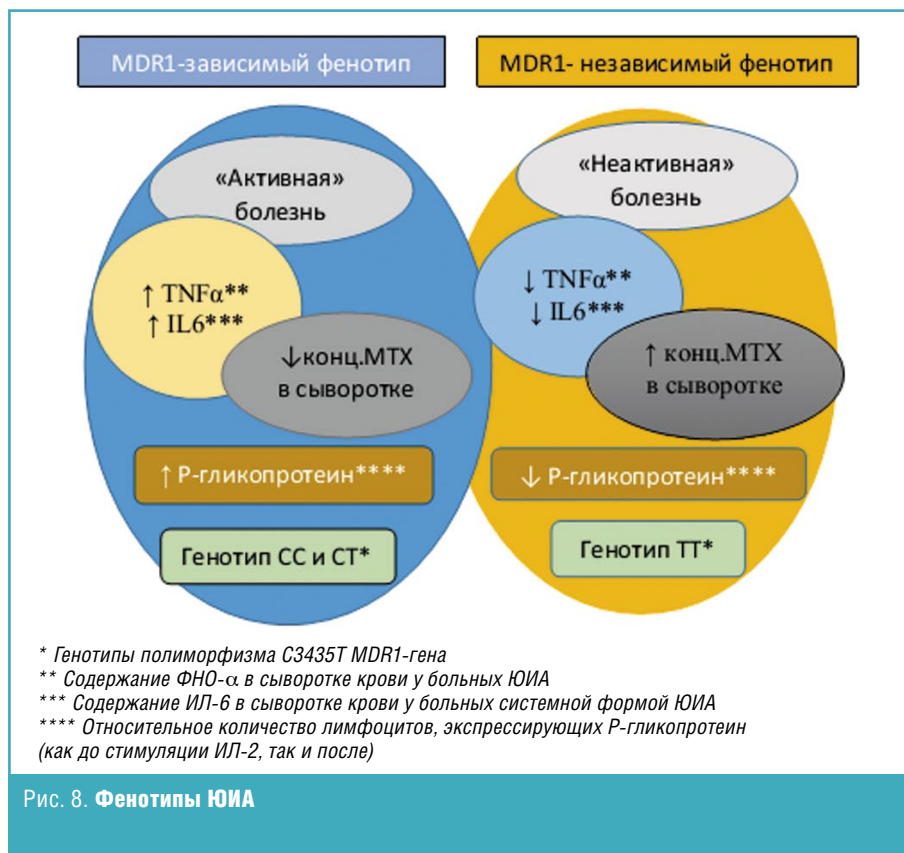
MTX в сыворотке крови, чем у остальных детей с ЮИА. Эти данные указывают на преобладание у данной категории больных с ЮИА MDR1-зависимых механизмов, контролирующих создание терапевтической концентрации цитостатических препаратов.

MDR1-ген не является уникальным механизмом реализации создания тера-

певтической концентрации у больных с ЮИА [22].

Используя клинические, иммунологические, биохимические и молекулярно-генетические показатели, нами были выделены, по крайней мере, 2 фенотипа ЮИА (рис. 8).

Для MDR1-зависимого фенотипа характерны более высокая активность



заболевания, высокие уровни ФНО-α и ИЛ-6. Этот фенотип чаще встречается у пациентов с генотипом СТ и СС полиморфизма С3435Т гена MDR1, отмечается более высокое относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин как до стимуляции ИЛ-2, так и после; характерна низкая концентрация МТХ в сыворотке крови. MDR1-независимый фенотип характеризуется более низкой активностью заболевания, низким содержанием ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови, наиболее часто встречаемый генотип ТТ полиморфизма С3435Т MDR1-гена. Характерно более низкое относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих Р-гликопротеин как до стимуляции ИЛ-2, так и после, и более высокие значения концентрации МТХ в сыворотке крови.

После проведения анализа полученных результатов мы можем предположить, что изучение полиморфизма гена MDR1 необходимо для оценки влияния различных механизмов на концентрацию метотрексата у больных с ЮИА, предоставляет возможность моделировать дозу метотрексата в зависимости от ответа на терапию. Так, у пациентов с MDR-зависимым фенотипом можно рассматривать более раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов.

Выделение фенотипов болезней может позволить индивидуализировать проводимую терапию для достижения лучшего контроля течения заболевания. ■

Литература

1. MeiLan K. Han, Alvar Agusti, Peter M. Calverley et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes // American journal of respiratory and critical care medicine. 2010, vol. 182, p. 598–604.
2. Королева А.А., Журавков Ю.Л. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких // В помощь войсковому врачу. 2013, с. 51–53.
3. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. 2013, № 1, с. 15–24.
4. Standl M., Sausenthaler S., Lattka E. et al. FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISAplus studies // Allergy. 2012, 67, p. 83–90.
5. Hesselmar B., Enelund A.-C., Eriksson B. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults // Journal of Allergy Volume. 2012.
6. Wendy C. Moore, Deborah A. Meyers, Sally E. Wenzel. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program // American journal of respiratory and critical care medicine. 2010, vol. 181, p. 315–323.
7. Jan Lørvall, Cezmi A. Akdis, Leonard B. Bacharier. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // J allergy clin immunol. 2011, p. 355–360.
8. Кузьмина Н.Н., Воронцов И.М., Никишина И.П.,

Салугина С.О. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов // Научно-практическая ревматология. 2001, № 1.

9. Khan Z.A., Tripathi R., Mishra B. // Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects // Expert Opin. Drug Deliv. 2012. Vol. 9 (2). P. 151–169.
10. Zulfeqar Ahmad Khan, Rahul Tripathi & Brahmeshwar Mishra. Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects // Expert Opin. Drug Deliv. 2012, 9 (2), p. 151–169.
11. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Симакова М.А. и др. Ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1) — маркер терапевтической резистентности и степени тяжести заболеваний // Российский аллергологический журнал. 2010, № 3, с. 9–13.
12. Luca Cantarini, Gabriele Simonini, Bruno Frediani et al. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update // Expert Opin. Investig. Drugs. 2012, 21 (1).
13. Zuben E. Sauna, In-Wha Kim, Suresh V. Ambudkar. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1) // J Bioenerg Biomembr. 2007, 39: 481–487.
14. Noguchi K., Katayama K., Sugimoto Y. Human ABC transporter ABCG2/BCRP expression in chemoresistance: basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2014, 7: 53–64.
15. Carol A. Wallace. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2006, p. 279–300.
16. Кожевников А.Н. Полиморфизм гена апоптоза p53 у больных ювенильным идиопатическим артритом. Автореферат дис. ... к.м.н. СПб, 2013.
17. Кайлуна А.Н. // Клинико-диагностическое значение матриксных металлопротеиназ при ювенильных артритах у детей. Автореферат дис. ... к.м.н. Томск, 2013.
18. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized Antihuman IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab // Therapeutic Antibodies Handbook of experimental Pharmacology.
19. Турцевич И.З., Новик Г.А. Роль TNF17 пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита / Материалы III Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века. Санкт-Петербург-2011» 1–2 декабря 2011 г. СПб, 2011. С. 123–128.
20. Quesniaux V., Ryffel B., Padova F.D. Th17 cells: Role in inflammation and autoimmune disease. 2009.
21. Ненашева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы // Фарматека. 2013, № 14.
22. Рохлина Ф.В., Новик Г.А., Калинина Н.М., Бычкова Н.В., Филиппова Ю.Н., Зарайский М.И. // Влияние полиморфизма С3435Т гена MDR1 на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита // Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 46–51.



Гастроинтестинальная аллергия у детей

Т. Г. Маланичева*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Зиятдинова*, кандидат медицинских наук

С. Н. Денисова**, доктор медицинских наук

* ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

** ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Проведена оценка проявлений гастроинтестинального синдрома, ассоциированного с аллергией к белкам коровьего молока, и факторов риска у детей. Диетотерапия с включением лечебных и профилактических продуктов питания помогает купировать клинические проявления гастроинтестинальной аллергии.

Ключевые слова: дети, гастроинтестинальный синдром, лечение, диетотерапия.

Abstract. Assessment of presentations of children's gastro-intestinal syndrome associated with allergy to cow's milk proteins and risk factors have been done. Dietary treatment including healing and prophylactic foodstuffs allows stopping clinical presentations of gastro-intestinal allergy.

Keywords: children, gastro-intestinal syndrome, treatment, dietary treatment.

Гастроинтестинальная аллергия — это поражение желудочно-кишечного тракта аллергической природы, которое занимает второе место среди патологии, связанной с пищевой аллергией [1, 2].

Гастроинтестинальную аллергию вызывают пищевые аллергены.

На первом месте стоит аллергия к белкам коровьего молока, которое

содержит до 15 антигенов, из них наиболее активны α S1-казеин, γ -казеин. На втором месте — белок куриного яйца. На третьем месте — рыба и морепродукты.

Из пищевых волокон растительного происхождения играют роль такие злаки, как пшеница, рожь, овес, греча. В настоящее время много реакций на рис и сою. Аллергические реакции могут вызывать фрукты (цитрусовые, яблоки, бананы и др.), ягоды (малина, смородина и др.), овощи (помидоры, морковь, свекла).

Факторы риска развития гастроинтестинальной аллергии

К факторам риска по развитию гастроинтестинальной аллергии относятся:

- генетические факторы — повышенная частота антигенов HLA-B8 и DW3;
- антенатальные факторы, приводящие к внутриутробной сенсибилизации плода: злоупотребление беременной облигатными аллергенами, ОРВИ, применение антибиотиков, профессиональные вредности и др.;

¹ Контактная информация:
tgmal@mail.ru

- роды путем кесарева сечения, что приводит к нарушению микрофлоры кишечника;
- раннее искусственное вскармливание;
- гигиенические факторы: снижение антигенной микробной нагрузки в связи с малочисленностью семьи и улучшением жизненных условий.

В основе развития гастроинтестинальной пищевой аллергии лежит:

- снижение оральной толерантности к пищевым аллергенам;
- аллергическая реакция в желудочно-кишечном тракте;
- развитие аллергического воспаления в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Причины снижения оральной толерантности к пищевым аллергенам:

- У детей раннего возраста:
- функциональная незрелость, в том числе ферментативная недостаточность;
- недостаточность секреторного IgA;
- избыточный кишечный антигенный контакт;
- иммуносупрессивное воздействие перенесенных вирусных инфекций.
- У детей старшего возраста:
- следствие воздействия кишечных раздражителей, гельминтов, кишечного кандидоза.

Типы аллергических реакций, вызывающих гастроинтестинальную аллергию:

- IgE-опосредованные;
- не-IgE-опосредованные;
- иммунокомплексные и клеточно-опосредованные.

В ответ на аллерген происходит активация Т-хелперов 2-го типа — Th2-клеток, которые выделяют интерлейкины IL4, IL5 и IL13, переключающие В-лимфоцит на гиперпродукцию IgE. IgE фиксируется на клетках-мишенях: тучных клетках, базофилах. При повторном поступлении аллергена происходит реакция антиген–антитело, выделение преформированных медиаторов (гистамин и др.) и синтез новых (лейкотриены, простагландины), которые вызывают раннюю и позднюю фазы аллергической реакции. В раннюю фазу аллергической реакции происходит действие медиаторов на слизистую оболочек желудочно-кишечного тракта, которая является в данном случае шоковым органом. Медиаторы вызывают спазм гладкой мускулатуры (кишечные колики, боли в живо-

те), гиперсекрецию слизи (рвота, диарея) и отек слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В позднюю фазу аллергической реакции отмечается миграция в очаг воспаления эозинофилов, активированных Т-лимфоцитов, выработка провоспалительных цитокинов, что поддерживает хроническое аллергическое воспаление в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [3–6].

Реже в патогенезе гастроинтестинальной аллергии могут иметь место не-IgE-опосредованные аллергические реакции:

- Иммунокомплексные реакции — в ответ на аллерген синтезируются IgG, IgM, образуются иммунные комплексы, активируется комплексмент, что приводит к выделению медиаторов аллергии, развитию иммунного воспаления в ЖКТ.
- Клеточно-опосредованные реакции — образуются сенсибилизированные Т-лимфоциты, выделяющие цитокины, приводящие к аллергическому воспалению.

По не-IgE-опосредованному типу развиваются: энтероколит на пищевой белок, проктит.

Имеется зависимость клинических проявления гастроинтестинальной аллергии от уровня сенсибилизации и возраста ребенка.

Формы гастроинтестинальной аллергии

В зависимости от уровня сенсибилизации выделяют следующие формы гастроинтестинальной аллергии:

Оральный аллергический синдром

- аллергический эзофагит;
- аллергический гастрит;
- кишечная колика;
- аллергическая энтеропатия;
- аллергический колит;
- признаки хейлита, гингивита, глоссита: отечность губ, слизистой оболочки полости рта, языка;
- рецидивирующего афтозного стоматита.

Аллергический эзофагит

У детей раннего возраста:

- напоминает клинику пилороспазма: рвота в течение одного часа после кормления;
- выраженный болевой синдром во время приема пищи.

У детей старшего возраста:

- ощущение онемения, жжения по ходу пищевода;

- боли в горле и за грудиной;
- затруднение глотания из-за дискинезии и отека пищевода.

Аллергический гастрит

При аллергическом гастрите через несколько минут после приема аллергена:

- схваткообразные боли в эпигастрии;
- рецидивирующая рвота.

Аллергическая энтеропатия

Рецидивирующая диарея, возникающая после приема пищевого аллергена.

Кишечная колика

- начало приступа после кормления пищевым аллергеном;
- громкий пронзительный крик;
- покраснение лица, бледность носогубного треугольника;
- живот вздут и напряжен, ноги подтянуты к животу, стопы холодные;
- руки прижаты к туловищу.

Аллергический колит

- боли в животе через 12–36 ч после приема пищи;
- наличие в стуле стекловидной слизи;
- ректальное кровотечение — гемоколит.

Тяжелые формы гастроинтестинальной аллергии

К тяжелым формам гастроинтестинальной аллергии относят аллергический гастроэнтероколит с такими клиническими симптомами, как:

- многократная рвота;
- вздутие живота;
- частый жидкий стул;
- большое количество слизи и крови;

У детей старшего возраста длительное антигенное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может приводить к формированию язв.

Особенности гастроинтестинальной аллергии

Особенностями гастроинтестинальной аллергии у детей являются:

У детей до 3 лет:

- боли в животе (у детей грудного возраста чаще кишечные колики);
- метеоризм;
- неустойчивый стул (до 5–6 раз в сутки, разжижен с примесью слизи, иногда крови);
- срыгивания, рвота;
- явные и скрытые кишечные кровотечения, приводящие к анемии;
- симптомы связаны с приемом пищевых аллергенов и исчезают после устранения их из рациона питания.

У детей от 3 до 6 лет:

- более выражены симптомы желудочной диспепсии: изжога, тошнота, рвота;
- реже, чем в раннем возрасте, возникают симптомы кишечной диспепсии: метеоризм и диарея;
- абдоминальные боли менее интенсивные, чем у детей грудного возраста;
- симптомы связаны с приемом пищевых аллергенов и исчезают после устранения их из рациона питания. У детей школьного возраста:
- клиническая картина имеет более стертый характер;
- наиболее часто наблюдаются абдоминальные боли;
- проявления желудочной диспепсии (отрыжка, изжога, тошнота);
- проявления кишечной диспепсии (запоры);
- снижение аппетита и полное отвращение к продукту, вызвавшему аллергический процесс.

Диагностика гастроинтестинальной аллергии

При диагностике гастроинтестинальной [7, 8] аллергии необходимы:

1. Сбор аллергологического анамнеза:
 - наследственная отягощенность по аллергии;
 - наличие у ребенка кожных или респираторных форм аллергии.
2. Определение клинических особенностей:
 - связь заболевания с пищевыми аллергенами;
 - абдоминальные боли, кишечные колики;
 - диспептические явления (рвота, жидкий стул с прозрачной слизью и кровью);
 - нормальная температура тела, отсутствие интоксикации;
 - положительная динамика после элиминации аллергена и назначения антигистаминных препаратов.
3. Лабораторные методы исследования включают:
 - общий анализ крови — эозинофилия;
 - копрограмма — в кале светлая слизь и эритроциты;
 - эндоскопия: пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка — бледная слизистая оболочка, слизь, симптом манной крупы, линейные бороздки;

- гистология ≥ 20 эозинофилов в поле зрения.

4. Специфическое аллергологическое обследование:

- кожные тесты с пищевыми аллергенами (скарификационные, prick-test);
- определение общего IgE;
- определение аллергенспецифических IgE и IgG4.

Лечение гастроинтестинальной аллергии

Лечение гастроинтестинальной аллергии включает:

- диетотерапию с элиминацией причинно-значимых аллергенов (исключаются высокосенсибилизирующие и индивидуально переносимые продукты);
- фармакотерапию:
- антигистаминные средства;
- мембраностабилизаторы;
- энтеросорбенты;
- ферменты.

Диетотерапия в грудном возрасте

При естественном вскармливании: строгая гипоаллергенная диета матери. Из рациона питания исключаются продукты с высокой сенсибилизирующей



БИБИКОЛЬ
уникальное детское питание



горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru

ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!

СМЕСИ НЭННИ™ - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ™ производятся в Германии из круп, имеющих европейский сертификат ORGANIC.

Добавление полезного новозеландского козьего молока и смеси НЭННИ оптимизирует состав и повышает пищевую ценность БИБИКАШ. Содержат комплекс пребиотиков.

ДЕТСКИЕ ПЮРЕ БИБИКОЛЬ™ производятся в Германии из овощей, фруктов и ягод, выращенных в фермерских хозяйствах, имеющих европейский сертификат ORGANIC.

Пюре БИБИКОЛЬ приготовлены без добавления соли, сахара и крахмала. Гарантировано полное отсутствие пестицидов.

Лучшее питание для младенца — грудное молоко. Перед вводом прикорма посоветуйтесь с врачом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ 2 с пребиотиками рекомендованы к употреблению детям от 6 месяцев до 1 года. БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению: овсяная каша с 5 месяцев, гречневая каша с 4 месяцев, рисовая каша с 4 месяцев. Пюре БИБИКОЛЬ яблоко+черника рекомендовано к употреблению с 5 месяцев. Тыквенное пюре БИБИКОЛЬ рекомендовано к употреблению с 5 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

активностью и индивидуально непереносимые продукты.

При искусственном вскармливании назначаются только лечебные смеси:

- белковые гидролизаты: полные — сывороточные и казеиновые;
- соевые смеси используют у детей старше 6 месяцев. Их применение ограничено, поскольку к ним быстро развивается сенсибилизация;
- смеси на основе новозеландского козьего молока: Нэнни классика с рождения до 1 года, Нэнни 1 с пребиотиками для детей от 0 до 6 месяцев, Нэнни 2 с пребиотиками для детей от 6 месяцев до 1 года, Нэнни 3 — для детей старше 1 года.

Имеются отличия белкового состава новозеландского козьего молока от коровьего молока. В нем практически отсутствует α S1-казеин, основным казеиновым белком является β -казеин. Такая пропорция близка к составу женского молока. В желудке образуется менее плотный сгусток. Его переваривание значительно облегчается. Формирование мягкого казеинового сгустка ускоряет расщепление сывороточных белков. Полное переваривание белков козьего молока объясняет низкий риск развития аллергических реакций при употреблении новозеландского козьего молока.

Преимущества смесей новозеландского козьего молока:

- практически отсутствует α S1-казеин, являющийся основным белком коровьего молока, вызывающим аллергические реакции;
- не содержит сахарозы и глюкозы;
- не содержит вкусовых добавок и красителей;
- по составу смеси Нэнни для детей с рождения максимально приближены к женскому молоку.

Противопоказания к назначению смесей Нэнни:

- лактазная недостаточность;
- аллергия на козье молоко;
- при иммунологическом обследовании диагностированная сенсибилизация к белкам козьего молока.

Особенности введения прикорма детям с гастроинтестинальной аллергией

Особенности введения прикорма детям с гастроинтестинальной аллергией:

- прикорм вводится не ранее 5 месяцев;
- овощное пюре только монокомпонентное;

- каши безмолочные гипоаллергенные, например гречневая, рисовая, кукурузная. При отсутствии аллергии на белки козьего молока рекомендуются гречневая и рисовая Бибикаши на основе новозеландского козьего молока;
- мясо кролика, конины, индейки, свинины, баранины, говядины.

Примерное меню ребенка 7 месяцев, больного пищевой аллергией, находящегося на искусственном вскармливании:

- 6 ч. Смесь Нэнни 2 с пребиотиками 200 мл.
- 10 ч. Гречневая Бибикаша 200 мл.
- 14 ч. Овощное пюре из кабачков 150 мл, мясное пюре (мясо кролика) 50 г.
- 18 ч. Смесь Нэнни 2 с пребиотиками 200 мл.
- 22 ч. Смесь Нэнни 2 с пребиотиками 200 мл.

Детям грудного возраста не рекомендуется цельное козье молоко. Это неадаптированный продукт. В нем слишком высокий уровень минеральных веществ, что является повышенной нагрузкой на пищеварительную систему и почки ребенка, и недостаточное количество витаминов и особенно фолиевой кислоты, что может быть причиной развития мегалобластной анемии.

Фармакотерапия

Антигистаминные препараты: с 1-месячного возраста — Фенистил (капли), Супрастин (таблетки) 2–3 раза в день, с 6 месяцев — Зиртек (капли) — 1 раз в день, с 1 года — Эриус (сироп) 1 раз в день. Курс лечения 2–3 недели.

Мембраностабилизаторы в периоде ремиссии — Кетотифен 2 раза в день, Налкром 3–4 раза в день. Курс лечения 2–3 месяца.

Энтеросорбенты. В периоде обострения 10–14 дней — Энтеросгель (паста, гель) 2–3 раза в день, Смекта, Филтрум, Лактофилтрум.

Ферменты — Креон, Мезим форте, Панцитрат 2–3 недели.

Симптоматическая терапия: при рвоте — Мотилиум, при метеоризме, кишечных коликах — Эспумизан, Саб симплекс.

Профилактика

гастроинтестинальной аллергии

В группах риска по развитию пищевой аллергии, в которую включаются дети, имеющие семейную отягощенность по аллергическим заболеваниям, рекомендуется:

- соблюдение беременной и во время лактации рациональной диеты. При наличии у беременной аллергической реакции из диеты исключают высокоаллергенные продукты;
- устранение профессиональной вредности;
- прекращение курения;
- грудное вскармливание как минимум до 4–6 месяцев жизни;
- не рекомендуется раннее (до 4 месяцев жизни) введение прикорма;
- при невозможности грудного вскармливания детям из группы риска по развитию аллергических заболеваний рекомендуется использовать частичные гидролизаты белка или смеси Нэнни на основе козьего молока: Нэнни классика, Нэнни 1 с пребиотиками, Нэнни 2 с пребиотиками, Нэнни 3;
- формирование толерантности ребенка к действию распространенных аллергенов. ■

Литература

1. Баранов А. А., Балаболкин И. И., Субботина О. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: Издательский дом «Династия». 2002. 180 с.
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. № 4. С. 4–6.
3. Gómez-Llrente C., Muñoz S., Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics // Proc Nutr Soc. 2010, Aug; 69 (3): 381–389. Epub 2010 Apr 23.
4. Shanahan F. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000, Feb; 278 (2): G191–196.
5. Van der Sluis Veer A., Biemond I., Verspaget H. W. et al. Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease // Scand J Gastroenterol. 1999; 34 (Suppl 230): 106–110.
6. Mantis N. J., Forbes S. J. Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders // Immunol Invest. 2010; 39 (4–5): 383–406. Review.
7. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease // Curr Opin Gastroenterol. 2010, Nov; 26 (6): 554–563.
8. Chahine B. G., Bahna S. L. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010, Aug; 10 (4): 394–399.



Эпилепсия в детском возрасте

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ
ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Резюме. Эпилепсия — общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций. Приведена классификация эпилепсии, рассмотрены этиология и патогенез заболевания в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, хронические пароксизмальные церебральные нарушения, эпилепсия, классификация, этиология, патогенез.

Abstract. Epilepsy is the common name for the group of chronic paroxysmal cerebrum diseases that are manifested by repeated convulsive or other (non-convulsive) stereotyped attacks followed by diverse (pathologic) personality changes and reduction of cognitive functions. Epilepsy classification is provided, aetiology and pathogenesis of the disease in childhood are reviewed.

Keywords: children, chronic paroxysmal cerebral disturbances, epilepsy, classification, aetiology, pathogenesis.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 6, 2014 год

Эпилепсия проявляется повторными непровоцированными приступами, носящими характер разнообразных внезапных и транзиторных патологических феноменов, затрагивающих сознание, двигательную и чувствительную сферы, вегетативную нервную систему, а также психику пациента. Два приступа, возникшие у пациента в течение 24 часов, считаются единым событием [1].

Клинические проявления эпилепсии вариабельны и многообразны.

Они преимущественно зависят как от формы болезни, так и от возраста пациентов. Возрастные аспекты эпилепсии в детской неврологии предполагают необходимость четкого выделения возрастзависимых форм этой группы болезней [1, 2].

Клинические проявления эпилепсии у детей и подростков

Клиническая картина эпилепсии включает два периода: приступный и межприступный (интериктальный). Проявления болезни определяются имеющимся у пациента типом приступов и локализацией эпилептогенного очага. В интериктальном периоде неврологическая симптоматика

у больного может полностью отсутствовать. В других случаях неврологические симптомы у детей могут быть обусловлены заболеванием, вызывающим эпилепсию [1, 3].

Парциальные приступы

Проявления простых парциальных приступов зависят от места локализации эпилептогенного очага (лобная, височная, теменная, затылочная доли, перироландическая область и т.д.). До 60–80% эпилептических приступов у детей и совершеннолетних пациентов относятся к числу парциальных. Эти приступы протекают у детей с различными феноменами: моторными (тонические или клонические судороги в верхних или нижних

конечностях, на лице — контралатерально имеющемуся очагу), соматосенсорными (ощущение онемения или «прохождения тока» в конечностях или половине лица, противоположных эпилептогенному очагу), специфическими сенсорными (простые галлюцинации — акустические и/или зрительные), вегетативными (мидриаз, потоотделение, бледность или гиперемия кожных покровов, неприятные ощущения в эпигастральной области и др.) и психическими (преходящие нарушения речи и др.) [1, 4].

Клинические проявления парциальных приступов являются маркерами топикки эпилептического очага. При локализации очагов в двигательной коре приступы, как правило, характеризуются фокальными тоническими и клоническими судорогами — моторные припадки джексоновского типа. Сенсорные джексоновские припадки (фокальные парестезии) возникают при наличии эпилептического очага в задней центральной извилине. Зрительные припадки (простые парциальные), характеризующиеся соответствующими феноменами (искры света, зигзаги перед глазами и т. д.), возникают при расположении эпилептических очагов в затылочной коре. Различные обонятельные (неприятный запах), акустические (ощущение шума в ушах) или вкусовые (неприятный вкус) феномены возникают при локализации очагов, соответственно, в области обонятельной, слуховой или вкусовой коры. Очаги, расположенные в премоторной коре, индуцируют адверсивные припадки (сочетание отведения глазных яблок и головы с последующими клоническими подергиваниями); нередко такие приступы трансформируются во вторично-генерализованные. Парциальные приступы бывают простыми и сложными [1, 3].

Простые парциальные приступы (ППП). Проявления зависят от локализации эпилептического очага (локализационно-обусловленные). ППП являются моторными и протекают без изменения или потери сознания, поэтому ребенок в состоянии рассказать о своих ощущениях (кроме тех случаев, когда приступы происходят во время сна) [1].

Для ППП характерно возникновение судорог в одной из верхних конечностей или в области лица. Эти приступы приводят к отклонению головы и отведению глаз в сторону полушария, контралатерального локализации эпи-

лептического очага. Фокальные судороги могут начаться на ограниченном участке или генерализоваться, напоминая вторично-генерализованные тонико-клонические судороги. Паралич (или парез) Тодда, выражающийся в транзитной слабости в течение от нескольких минут до нескольких часов, а также отведение глазных яблок в сторону пораженного полушария служат указаниями на эпилептогенный очаг. Указанные феномены появляются у пациента после ППП (постиктальный период) [1, 4].

Простые парциальные вегетативные приступы (ППВП). Предлагается отдельно выделять эту разновидность сравнительно редко встречающихся эпилептических припадков. ППВП индуцируются эпилептогенными очагами, локализованными в орбито-инсуло-темпоральной области. При ППВП преобладают вегетативные симптомы (потоотделение, внезапное сердцебиение, абдоминальный дискомфорт, урчание в животе и т. д.). Вегетативные проявления при эпилепсии довольно многообразны и определяются дигестивными, кардиальными, дыхательными, зрачковыми и некоторыми другими симптомами. Абдоминальные и эпигастральные эпилептические приступы считаются более характерными для детей в возрасте от 3 до 7 лет, а кардиальные и фарингооральные чаще встречаются в более старшем возрасте. Дыхательные и зрачковые ППВП свойственны для эпилепсии у пациентов любого возраста. Так, клинически абдоминальные эпилептические приступы обычно характеризуются возникновением резких болей в области живота (иногда в сочетании с рвотой). Эпигастральные ППВП проявляются в виде различных признаков дискомфорта в эпигастральной области (урчание в животе, тошнота, рвота и т. д.). Кардиальные эпилептические приступы манифестируют в виде тахикардии, повышения артериального давления, болей в области сердца («эпилептическая грудная жаба»). Фарингооральные ППВП — это эпилептические пароксизмы, выражающиеся в гиперсаливации, нередко в сочетании с движениями губ и/или языка, глотанием, облизыванием, пожевыванием и т. д. Основным проявлением зрачковых ППВП служит появление мидриаза (так называемая «зрачковая эпилепсия»). Респираторные ППВП характеризуются приступами нарушения

дыхания — одышки («эпилептическая астма») [1].

Сложные парциальные приступы (СПП). Манифестация СПП весьма многообразна, но во всех случаях у пациентов отмечаются изменения сознания. Зафиксировать нарушения сознания у детей грудного и раннего возраста довольно сложно. Начало СПП может выражаться в виде простого парциального припадка (ППП) с последующим нарушением сознания; изменения сознания также могут возникать непосредственно в приступе. СПП часто (примерно в половине случаев) начинаются с эпилептической ауры (головная боль, головокружение, слабость, сонливость, неприятные ощущения в полости рта, тошнота, дискомфорт в области желудка, онемение губ, языка или рук; транзитная афазия, ощущение сдавления в горле, затруднение дыхания, слуховые и/или обонятельные пароксизмы, необычное восприятие всего окружающего, ощущения *déjà vu* (уже пережитое) или *jamais vu* (впервые видимое, слышимое и никогда не переживаемое) и т. д.), позволяющей уточнить локализацию эпилептогенного очага. Такие феномены, как судорожные клонические движения, насильственная девиация головы и глаз, фокальное тоническое напряжение и/или разнообразное автоматизмы (повторяющаяся двигательная нецеленаправленная деятельность: облизывание губ, глотательные или жевательные движения, вычурные движения пальцев, рук и лицевой мускулатуры, у начавших ходить — бег и т. д.) могут сопутствовать СПП. Автоматизированные движения при СПП не являются целенаправленными; контакт с пациентом во время приступа утрачивается. В грудном и раннем возрасте описываемые автоматизмы обычно не выражены [1, 4].

Парциальные приступы с вторичной генерализацией (ППВГ). Вторично-генерализованные парциальные приступы бывают тоническими, клоническими или тонико-клоническими. ППВГ всегда протекают с потерей сознания. Могут возникать у детей и подростков как после простого, так и после сложного парциального приступа. У пациентов возможно наличие эпилептической ауры (около 75% случаев), предшествующей ППВГ. Аура обычно носит индивидуальный характер и бывает стереотипной, а в зависимости от поражения той или иной области головного мозга бывает мотор-

ной, сенсорной, вегетативной, психической или речевой [1, 4].

Во время ППВГ пациенты теряют сознание; они падают, если находятся не в лежачем положении. Падение обычно сопровождается специфическим громким криком, что объясняется спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мускулатуры грудной клетки [1].

Генерализованные приступы (первично-генерализованные)

Как и парциальные (фокальные) эпилептические припадки, генерализованные приступы у детей достаточно разнообразны, хотя являются несколько более стереотипными.

Клонические приступы. Выражаются в виде клонических судорог, которые начинаются с внезапно возникающей гипотонии или короткого тонического спазма, за которыми следуют двухсторонние (но нередко асимметричные) подергивания, могущие преобладать в одной конечности [1, 4]. Во время приступа отмечаются различия в амплитуде и частоте описанных пароксизмальных движений. Клонические судороги обычно наблюдаются у новорожденных и детей грудного и раннего возраста.

Тонические приступы. Эти судорожные припадки выражаются в кратковременном сокращении мышц-экстензоров. Тонические приступы характерны для синдрома Леннокса—Гасто, они отмечаются и при других видах симптоматических эпилепсий. Тонические приступы у детей чаще происходят во время фазы не-REM-сна, чем при бодрствовании или в фазе REM-сна. При сопутствующем сокращении дыхательной мускулатуры тонические судороги могут сопровождаться развитием апноэ [1].

Тонико-клонические приступы (ТКП). Выражаются в виде судорог, протекающих по типу grand mal. Для ТКП характерна тоническая фаза продолжительностью менее 1 минуты, сопровождаемая заведением глаз вверх. Одновременно происходит снижение газообмена, обусловленное тоническим сокращением дыхательной мускулатуры, что сопровождается появлением цианоза. Клоническая судорожная фаза приступа следует за тонической и выражается в клоническом подергивании конечностей (обычно в течение 1–5 минут); газообмен при этом улучшается или нормализуется. ТКП могут сопровождаться гиперсаливацией, тахикардией, а также метаболическим и/или дыхательным ацидозом. При ТКП

постиктальное состояние чаще продолжается менее 1 часа [1, 4].

Абсансные приступы (абсансы). Протекают по типу petit mal («малого эпилептического припадка») и представляют собой кратковременную потерю сознания с последующей амнезией («замирание»). Абсансам могут сопутствовать клонические подергивания век или конечностей, расширение зрачков (мидриаз), изменения мышечного тонуса и цвета кожных покровов, тахикардия, пилоэреция (сокращение мышц, поднимающих волосы) и различные двигательные автоматизмы [1, 3, 4].

Абсансы бывают простыми и сложными. Простые абсансы представляют собой приступы кратковременного отключения сознания (с характерными медленными волнами на ЭЭГ). Сложные абсансы — это нарушения сознания, сочетающиеся с атонией, автоматизмами, мышечным гипертонусом, миоклониями, приступами кашля или чихания, а также вазомоторными реакциями. Принято выделять также субклинические абсансы, то есть транзиторные нарушения без выраженных клинических проявлений, отмечаемые при нейропсихологическом обследовании и сопровождающиеся при ЭЭГ-исследовании медленно-волновой активностью [1].

Простые абсансы встречаются значительно реже, чем сложные. При наличии у пациента ауры, очаговой двигательной активности в конечностях и постиктальной слабости, замирания не расцениваются в качестве абсансов (в таких случаях следует думать о сложных парциальных приступах) [1].

Псевдоабсансы. Этот тип припадков описан Н. Gastaut (1954) и трудноотличим от истинных абсансов. При псевдоабсансах также наблюдается кратковременное выключение сознания с остановкой зрения, но начало и окончание припадка несколько замедлены. Сами псевдоабсансные приступы более продолжительны по времени и нередко сопровождаются парестезиями, феноменом déjà vu, выраженными вегетативными расстройствами, часто — постиктальной оглушенностью. Псевдоабсансы относятся к парциальным (фокальным) височным пароксизмам. Решающее значение в дифференциации псевдоабсансов от истинных абсансов имеет ЭЭГ-исследование [1, 3].

Миоклонические припадки (эпилептический миоклонус). Миоклонические

подергивания бывают изолированными или рецидивирующими. Миоклонии характеризуются короткой продолжительностью и быстрыми двухсторонними симметричными мышечными сокращениями, а также вовлечением различных групп мышц. Миоклонии обычно отмечаются у детей с доброкачественными или симптоматическими формами эпилепсии. В структуре группы симптоматических эпилепсий миоклонии могут отмечаться как при различных непрогрессирующих формах болезни (синдром Леннокса—Гасто и др.), так и при сравнительно редких прогрессирующих формах миоклонус-эпилепсии (болезнь Лафора, болезнь Унферрихта—Лундборга, синдром MERRF, нейрональный цереоидный липофусциноз и др.). Иногда миоклоническая активность ассоциируется с атоническими приступами; при этом дети могут падать при ходьбе [1, 4].

Атонические приступы. Характеризуются внезапным падением умеющего стоять и/или ходить ребенка, то есть отмечается так называемая «дроп-атака» (drop-attack). При атоническом приступе происходит внезапное и выраженное снижение тонуса в мышцах конечностей, шеи и туловища. Во время атонического приступа, началу которого может сопутствовать миоклония, сознание у ребенка нарушается. Атонические приступы чаще отмечаются у детей с симптоматическими генерализованными эпилепсиями, но при первично-генерализованных формах болезни встречаются сравнительно редко [1, 3, 4].

Акинетические приступы. Напоминают атонические припадки, но, в отличие от них, при акинетических приступах у ребенка отмечается внезапная обездвиженность без значительного снижения мышечного тонуса [1].

Термопатологические проявления эпилепсии

Еще в 1942 г. А. М. Hoffman и F. W. Pobjers высказали предположение, что приступы избыточного потоотделения являются одной из форм «фокальной автономной эпилепсии». Н. Berger (1966) впервые описал лихорадку (гипертермию) в качестве необычного проявления эпилепсии, а впоследствии D. F. Cohn и соавт. (1984) подтвердили этот термопатологический феномен, назвав его «термальной эпилепсией» [1, 5]. О возможности манифестации интермиттирующей лихорадки или «фебрильных крампи» при эпилепсии сообщают S. Schmoigl и L. Hohenauer (1966),

H. Doose и соавт. (1966, 1970), а также K. M. Chan (1992).

T. J. Wachtel и соавт. (1987) считают, что генерализованные тонико-клонические приступы могут приводить к гипертермии; в их наблюдениях у 40 пациентов из 93 (43%) в момент приступа отмечался подъем температуры выше 37,8 °C. J. D. Semel (1987) описал сложный парциальный эпилептический статус, манифестирующий в виде «лихорадки неизвестного происхождения» [1].

В ряде случаев эпилепсия может проявляться в виде гипотермии. R. H. Fox и соавт. (1973), D. J. Thomas и I. D. Green (1973) описали спонтанную периодическую гипотермию при диэнцефальной эпилепсии, а M. H. Johnson и S. N. Jones (1985) наблюдали эпилептический статус с гипотермией и метаболическими нарушениями у пациента с агенезией мозолистого тела. W. R. Shapiro и F. Blum (1969) описали спонтанную рецидивирующую гипотермию с гипергидрозом (синдром Шапиро). В классическом варианте синдром Шапиро представляет сочетание агенезии мозолистого тела с пароксизмальной гипотермией и гипергидрозом (холодный пот), а патогенетически связан с вовлечением в патологический процесс гипоталамуса и других структур лимбической системы. Разные исследователи называют синдром Шапиро «спонтанной периодической гипотермией» или «эпизодической спонтанной гипотермией». Представлено описание спонтанной периодической гипотермии и гипергидроза без агенезии corpus callosum. K. Hirayama и соавт. (1994), а затем K. L. Lin и H. S. Wang (2005) описали «реверсивный синдром Шапиро» (агенезия мозолистого тела с периодической гипертермией вместо гипотермии) [1, 6].

В большинстве случаев пароксизмальные гипотермии рассматриваются как связанные с диэнцефальной эпилепсией. Хотя, по мнению C. Bosacki и соавт. (2005), гипотеза «диэнцефальной эпилепсии» применительно к эпизодической гипотермии недостаточно убедительна, эпилептическое происхождение, по крайней мере, части случаев синдрома Шапиро и подобных ему состояний подтверждается тем, что антиэпилептические препараты предупреждают развитие приступов гипотермии и гипергидроза [1, 3].

Гипертермия или гипотермия не могут быть четко отнесены к фокальным или генерализованным пароксизмам, но саму возможность проявления эпилептических приступов у детей в виде выраженных температурных реакций (изолированно или в сочетании с другими патологическими феноменами) не следует игнорировать [1, 7].

Психические особенности детей с эпилепсией

Многие психические изменения у детей и подростков с эпилепсией остаются не замеченными неврологами, если не достигают значительной выраженности. Тем не менее, без этого аспекта картина клинических проявлений болезни не может считаться полной [3].

Основные виды психических нарушений у детей с эпилепсией, столь же многочисленные и многообразные, как пароксизмальные проявления болезни, можно схематически отнести к одной из 4 категорий: 1) астенические состояния (невротические реакции астенического типа); 2) нарушения психического развития (с различной выраженностью интеллектуального дефицита); 3) девиантные формы поведения; 4) аффективные расстройства [1, 8, 9, 11].

Наиболее типичными изменениями личности при определенной длительности течения эпилепсии считается полярность аффекта (сочетание аффективной вязкости склонности «застывать» на тех или иных, особенно отрицательно окрашенных, аффективных переживаниях, с одной стороны, и аффективной взрывчатости, импульсивности с большой силой аффективного разряда — с другой); эгоцентризм с концентрацией всех интересов на собственных потребностях и желаниях; аккуратность, доходящая до педантизма; гиперболизированное стремление к порядку, ипохондричность, сочетание грубости и агрессивности по отношению к одним с угодливостью и подобострастием к другим лицам (например, к старшим, от которых больной зависит) [1, 3, 8, 11].

В дополнение к этому, для детей и подростков с эпилепсией свойственны патологические изменения сферы инстинктов и влечений (повышенный инстинкт самохранения, повышение влечений, с чем связаны жестокость, агрессивность, иногда — повышенная сексуальность), а также темперамен-

та (замедление темпа психических процессов, преобладание хмурого и угрюмого настроения) [1, 10].

Менее специфичными в картине стойких изменений личности при эпилепсии являются нарушения интеллектуально-мнестических функций (замедленность и тугоподвижность мышления — брадифрения, его персеверативность, склонность к детализации, снижение памяти по эгоцентрическому типу и т.д.); описываемые изменения становятся более заметными у детей, достигших возраста начала школьного обучения [1, 8, 11].

Вообще же среди психических отклонений, свойственных эпилепсии, фигурируют следующие нарушения: рецепторные расстройства, или сенсопатии (сенестопатии, гиперестезия, гипестезия); расстройства восприятия (галлюцинации: зрительные, экстракампинные, слуховые, вкусовые, обонятельные, тактильные, висцеральные, гипнагогические и комплексные; псевдогаллюцинации); психосенсорные расстройства (дереализация, деперсонализация, изменение скорости течения событий во времени); аффективные нарушения (гипер- и гипотимия, эйфория, экзатические состояния, дисфория, паратимии, апатия; неадекватность, диссоциация и полюсность аффекта; страхи, аффективное исключительное состояние, аффективная неустойчивость и др.); расстройства памяти или дисмнезия (амнезия антероградная, ретроградная, антероретроградная и фиксационная; парамнезии); нарушение внимания (расстройства концентрации внимания, «застываемость» внимания, суженное внимание); расстройства интеллекта (от темповой задержки психомоторного развития до деменции); нарушения моторики (гипер- и гипокинезия); речевые расстройства (афазия моторная, сенсорная или амнестическая; дизартрия, олигофазия, брадифазия, речевой автоматизм и т.д.); так называемые «расстройства побуждений» (мотивации): гипер- и гипобулия; расстройства влечения (анорексия, булимия, навязчивости); нарушения сна или диссомнии (гиперсомния, гипосомния); психопатоподобные расстройства (характерологическое нарушение эмоционально-волевых функций и поведения); различные формы дезориентации (во времени, окружении и собственной личности) [1, 3, 8, 9–12].

Практически все описанные выше нарушения могут приводить или сопровождаться теми или иными нарушениями сознания. Поэтому в «эпилептопсихиатрии» А. И. Болдаревым (2000) в первую очередь рассматриваются синдромы изменения сознания: синдром повышения ясности сознания и синдромы снижения ясности сознания (парциальные и генерализованные) [12].

Синдром повышения ясности сознания (или синдром сверхбодрствования). Встречается при эпилепсии довольно часто, хотя остается малоизученным. Содержание синдрома повышения ясности сознания определяют следующим образом: ясность, живость и отчетливость восприятия; быстрая ориентация в окружающем, мгновенность и яркость воспоминаний, легкость разрешения возникшей ситуации, быстрое течение мыслительных процессов, чуткая откликаемость на все происходящее. Считается, что наиболее отчетливо синдром повышения ясности сознания проявляется при гипертимии, а также при гипоманиакальном и экстагическом состояниях [1, 12].

Синдромы снижения ясности сознания парциальные. При эпилепсии являются переходными состояниями между сохранным и глубоко нарушенным сознанием пациента. Они могут возникать в пред-, меж- или постприступном периодах и довольно многообразны (снижение восприимчивости внешних стимулов и раздражителей, нарушения их ассоциативной переработки, заторможенность различной степени выраженности, транзиторное снижение интеллекта, замедленность реакций и психических процессов, снижение коммунируемости, приглушение эмоций, сужение объема внимания, нарушение воспоминаний, а также частичное расстройство ориентации во времени, окружения и собственной личности и т. д.). К «особым состояниям сознания» А. И. Болдарев (2000) относит психосенсорные расстройства и изменения восприятия во времени (включая феномены *déjà vu* и *jamais vu*). При эпилепсии сноподобные состояния (*dreamy states*) являются нередким вариантом парциального расстройства сознания (по типу *jamais vu* или *déjà vu*); их продолжительность варьирует от нескольких секунд или минут до нескольких часов/суток. Сноподобные состояния характерны для височ-

ной эпилепсии. Эпилептические трансы — немотивированное и необоснованное перемещение пациента из одного места в другое, происходящее на фоне частичного расстройства сознания и внешне упорядоченного поведения, а также последующей неполной амнезии. Трансы различной продолжительности (от нескольких часов до нескольких недель) могут провоцироваться эмоциональным стрессом и/или острой соматической патологией (ОРЗ и т. д.) [1, 12].

Синдромы снижения ясности сознания генерализованные сравнительно многочисленны. К ним принято относить следующие психопатологические феномены: оглушенность (затруднение и замедление образования/воспроизведения ассоциаций); делирий (расстройство сознания, насыщенное зрительными и/или слуховыми галлюцинациями с последующей неполной амнезией); онейроид (сновидное состояние, при котором грезоподобные события происходят в субъективном нереальном пространстве, но воспринимаются как реальные); просоночные состояния (изменение сознания и неполная ориентация в происходящем или отсутствие ориентации и бодрствования после пробуждения); сомнамбулизм (хождение в ночное время в состоянии неполного сна); простые психомоторные припадки (кратковременные — по несколько секунд, одиночные автоматические действия с выключением сознания) и сложные психомоторные припадки (более продолжительные — до 1 минуты и более, приступы автоматизма с выключением сознания, напоминающие кратковременные сумеречные состояния); сумеречные состояния сознания (полная дезориентация пациента, аффективная напряженность, галлюцинации, бредовая интерпретация происходящего, возбуждение, неадекватное и немотивированное поведение); аментивные состояния (глубокое нарушение ориентации в окружающем и собственной личности в сочетании с неспособностью к образованию и воспроизведению ассоциаций; после выхода больного из аментивного состояния отмечается полная амнезия); сопорозное состояние (глубокое нарушение сознания, из которого пациента можно вывести на непродолжительное время резким раздражением — кратковременное частичное прояснение сознания; при выходе

из сопорозного состояния отмечается антероградная амнезия); кома (глубокое бессознательное состояние с отсутствием реакции на внешние раздражители — зрачковый и корнеальный рефлексы не определяются; после выхода из коматозного состояния имеет место антероградная амнезия); ундулирующее расстройство сознания (переменяющиеся колебания сознания — от ясного до полного его выключения) [1, 12].

Другие психические расстройства при эпилепсии, встречающиеся в детском возрасте, представлены следующими нарушениями: синдром дереализации (нарушения пространственного восприятия во время приступов); синдромы нарушения восприятия во времени (*déjà vu*, *jamais vu*, *déjà entendu* (уже слышанное)); синдром сочетания психосенсорных расстройств с частичным изменением сознания, нарушением восприятия во времени и экстагическим состоянием (психосенсорные расстройства — деперсонализационные и дереализационные, включая нарушения схемы тела, экстагическое состояние, нереальность времени и т. д.); синдром психосенсорных расстройств и онейроидного состояния (комплексный синдром грубой дереализации, деперсонализации и онейроида); синдром неопределенности субъективных переживаний (невозможность конкретизировать собственные субъективные ощущения и переживания, иногда со слуховыми или зрительными галлюцинациями); синдром диссоциации между объективными и субъективными переживаниями (отрицание пациентом наличия многоформных или abortивных эпилептических приступов, отмечающихся как ночью, так и в дневное время); комплексные синдромы (сложные приступы с сочетанием различных ощущений, висцеро-вегетативных проявлений, аффективных нарушений и других симптомов); бредовые синдромы (паранойальный, параноидный или парафренный); кататоническое субступорозное состояние (неполная обездвиженность при затяжных и хронических эпилептических психозах, нередко сочетающаяся с частичным или полным мутизмом, мышечным гипертонусом и явлениями негативизма); кататонические синдромы (кататоническое возбуждение — импульсивность, манерность, неестественность, двигательное возбуждение, или ступор — мутизм,

каталепсия, эхолалия, эхопраксия, стереотипия, гримасничанье, импульсивные акты); синдром Кандинского—Клерамбо или синдром психического автоматизма (псевдогаллюцинации, психические автоматизмы, бред преследования и воздействия, чувство овладения и открытости; возможны 3 варианта психического автоматизма: ассоциативный, кинестетический и сенестопатический); синдром психической расторможенности или гиперкинетический синдром (общая расторможенность с быстро сменяющимися движениями, неусидчивость, невозможность концентрации внимания, повышенная отвлекаемость, непоследовательность в действиях, нарушения логического построения, непослушание) [1, 8, 12].

Когнитивные нарушения при эпилепсии

Нарушения когнитивных функций встречаются при парциальных и генерализованных формах эпилепсии. Характер когнитивного «эпилептического» дефицита может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим, хроническим и деградирующим (приводящим к развитию деменции) [1, 12].

Т. Deonna и Е. Roulet-Perez (2005) выделяют 5 групп основных факторов, потенциально объясняющих когнитивные (и поведенческие) проблемы у детей при эпилепсии: 1) патология головного мозга (врожденная или приобретенная); 2) эпилептогенное повреждение; 3) эпилепсия как основа электрофизиологической дисфункции; 4) влияние лекарственных препаратов; 5) воздействие психологических факторов [13].

Структура интеллекта у больных с эпилепсией характеризуется нарушением восприятия, снижением концентрации внимания, объема кратковременной и оперативной памяти, моторной активности, зрительно-моторной координации, конструктивного и эвристического мышления, скорости формирования навыков и т. д., что обуславливает у пациентов трудности в социальной интеграции и образовании, снижая качество жизни. Негативное влияние на когнитивные функции раннего дебюта эпилепсии, рефрактерности к проводимой терапии, токсического уровня антиэпилептических препаратов в крови продемонстрировано многими исследователями [1, 12, 14, 15].

Симптоматические эпилепсии вследствие органического повреждения ЦНС также являются серьезным фактором риска по нарушениям когнитивных функций. Нарушения высших психических функций при эпилепсии зависят от локализации очага эпилептической активности и/или структурного повреждения мозга. При левостороннем повреждении у детей с лобной эпилепсией отмечается дефицит решительности, вербальной долговременной памяти, затруднения в зрительно-пространственном анализе. Частые приступы у них влияют на уровень внимания и способность к торможению импульсивных ответов; пациенты с дебютом эпилепсии в возрасте до 6 лет не способны к построению поведенческой стратегии [1, 12, 14].

При генерализованной эпилепсии эпилептиформные изменения на ЭЭГ вызывают транзиторные нарушения когнитивных функций (удлинение времени реакции и др.) [1, 12].

Грубые нарушения когнитивных функций свойственны эпилептическим энцефалопатиям раннего детского возраста (ранняя миоклонус-энцефалопатия, синдромы Отахары, Веста, Леннокса—Гасто и др.). Комплексные парциальные приступы, правополушарная локализация эпилептогенного фокуса снижают поддержание (устойчивость) внимания, а феномен ЭЭГ-паттерна продолженной пиково-волновой активности в фазу медленно-волнового сна влияет на избирательность и распределение внимания [1, 3].

Прогрессирующая нейрональная ишемия является одной из предпосылок эпилептогенеза, как следствие хронической сосудистой недостаточности. Изменения церебральной перфузии могут служить функциональным субстратом нарушений когнитивных/психофизиологических функций [1, 12].

Большинство антиэпилептических препаратов может вызывать психотропные эффекты (тревога и нарушения настроения, косвенно нарушающие когнитивные функции) [16]. Негативными эффектами этих препаратов являются снижение внимания, ухудшение памяти и скорости психических процессов и т. д. Т. А. Ketter и соавт. (1999) высказали гипотезу о различных профилях антиэпилептического и психотропного действия (седативного, стимулирующего или смешанного) препаратов, используемых в лечении эпилепсии [17]. ■

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

Литература

1. Эпилепсия в нейропедиатрии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2011. 440 с.
2. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P. et al., eds.). 4 th ed. (with video). Montrouge (France). John Libbey Eurotext. 2005. 604 p.
3. Encyclopedia of basic epilepsy research / Three-volume set (Schwartzkroin P., ed.). vol. 1–3. Philadelphia. Elsevier/Academic Press. 2009. 2496 p.
4. Chapman K., Rho J. M. Pediatric epilepsy case studies. From infancy and childhood through infancy. CRC Press/Taylor&Francis Group. Boca Raton—London. 2009. 294 p.
5. Berger H. An unusual manifestation of epilepsy: fever // Postgrad. Med. 1966. Vol. 40. P. 479–481.
6. Lin K. L., Wang H. S. Reverse Shapiro's syndrome: an unusual cause of fever of unknown origin // Brain Dev. 2005. Vol. 27. P. 455–457.
7. Dunder N. O., Boz A., Duman O., Aydin F. et al. Spontaneous periodic hypothermia and hyperhidrosis // Pediatr. Neurol. 2008. Vol. 39. P. 438–440.
8. Ковалев В. В. Эпилепсия. Глава XIX. В кн.: Психиатрия детского возраста: Руководство для врачей. Изд.-е 2-е, перераб. и дополн. М.: Медицина. 1995. С. 482–520.
9. Dunn D. W. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children // Epilepsy Behav. 2003. Vol. 4. P. 98–100.
10. Austin J. K., Dunn D. W. Progressive behavioral changes in children with epilepsy // Prog. Brain Res. 2002. Vol. 135. P. 419–427.
11. Болдарев А. И. Психические особенности больных эпилепсией. М.: Медицина. 2000. 384 с.
12. Балканская С. В. Когнитивные аспекты эпилепсии в детском возрасте. В кн.: Проблемы детской неврологии / Под ред. Г. Я. Хулуца, Г. Г. Шанько. Минск: Харвест. 2006. С. 62–70.
13. Deonna T., Roulet-Perez E. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. London. Mac Keith Press. 2005. 447 p.
14. Sanchez-Carpintero R., Neville B. G. Attentional ability in children with epilepsy // Epilepsia. 2003. Vol. 44. S. 1340–1349.
15. Tromp S. C., Weber J. W., Aldenkamp A. P., Arends J. et al. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function // J. Child Neurol. 2003. Vol. 18. P. 407–412.
16. Aldenkamp A. P. Effects of antiepileptic drugs on cognition // Epilepsia. 2001. Vol. 42. Suppl. 1. S. 46–49.
17. Ketter T. A., Post R. M., Theodore W. H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // Neurology. 1999. Vol. 53. P. 53–67.

Брадикардия. Реальная опасность?

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Ткаченко, кандидат медицинских наук

С. Ф. Гюнтер

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Описаны причины развития различных форм брадикардий, особое внимание уделено синдрому слабости синусового узла (СССУ). Приведены клинические проявления синдрома слабости синусового узла, подходы к терапии, включая имплантацию электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, брадикардии, синдром слабости синусового узла, электрокардиостимуляция.

Abstract. The article deals with description of development of different forms of bradycardias with special attention paid to sick sinus syndrome (SSS). Clinical manifestations of SSS are described, therapy methods including implanting of electric cardiostimulator.

Keywords: cardiovascular diseases, arrhythmias, bradycardias, sick sinus syndrome, electric cardiostimulation.

Брадикардия — это замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС) вследствие снижения функции синусового узла. При брадикардиях страдают клетки водителя ритма первого порядка — синусового узла.

Причинами брадикардии могут являться дисбаланс при повышении активности парасимпатической вегетативной нервной системы и органические необратимые поражения сердца.

Пейсмекерные клетки синусового узла вырабатывают 60–80 импульсов в минуту. Нижней границей нормальной частоты синусового ритма принято считать 60 в минуту. Почти у 25% здоровых молодых мужчин ЧСС в покое колеблется от 50 до 60 в минуту. Снижение ЧСС до значений менее 15% служит еще одним критерием брадикардии.

Брадикардии разделяют по клинико-патогенетическому принципу.

Классификация брадикардий:

- нейрогенная (вагусная);
- эндокринная;
- токсическая;
- лекарственная;
- миогенная (органическая);
- конституционально-семейная.

Нейрогенная (вагусная) форма представлена разнообразными вариантами и сопровождается: неврозы с ваготонией, вагоинсулярные кризы, повышение внутричерепного давления, субарахноидальное кровоотечение, лабиринтит, язвенную болезнь, скользящую пищеводно-диафрагмальную грыжу, почечные, печеночные, кишечные колики, острый диффузный гломерулонефрит, острый период нижнего инфаркта миокарда (рефлекс Бецоляда–Яриша), реконвалесценцию после тяжелых инфекционных заболеваний.

Вагусная брадикардия нередко сочетается с выраженной синусовой аритмией.

Эндокринная брадикардия чаще всего связана со снижением функции щитовидной железы и коры надпочечников.

Токсическая (эндогенная или экзогенная) брадикардия сопутствует выраженным состояниям интоксикации (уремия, печеночная недостаточность). К данной группе относится брадикардия на фоне выраженной гиперкальциемии или гиперкальциемии.

Лекарственная брадикардия встречается при применении бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем), антигипертензивных средств центрального действия (клонидин, моксонидин), антиаритмических (амиодарон), сердечных гликозидов, опиатов.

Особые сложности возникают при оценке брадикардии у спортсменов. У тренированных спортсменов (бегунов, пловцов, лыжников) пульс в покое может замедляться до 30–35 в минуту. Брадикардия спортсменов отражает оптимальный уровень нейровегетативной регуляции сердца вне периода нагрузки, относительное снижение симпатического тонуса при повышении тонуса блуждающего нерва. Выявление брадикардии у людей, занимающихся спортом, требует исключения органической патологии сердца.

Конституционально-семейная брадикардия наследуется по аутосомно-доминантному типу. Отличается устойчивостью вегетативного дисбаланса с преобладанием тонуса блуждающего нерва.

Миогенная (органическая) форма брадикардии связана с кардиологическими заболеваниями, такими как гипертрофическая кардиомиопатия, первичная легочная гипертензия [1]. Брадикардия может послужить первым проявлением такого жизнеугрожающего заболевания, как синдром слабости синусового узла (СССУ, дисфункция синусового узла).

¹ Контактная информация: osma-genpract@yandex.ru

Таблица

Критерии диагностики СССУ и ВДСУ (чувствительность 50–60%, специфичность — 90%) [1]

Способ выявления отличий	ВДСУ	СССУ
Проба с физической нагрузкой	Значительное увеличение ЧСС	ЧСС возрастает менее чем на 15–20%
Атропиновая проба (1,0 мл 0,1% р-ра в/в)	ЧСС возрастает на 20–25% (> 90 в мин)	ЧСС возрастает на 8–9 в мин (< 90 в мин)
Проба с изопроterenолом (2–3 мкг/кг в/в)		
Электрофизиологическое исследование: измерение времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) после прекращения частой стимуляции левого предсердия	ВВФСУ < 1500 мс	ВВФСУ > 1600 мс
То же, но после внутривенного введения 1 мг атропина	ВВФСУ нормальное	ВФСУ > 1600 мс

В основе СССУ лежат дегенеративные изменения, развитие которых зависит от генетической предрасположенности, нейровегетативных изменений, чувствительности к различным повреждающим факторам.

В большинстве случаев синусовая брадикардия и СССУ отражают разную степень выраженности нарушений пейсмейкерной активности и являются различными стадиями единого патологического процесса. Брадикардия при СССУ может выявиться случайно или при обследовании по поводу обмороков. При отсутствии лечения заболевание прогрессирует, нарушения функции синусового узла нарастают.

СССУ — это клинико-электрокардиографический синдром, отражающий структурные повреждения синоатриального узла как водителя ритма сердца первого порядка, обеспечивающего регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям. К СССУ относятся:

- выраженная синусовая брадикардия < 40 сокращений в мин;
- минимальная ЧСС в течение суток < 40 в мин, определяемая при мониторировании ЭКГ, и ее прирост во время физической нагрузки, не превышающий 90 мин;
- брадисистолический вариант фибрилляции предсердий;
- миграция предсердного водителя ритма;
- остановка синусового узла и замена его другими эктопическими ритмами;
- синоаурикулярная блокада;
- паузы > 2,5 с, возникающие вследствие остановки синусового узла, синоаурикулярной блокады либо редких замещающих ритмов;
- синдром тахи-бради (чередование периодов тахикардии и брадикардии);
- медленное и нестойкое восстановление функции синусового узла после экстрасистол, пароксизмов тахикардии и фибрилляции, а также в момент прекращения стимуляции при электрофизиологическом исследовании сердца > 1600 мс;
- неадекватное урежение ритма при использовании небольших доз β-блокаторов. Сохранение брадикардии при введении атропина и проведении пробы с физической нагрузкой.

СССУ подразделяют на первичный или вторичный.

К первичному СССУ относится дисфункция, вызванная органическими поражениями синоаурикулярной зоны при: ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, пороках сердца, миокардитах, гипотиреозе, дистрофии костно-мышечного аппарата, амилоидозе, саркоидозе и др.

Вторичный СССУ возникает при воздействии на синусный узел внешних факторов: гиперкалиемии, гиперкальциемии, лечения β-блокаторами, амиодароном, верапамилом, дигоксином и др.

Среди причин развития брадикардии выделяют вегетативную дисфункцию синусового узла (ВДСУ), наблюдающуюся при гиперактивации блуждающего нерва [2]. Критерии диагностики СССУ и ВДСУ представлены в табл.

Клиническая манифестация СССУ может быть различной. На ранних стадиях течение заболевания может быть бессимптомным даже при наличии пауз более 4 с.

Пациенты с маловыраженной симптоматикой могут жаловаться на чувство усталости, раздражительность, эмоциональную лабильность и забывчивость. По мере прогрессирования заболевания и дальнейшего нарушения кровообращения церебральная симптоматика становится более выраженной (появление или усиление головокружений, мгновенные провалы в памяти, парезы, «проглатывание» слов, бессонница, снижение памяти).

При прогрессировании заболевания отмечают симптомы, связанные с брадикардией. К наиболее частым жалобам относят ощущение головокружения, резкой слабости, вплоть до обморочных состояний (синдром Морганьи–Адамса–Стокса). Обмороки кардиальной природы характеризуются отсутствием ауры, судорог.

По особенностям клинического проявления выделяют следующие формы СССУ:

1. Латентная форма — отсутствие клинических и ЭКГ-проявлений.

Дисфункция синусового узла определяется при электрофизиологическом исследовании. Ограничений трудоспособности нет. Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) не показана.

2. Компенсированная форма: слабо выраженные клинические проявления, жалобы на головокружение и слабость, есть изменения на ЭКГ:

а) брадисистолический вариант, имплантация ЭКС не показана;

б) бради/тахисистолический вариант, имплантация ЭКС показана в случаях декомпенсации СССУ под влиянием противоаритмической терапии.

3. Декомпенсированная форма:

а) брадисистолический вариант — определяется стойко выраженная синусовая брадикардия, проявляющаяся нарушением церебрального кровотока (головокружением, обморочными состояниями, преходящими парезами), сердечной недостаточностью. Значительное ограничение трудоспособности. Показаниями к имплантации служат асистолия и ВВФСУ более 3000 мс;

б) бради/тахисистолический вариант — к симптомам брадисистолического варианта декомпенсированной формы добавляются пароксизмальные тахикардии (суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий). Пациенты полностью нетрудоспособны. Показания к имплантации ЭКС те же [3, 4].

В начале терапии СССУ отменяют все препараты, которые могут действовать на функцию синусового узла. В дальнейшем возможно применение метаболической терапии с недоказанной эффективностью, назначаемой длительно в течение 3–6 мес непрерывными последовательными курсами:

- антиоксидантного и кардиопротекторного действия (Мексидол, коэнзим Q_{10} и др.);
- улучшающие энергетический обмен в миокарде (креатинфосфат, Актотегин, Милдронат, L-Карнитин, триметазидин и др.);
- ноотропного действия (пирацетам, гамма-аминомасляная кислота, гопантеновая кислота, пиритинол и др.);
- витаминные комплексы.

При прогрессировании нарушений синусового узла может потребоваться установка ЭКС, улучшающего качество жизни, но не увеличивающего ее продолжительность, которая определяется характером и выраженностью сопутствующего органического заболевания сердца [5].

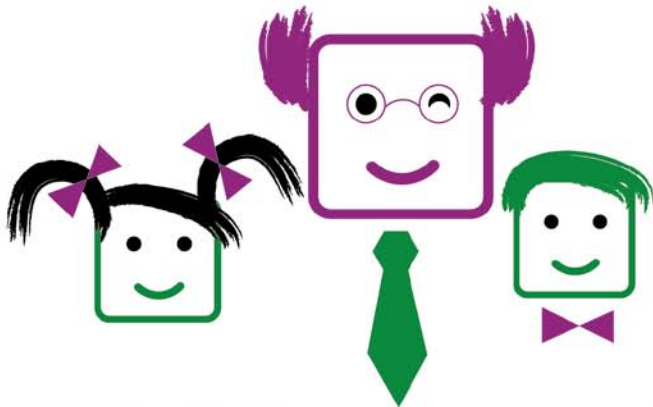
Абсолютные показания к имплантации электрокардиостимулятора:

- приступы Морганьи–Адамса–Стокса в анамнезе (хотя бы однократно);
- выраженная брадикардия (менее 40 в мин и/или паузы более 3 с);
- ВВФСУ более 3500 мс, скорректированное ВВФСУ — более 2300 мс;
- наличие обусловленных брадикардией головокружений, пресинкопальных состояний, коронарной недостаточности, сердечной недостаточности, высокая систолическая артериальная гипертензия, независимо от ЧСС;
- СССУ с нарушениями ритма, требующими назначения антиаритмических препаратов.

Синусовый узел является сложно организованной многофункциональной системой. Синусовая брадикардия может служить первым симптомом прогрессирующего дегенеративного процесса в сердечной мышце. Своевременное обследование позволяет выявлять пациентов из группы риска по развитию прогрессирующих нарушений функции синусового узла для своевременной установки ЭКС. ■

Литература

1. Струтынский А. В. Тахикардии и брадикардии: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 288 с.
2. Ардашев А. В., Джанджгава А. О., Желяков Е. Г., Кузнецов Ю. В., Волошко С. В. Клиническая эффективность постоянной электрокардиостимуляции у пациентов с брадисистолическими формами нарушений ритма сердца и проводимости // Кардиология. 2008. № 1. С. 51–56.
3. Сайфутдинов Р. Г., Пак Э. В., Гарипова А. Ф., Гилязова А. Р., Габитов С. З., Рубанова Э. Ф., Насыбуллина Р. С. Синдром слабости синусового узла в практике кардиолога // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, вып. 2. С. 55–63.
4. Джанашия П. Х., Шевченко Н. М., Джанашия Н. Д. Синдром слабости синусового узла // Сердце. 2009. Т. 1, № 2. С. 97–99.
5. Бокерия Л. А., Ревизишвили А. Ш., Голицын С. П., Егоров Д. Ф., Сулимов В. А. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. ГЭОТАР-Медиа, 2013. 596 с.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы: краткий словарь-справочник. Под редакцией профессора А. Н. Савельева.

Детская дерматология. Д. П. Кроулик, А. Дж. Манн. Перевод с английского под редакцией Н. Г. Короткого.

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 30 ноября 2014 г.

16+

Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Дрокина

И. В. Друк, кандидат медицинских наук

М. В. Вершинина, кандидат медицинских наук

Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук

И. В. Колменкова

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены возможности медикаментозного воздействия на систему соединительной ткани с позиций влияния различных медикаментозных препаратов, макро-, микроэлементов, витаминов и биостимуляторов на обменные процессы в соединительной ткани с целью укрепления компонентов соединительной ткани.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, наследственные нарушения, метаболическая терапия, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, микроэлементы, магний, цинк, медь, бета-блокаторы.

Abstract. Possibilities of drug effect on connecting tissue system accounting for different preparation', macronutrients', trace elements', vitamins' and biostimulant's effects on metabolic process in connecting tissue to fixation of components of connecting tissue has been analyzed.

Keywords: undifferentiated connecting tissues dysplasia, inherited disorder, metabolic therapy, marfan's syndrome, Ehlers–Danlos' syndrome, trace elements, magnesium, zinc, copper, beta blocker.

Проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на сегодняшний день знакомы почти каждому врачу: терапевту, педиатру, кардиологу, неврологу, гинекологу и многим другим специалистам. Практически на всех научных форумах, какой бы направленности они ни были, есть секции, посвященные данной проблеме. Однако не стихают дискуссии не только по вопросам классификации и диагностики, но и лечению пациентов с соединительнотканной дисплазией. Несмотря на выход новых национальных рекомендаций в 2012 году по лечению и ведению данной категории пациентов, имеется печальная статистика о применении их в реальной клинической практике [1]. Согласно данным Омского центра «Дисплазии

соединительной ткани» в 23,4% случаев пациентам диагностируется диагноз ДСТ и не проводится лечение, в 66,3% случаев лечащий врач назначает только препараты магния, в 10,3% лечащий врач проводит полное комплексное лечение пациента с ДСТ. Все эти данные получены на первичных приемах из амбулаторных карт пациентов, направленных на консультацию для верификации диагноза и диспансерного наблюдения в Омском центре «Дисплазии соединительной ткани».

Согласно определению, разработанному Омской школой во главе с профессором В.М.Яковлевым: «Дисплазия соединительной ткани — это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также

фармакокинетики и фармакодинамики лекарств» [2].

Однако генная терапия наследственных заболеваний человека пока остается проблемной. Результаты этой этиотропной терапии остаются весьма скромными. В основном в литературе указывается на пробные методики лечения болезней с установленными и конкретным генным дефектом (наследственные заболевания или дифференцированные формы ДСТ). Стратегия лечения пациентов с генетически детерминированной патологией (недифференцированная ДСТ) при большом разнообразии генетического дефекта сводится к коррекции метаболизма соединительной ткани, лежащего в основе патогенеза данного состояния. При этом не ставятся задачи повышения синтеза коллагена или предупреждение деградации белков, так как стратегия лечения должна строиться на выравнивании двух этих процессов.

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

Медикаментозная коррекция не решает проблемы комплексного многоуровневого воздействия на систему соединительной ткани и поэтому не может быть признана единственно возможной. Однако применение медикаментозного воздействия на систему соединительной ткани предпринято с позиций влияния различных медикаментозных препаратов, макро-, микроэлементов, витаминов, биостимуляторов на обменные процессы в соединительной ткани, направленных на укрепление компонентов соединительной ткани, и может применяться как фундамент в программах лечения.

Согласно литературным данным у подавляющего большинства пациентов с ДСТ имеет место снижение уровня большинства макро- и микроколлагеноспецифических биоэлементов. Наиболее часто встречается дефицит кремния (100%), селена (95,6%), калия (83,5%); кальция (64,1%); меди (58,7%); марганца (53,8%), магния (47,8%). Все они принимают активное участие в минерализации костной ткани, синтезе и созревании коллагена [3]. В связи с этим показаны продукты, обогащенные веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани: витаминами С, Е, В₆, D, Р (флавоноиды), макро- и микроэлементами (магний, медь, марганец, цинк, кальций, калий, селен) [4, 5].

Витамин С

Свежие овощи, фрукты, черноплодная рябина, черная смородина, шиповник, сладкий красный перец, горох, клубника, капуста (кочанная, брюссельская, брокколи), хвоя, мандарины, апельсины, грейпфрут, помидоры, зелень петрушки, укропа и пр.

Витамин Р

Листья чая, листья руты пахучей, цитрусовые, плоды шиповника, рябины черноплодной, цветки гречихи, софоры, трава горца птичьего, листья подорожника большого, трава володушки многожилчатой, астрагала шерстистоцветкового, листья боярышника кроваво-красного, каштана обыкновенного, дуба, плоды черники обыкновенной, калины обыкновенной, земляники лесной, малины обыкновенной.

Витамин В₆

Хлеб из муки грубого помола, зерна злаков, бобовые, гречневая и овсяная

крупы, бананы, капуста, картофель, мясо, печень, почки, домашняя птица, молоко, творог, сыр, рыба, дрожжи.

Витамин D

Печень тунца, трески, палтуса, кита, сельдь, лосось, сардины, цельное молоко, желтки яйца.

Витамин Е

Зародыши злаковых культур, зеленые органы овощей, кукурузное, оливковое, виноградное, льняное, подсолнечное и другие растительные масла, многие овощи и фрукты, печень, мясо, рыба, сливочное масло, молоко; плоды облепихи крушевидной, рябины черноплодной, смородины черной, ежевики сизой, масло плодов ореха грецкого.

Магний

Палтус, семена тыквы, ячмень, гречка, йогурт, бобовые, шпинат, свежая зелень, нерафинированные крупы.

Медь

Печень, почки, мозги, морепродукты, гречневая крупа, миндаль, репа, авокадо, шпинат, перец сладкий красный, пшеничные зародыши, пшеничные отруби, пшенная, ячневая крупа, морковь, огурцы, томаты, редис, свекла, капуста, бобовые, земляника лесная, смородина черная, шоколад, какао, кофе, цитрусовые, крыжовник, грибы, яблоки.

Марганец

Пророшенная пшеница, орехи фундук, мука пшеничная, хлеб из муки цельного помола, какао-бобы, миндаль, хлеб ржаной, крупа гречневая, фасоль.

Кальций

Молоко пастеризованное, сметана, кефир, творог, йогурт, молоко сгущенное, сыр, брынза, плавленый сыр, рыба, петрушка, кунжут, миндаль, фасоль, абрикосы сушеные.

Цинк

Маковое семя, семена подсолнуха, семя льна, соевая мука, соя, бразильский орех, чечевица сухая, арахис, грецкий орех, миндаль, орех кешью, лесной орех, белый гриб, хрен, фисташки, крапива.

Селен

Морская и каменная соль, почки (свинные, говяжьи и телячьи), печень, сердце, яйца, морская рыба, крабы,

омары, лангусты, креветки, пшеничные отруби, проросшие зерна пшеницы, зерна кукурузы, помидоры, пивные дрожжи, грибы, чеснок, черный хлеб, другие продукты из муки грубого помола.

Однако назначением диетотерапии скомпенсировать дефицит микроэлементов сложно, кроме этого из всего списка микроэлементов есть наиболее значимые для стабилизации и укрепления структуры соединительной ткани. Безусловно, основой терапии пациентов с ДСТ является назначение препаратов, содержащих магний, т. к. для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани. При дефиците магния — а это весьма частое явление у лиц с ДСТ — белковый синтез соединительной ткани замедляется, активность матричных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточный матрикс прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется [6].

На основе собственных многолетних клинических наблюдений был сделан вывод о безопасности и эффективности препаратов магния (Магнерот и Магне В₆) в плане уменьшения вегетативной дисрегуляции и клинических проявлений ДСТ (нормализация частоты сердечных сокращений, артериального давления, снижение эпизодов нарушения ритма и т. д.), было установлено позитивное влияние на физическую работоспособность и целесообразность их применения на подготовительном этапе перед занятиями лечебной физкультурой, особенно у пациентов с ДСТ, имеющих изначально низкую толерантность к физическим нагрузкам [7, 8].

Опираясь на литературные и собственные данные о благоприятном влиянии магния на укрепление соединительной ткани, пациентам с ДСТ в качестве первого курса терапии рекомендовано назначение одного из вариантов препаратов (Магнерот или Магне В₆), содержащих магний, продолжительностью курса не менее 4–6 нед.

Но не только магний имеет ключевое значение для поддержания метаболизма соединительной ткани, ионы меди являются интегральной частью активного центра лизилоксидазы — фер-

мента, обеспечивающего химическую модификацию коллагена и эластина соединительной ткани.

Дефицит меди приводит к нарушению коллагена и эластина, что способствует формированию аномалий развития сердечно-сосудистой системы и скелета. Нарушение метаболизма при недостаточности меди приводит к различным патологическим синдромам, нередко имеющим генетическую природу (синдром Марфана, синдром Элерса—Данло и др.). У лиц с недифференцированной ДСТ дефицит меди часто проявляется сопровождающейся повышенной растяжимостью кожи, гиперэластозом, гипермобильностью суставов.

С целью стабилизации коллагена и эластина пациентам с ДСТ необходимо назначать 1% раствор сульфата меди — 10 капель на прием 3 раза в день продолжительностью до 4 недель.

Цинк необходим для функционирования многих металлоферментов, регулирующих ремоделирование коллагена в соединительной и костной тканях. Цинк активирует ферменты (матриксные металлопротеиназы), которые способствуют образованию фагоцитов и усиливают активность макрофагов, вследствие чего фибробласты поступают в пораженную область, восполняя дефицит гиалуроновой кислоты, которая относится к гликозамингликанам, формирующим аморфное вещество соединительной ткани. Таким образом, назначение препаратов цинка при лечении пациентов с ДСТ не менее важно, как и препаратов, содержащих магний и медь.

Положительное влияние на синтез коллагена и образование поперечных сшивок в его макромолекуле оказывает и аскорбиновая кислота, при ведении пациентов с ДСТ при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза по мочекаменной патологии возможно назначение аскорбиновой кислоты в виде коктейлей с молоком, йогуртом; доза — не более 1 г в день в зависимости от возраста.

Назначение микроэлементов это основа медикаментозной терапии в лечении пациентов с ДСТ с целью стимуляции коллагенообразования. Для достижения успеха в лечении пациентов с ДСТ целесообразно проводить комплексную метаболическую терапию [5]:

1) коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитина сульфат);

2) стабилизация минерального обмена (витамин D₂ и его активные формы, препараты кальция);

3) коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин);

4) улучшение биоэнергетического состояния организма (Мексикор, Милдронат, Лецитин, Лимонтар).

За назначением данных групп препаратов и схем лечения стоит большое количество клинических исследований с достоверными положительными результатами, позволяющими улучшить качество жизни пациентов с ДСТ и остановить прогрессирование течения данного состояния. В этой связи мы рекомендуем коллегам не ограничиваться только назначением препаратов магния, а проводить курсами метаболическую терапию 1–2 раза в год, в зависимости от состояния больного; продолжительность курса — до 4 месяцев. Примером терапии может послужить схема лечения, применяемая в Омском центре «Дисплазии соединительной ткани»:

1-й курс

Препарат Магне В₆ в ампулах: взрослым рекомендуется принимать 3–4 ампулы в сутки. Детям старше 1 года (масса тела более 10 кг) суточная доза составляет 10–30 мг/кг и равняется 1–4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2–3 раза в день во время еды. В таблетках: взрослым рекомендуется принимать по 6–8 табл./сут; детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) — 4–6 табл./сут.

Магне В₆ форте взрослым назначают 3–4 табл./сут, разделенные на 2–3 приема. Детям в возрасте старше 6 лет (с массой тела около 20 кг) назначают в дозе 10–30 мг/кг/сут (0,4–1,2 ммоль/кг/сут), т. е. 2–4 таб./сут, разделенные на 2–3 приема.

Магнерот назначают по 2 табл. 3 раза в день в течение 7 дней, затем — по 1 табл. 2–3 раза в сутки ежедневно. Продолжительность курса — не менее 4–6 нед. При необходимости Магнерот можно применять длительное время. При ночных судорогах икроножных мышц рекомендуется принимать по 2–3 табл. вечером.

Аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) — до 0,6 г в день — 4 недели.

Милдронат — взрослым 5 мл раствора внутривенно на аутокрови № 10, далее по 250 мг 2 раза в день — 4–6 недель.

2-й курс

Цинкит — по 1 таблетке 2 раза в день — 1,5 месяца.

Мексикор — 100 мг 2% раствора внутривенно № 10, затем по 1 капсуле 3 раза в день — 3 месяца.

3-й курс

Сульфат меди — 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в день — 4 недели.

Кальций Сандоз Форте — 500 мг в сутки 1–2 месяца, или Кальцецин Адванс — 1 таблетка 2 раза в сутки до 4 месяцев (индивидуально).

На фоне указанных курсов рекомендуется применение лимфотропных трав (корень шиповника, трава манжетки, кровохлебки) в виде отваров — 2–3 раза в день — с заменой состава сбора каждые 2 недели.

Главное помнить, что ведущим компонентом терапии должны быть немедикаментозные воздействия, направленные на улучшения гемодинамики (лечебная физкультура, дозированные нагрузки, аэробный режим). Однако нередко существенным фактором, ограничивающим достижение целевого уровня физических нагрузок у пациентов с ДСТ, оказывается плохая субъективная переносимость тренировок (обилие астенических, вегетативных жалоб, эпизоды гипотонии), что снижает приверженность пациентов к этому виду реабилитационных мероприятий. Так, по нашим наблюдениям до 63% пациентов имеют низкую толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрии, большинство из этих пациентов отказываются от продолжения курса лечебной физкультуры [9]. В основе низкой толерантности к физической нагрузке этиологическим фактором выступает гипокинетический тип гемодинамики у пациентов с ДСТ. А. Темниковой предложена методика патогенетической коррекции гипокинетического типа гемодинамики с помощью вентонического препарата — диосмина (Детралекс 500 мг), нормализующего структуру венозного притока у лиц с низкой толерантностью к физическим нагрузкам. После приема препарата по 2 таблетки в два приема в течение 4 недель у 100% пациентов отмечалось улучшение самочувствия, снижение утомляемости, увеличение

работоспособности, в 62% случаях — уменьшение проявлений вегетативной дисфункции (синусовой тахикардии и дыхательной аритмии) с отчетливой тенденцией к увеличению ударного и минутного объемов правого и левого желудочков [10].

В связи с этим представляется единственно верным применение в комплексе с лечебной физкультурой препаратов метаболического действия для качественного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани. Не стоит забывать, что помимо базисной метаболической терапии, приведенной в данной статье, необходимо подходить индивидуально к каждому пациенту и, учитывая синдромное течение недифференцированной ДСТ, проводить активное лечение и профилактику ведущего синдрома на фоне базисной терапии.

Наибольшего внимания заслуживают аритмический и сосудистый синдром, в связи с повышенным риском внезапной смерти у данных пациентов. Согласно литературным данным β-адреноблокаторы предотвращают риск внезапной смерти у пациентов с ДСТ, способствуя устранению тахикардии, кроме того, данная группа препаратов имеет положительное влияние на диаметр аорты, особенно это выражено при диаметре аорты более 4 см. Патогенетически это происходит за счет уменьшения выброса в аорту и соответственно снижения нагрузки на стенки восходящего отдела, тем самым корригируя сопутствующую гемодинамическую артериальную гипертензию [11]. Применение β-адреноблокаторов нередко приводит к ухудшению самочувствия, так как большинство пациентов с ДСТ имеют нормальное или пониженное артериальное давление. Пациенты жалуются на усиление головокружения, слабость, снижение работоспособности, что приводит к отказу от лечения как самим пациентом, так и лечащим врачом. По нашим данным подбор β-адреноблокаторов из-за системной гипотонии следует подбирать методом титрования как при сердечной недостаточности. Согласно полученным нами данным при назначении β-адреноблокаторов (биспролол) в начальной дозе 1,25 мг/сут с дальнейшим увеличением дозы до 2,5 мг/сут через 2 недели и дальнейшей титрации до достижения уровня частоты сердечных сокращений 59–69 ударов в минуту,

отмечалось улучшение самочувствия и насосной функции сердца, снижение активации симпатического отдела нервной системы и тревожности [12]. Возможно также применение и других β-адреноблокаторов, таких как пропранолол в дозе от 40 до 200 мг в сутки или длительно действующих β-адреноблокаторов, например, атенолола в дозе от 25 до 150 мг/сутки или метопролола 50–200 мг в сутки.

Аневризма и дилатация грудной аорты являлись основной причиной ранней смерти пациентов с синдромом Марфана до 1970 г. За последние 30 лет продолжительность жизни пациентов с синдромом Марфана увеличилась прежде всего за счет своевременной диагностики жизнеугрожающих состояний и совершенствования тактики ведения пациентов в целом. Тем не менее, следует обратить внимание, что в значительном числе случаев наличие аневризмы аорты констатируется впервые только при секционном исследовании: в 95% случаев первым симптомом оказывается смерть, в то время как симптомы-предвестники разрыва или диссекции аневризмы аорты регистрируются только в 5% случаев. Если при синдроме Марфана существует статистика о распространенности дилатации и аневризме грудной аорты, то точная частота формирования данных изменений грудной аорты при недифференцированной форме ДСТ не известна. Накапливаются данные о большем в сравнении с общей популяцией диаметре аорты у пациентов с деформациями грудной клетки, а также у пациентов с пролапсом митрального клапана без признаков синдромной формы ДСТ. В последние годы появились работы, демонстрирующие перспективы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II при расширении аорты у пациентов с синдромом Марфана [13, 14]. Таким образом, на сегодняшний день у врачей имеется достаточный арсенал средств для борьбы с прогрессированием ДСТ и предотвращения развития осложнений. ■

Литература

1. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.

2. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: Изд-во ОГМА, 1994. 217 с.
3. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2010. № 4. С. 28–31.
4. Нечаева Г. И., Конев В. П., Друк И. В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей. Под ред. акад. А. И. Мартынова. М.: РГ ПРЕ100, 2011. 52 с.
5. Мартынов А. И., Яковлев В. М., Нечаева Г. И. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации для врачей. Омск, 2013. 133 с.
6. Громова О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: РСЦ Институт микроэлементов, Юнеско, 2006. 176 с.
7. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Друк И. В., Тихонова О. В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Лечащий Врач. 2008. № 6. С. 2–7.
8. Нечаева Г. И. и др. Комплексная реабилитация больных с дисплазией соединительной ткани в условиях многопрофильного клинического учреждения. Омск, 2001. С. 39–44.
9. Дубилей Г. С., Борисенко И. А., Гусев Д. А., Мазурова Л. Э. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани / Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума, Омск, 1 ноября 2002. С. 160–162.
10. Темникова Е. А. Медикаментозная коррекция нарушений гемодинамики при дисплазиях соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2001. 18 с.
11. Shores J., Berger K. R., Murphy E. A., Pyerit R. E. Progression of aortic root dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome // N Engl J Med. 1994; 330: 1384–1385.
12. Нечаева Г. И., Дрокина О. В. Возможности применения бисогама для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани // Кардиология. 2014. № 5. С. 14–18.
13. Ahimastos A. A. et al. Effect of Perindopril on Large Artery Stiffness and Aortic Root Diameter in Patients With Marfan Syndrome // JAMA. 2007. № 298 (13). P. 1539–1547.
14. Groenink M., den Hartog A. W., Franken R. et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial // Eur. Heart. J. 2013. Vol. 34. P. 3491–3500.

Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА

В. И. Симаненков, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Захарова¹, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Тихонов

Т. С. Филь

И. В. Савилова

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Изложены результаты исследования эффективности и безопасности ингибиторов протонной помпы: немедленного (омепразол) и отсроченного (рабепразол, пантопрозол) высвобождения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, ингибиторы протонной помпы, антациды, омепразол, натрия гидрокарбонат.

Abstract. In the article the results of study of efficacy and safety of proton pump inhibitors: immediate (omeprazole) and delayed (rabeprazole, pantoprazole) release in patients with gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, heartburn, proton pump inhibitors, antacids, omeprazole, sodium hydrogen.

В настоящее время основными препаратами, назначаемыми пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в России, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антациды [1]. Антацидные лекарственные средства (ЛС), нейтрализуя соляную кислоту в полости желудка, максимально быстро купируют изжогу, однако не способны длительно контролировать кислотопродукцию и течение ГЭРБ. ИПП, напротив, медленнее развивают эффект в отношении изжоги, но при длительном применении обеспечивают клинико-эндоскопическую ремиссию [2]. Все ИПП являются слабыми основаниями, практически полностью разрушающимися в кислой среде желудка. С точки зрения принципиальных фармакокинетических различий, ИПП делятся на препараты с замедленным (омепразол, лансопразол, пантопрозол, рабепразол, эзомепразол) и ускоренным (немедленным) высвобождением (омепразол + натрия гидрокарбонат) [3]. Все ИПП замедленного высвобождения защищены от разрушения соляной кислотой кислотоустойчивой кишечнорастворимой оболочкой (технология MUPS (Multiple Unit Pellet System), пеллеты, pH-зависимое растворение в щелочной среде). Всасывание осуществляется в тонкой кишке, где происходит их высвобождение и поступление в поральную систему, а затем и в системный кровоток. Среднее время достижения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме для 20 мг омепразола, пантопразола и рабепразола составляет 0,5–1 час, 2–2,5 часа и 3,5 часа соответственно [4].

На российском рынке представлен единственный ИПП немедленного высвобождения — Оmez[®] Инста. Основным действующим веществом Оmez[®] Инста является непокрытый омепразол 20 мг в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, забуфе-

ренный антацидом — натрием гидрокарбонатом в дозе 1680 мг [4]. Натрия гидрокарбонат — традиционное кислотонейтрализующее средство, часто используемое в быту для борьбы с изжогой. Высокая эффективность данного вещества определяется мгновенной реакцией нейтрализации соляной кислоты, находящейся в просвете пищевода и желудка, с образованием угольной кислоты, распадающейся на углекислый газ и воду. Быстрое защелачивание в желудке предупреждает деградацию (разрушение) омепразола, обеспечивает быстрое всасывание в желудке и двенадцатиперстной кишке. ИПП немедленного высвобождения в силу особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, в ряде случаев, позиционируются для лечения рефрактерной ГЭРБ [5, 6].

Основными целями и задачами настоящего исследования являлось: сравнение скорости и стабильности купирования изжоги, скорости наступления и продолжительности антисекреторного эффекта по данным суточной pH-метрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), безопасности и переносимости Оmez[®] Инста (20 мг), рабепразола (20 мг) и пантопразола (20 мг). Кроме того, оценивалось влияние 5-дневного ежедневного приема Оmez[®] Инста на показатели газового состава артериальной крови.

Материалы и методы исследования

ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА — ПЕРекрестное Рандомизированное Сравнительное ПроспЕКтивное ИССЛЕДОВАНИЕ эффективности и безопасности ингибиторов протонной помпы: немедленного (Оmez[®] Инста) и отсроченного (рабепразол, пантопрозол) высвобождения у пациентов с ГЭРБ (номер исследования: DRL_RUS/MD/2012/PMS/OMEZ INS). В исследовании использовались препараты, произведенные по технологии GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) в европейских странах, их закупка осуществлялась одновременно в розничной фармацевтической торговой сети.

¹ Контактная информация: nvzakharova@mail.ru

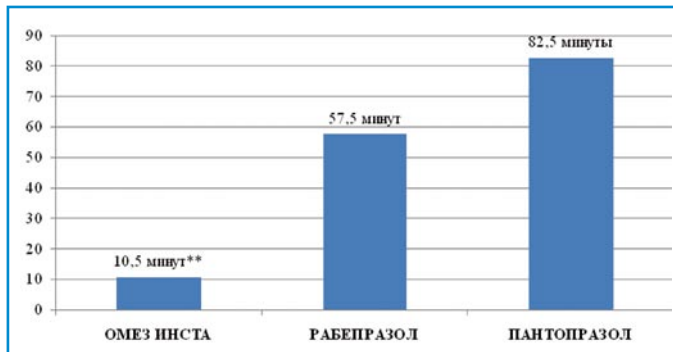


Рис. 1. Сравнение ИПП по времени (мин) до купирования изжоги в случае терапии «по требованию»

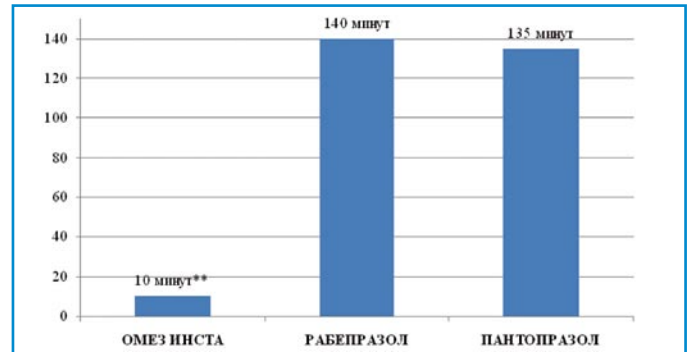


Рис. 2. Сравнение ИПП по времени (мин) до подъема pH > 4 в желудке

Основным критерием включения в исследование являлось наличие изжоги с частотой не реже 4 эпизодов в течение последних 7 дней. Не менее чем за 14 дней до включения в исследование больные не должны были принимать антисекреторные препараты и не менее чем за 3 дня — антациды. Женщинам и мужчинам детородного возраста объяснялась необходимость обязательной адекватной контрацепции. Критериями исключения были: наличие в анамнезе хирургических вмешательств, проведенных с целью снижения секреции соляной кислоты в желудке, либо операций на пищеводе и/или верхних отделах пищеварительного тракта, обструктивные стриктуры или язвы пищевода, варикозное расширение вен пищевода, ахалазия пищевода, эндоскопически установленный эзофагит D-стадии по Лос-Анджелесской классификации, пищевод Барретта, синдром Золлингера–Эллисона, пилоростеноз, беременность или лактация, выраженное нарушение функции печени и почек, гиперчувствительность в анамнезе к омепразолу, рабепразолу, пантопрозолу или компонентам препаратов, их содержащих.

Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все больные в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в протоколе. После подписания информированного согласия назначалось клиническое и лабораторное обследование, фиброгастродуоденоскопия. Исследование проводилось в параллельных группах с перекрестным дизайном. Пациенты случайным образом распределялись (рандомизировались) для последовательного получения ИПП в течение 5 дней.

Участники исследования на протяжении 5 дней принимали один из препаратов (Омез® Инста 20 мг, или рабепразол 20 мг, или пантопрозол 20 мг), ежедневно заполняя опросник диспепсии. Опросник диспепсии включал вопросы о частоте следующих симптомов: изжоги, вздутия живота, чувства переполнения после еды, дискомфорта за грудиной, изжоги после еды, тошноты после еды, дискомфорта или неприятных ощущений в глотке, раннем насыщении, «коме в горле» при глотании, кислотном рефлюксе, отрыжке воздухом, изжоги при наклонах. Возможными вариантами ответов были: никогда — 0 баллов, редко — 1 балл, иногда — 2 балла, часто — 3 балла, всегда — 4 балла.

В первый день приема любого ИПП всем пациентам проводилась суточная pH-метрия пищевода и желудка. Исследование проводилось отечественным прибором — ацидогастромонитор суточный носимый АГМ-24 МП («Гастроскан-24»). В процессе установки зонда у пациентов использовался пошаговый метод определения кислотности. Из-за вероятности получения высокой лучевой нагрузки при трехкратном проведении исследования у каждого пациента, более точный рентгеноскопический метод постановки pH-зонда не использовался. Все пациенты инструктировались о необходимости принять первую дозу исследуемого препарата через 4 часа после постановки pH-метра или раньше, в случае возникновения изжоги. Период «отмытки» от ИПП длился не менее чем 14 дней. Кроме того, каждый

следующий ИПП назначался при условии повторного возникновения изжоги с частотой более 4 раз в неделю.

Перед началом и после окончания приема препарата Омез® Инста у пациентов производился забор артериальной крови из лучевой артерии с целью определения pH.

Таким образом, 25 участников протокола прошли последовательно 3 курса: сначала один из трех ИПП в течение 5 дней, затем, после возобновления изжоги (но не ранее чем через 14 дней), второй ИПП в течение 5 дней, и, наконец, после возобновления изжоги (но не ранее чем через 14 дней) третий ИПП в течение 5 дней. Каждому участнику выполнялось по 3 pH-метрии (в первые сутки применения каждого нового ИПП). Всего было проведено 75 суточных pH-метрий и биохимических исследований для оценки функционального состояния почек и печени, pH и газового состава артериальной крови (только при приеме Омез® Инста). Эффективность и безопасность терапии определялась путем анализа клинических данных, опросников диспепсии и данных суточной pH-метрии.

Статистический анализ

Обработка данных и анализ полученных результатов проведены для популяции всех включенных пациентов при помощи программы StatSoft Statistica v 10.0 с использованием непараметрической статистики (для малых выборок). Проведен ординарный логистический регрессионный анализ. Созданы пары значений зависимой переменной (выраженность симптомов заболевания) и независимой переменной (объясняющей переменной — дни наблюдения и приема препаратов). Рассчитано отношение шансов изучаемого события в разных группах кислотосупрессивной терапии, проведен анализ связей между упорядоченными переменными по Cochran–Mantel–Haenszel test (критерию Кохрана–Мантеля–Хензеля) для оценки динамики клинических симптомов. При необходимости множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Результаты проведенного исследования

Включено 25 пациентов с клинической картиной ГЭРБ: 15 женщин (60%) и 10 мужчин (40%) среднего возраста $48,9 \pm 12,7$ года. У 15 пациентов (60%) при фиброгастродуоденоскопии выявлена неэрозивная форма ГЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), у 6 (24%) диагностирован эрозивный эзофагит стадии А, у 3 (12%) — эрозивный эзофагит стадии В и у одного (4%) — эрозивный эзофагит стадии С.

Оценка скорости купирования изжоги после приема первой дозы ИПП

В ограниченном числе эпизодов (14 случаев) больные принимали первую дозу ИПП в момент, когда их беспокоила изжога, что сделало возможной сравнительную оценку скорости купирования изжоги на фоне применения трех препаратов. В случае применения Омез® Инста в момент изжоги (6 пациентов) время до купирования симпто-

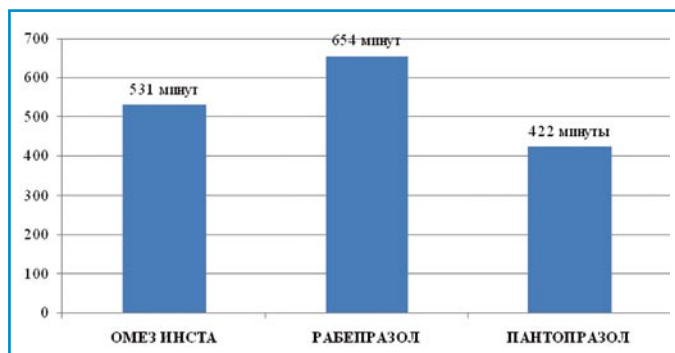


Рис. 3. Сравнение ИПП по времени (мин) поддержания pH > 4 в желудке после первой дозы

ма составило 10,8 минуты (95% ДИ = 8,8–12,9), рабепразола (6 пациентов) 57,5 минуты (95% ДИ = 42,0–73,0), пантопразола (2 пациента) — 82,5 минуты (95% ДИ = 60,0–90,0) (рис. 1). Таким образом, ОмеЗ® Инста достоверно превосходил препараты сравнения по скорости купирования изжоги в случае терапии «по требованию» ($p = 0,0078$ с поправкой по Бонферрони).

Результаты суточной pH-метрии верхних отделов ЖКТ

Двадцати пяти пациентам было проведено 75 pH-метрических исследований — по 3 исследования у каждого больного на фоне применения 20 мг пантопразола, рабепразола и ОмеЗ® Инста. Выявить достоверные pH-метрические отличия по количеству и продолжительности кислых гастроэзофагеальных рефлюксов, интегральному индексу DeMeester на фоне применения трех ингибиторов протонной помпы не удалось, однако препараты достоверно отличались по времени достижения pH > 4 и длительности pH > 4 в полости желудка.

По времени до подъема pH > 4 ОмеЗ® Инста имел статистически значимые отличия от пантопразола и рабепразола ($p = 0,0001$ с поправкой по Бонферрони) (рис. 2).

Длительность поддержания pH > 4 в желудке

Длительность поддержания pH > 4 в желудке в течение суток является одним из ведущих лабораторно-инструментальных показателей, коррелирующих с купированием изжоги. Длительность поддержания в желудке pH > 4 после первой дозы ОмеЗ® Инста составляла 531 мин (95% ДИ = 540–640), рабепразола 654 мин (95% ДИ = 660–720, $p = 0,3528$) и пантопразола 422 мин (95% ДИ = 280–540, $p = 0,001$ с поправкой по Бонферрони для рабепразола/пантопразола, $p = 0,1778$ с поправкой по Бонферрони для ОмеЗ® Инста/пантопразола). Таким образом, достоверно дольше ощелачивал содержи-

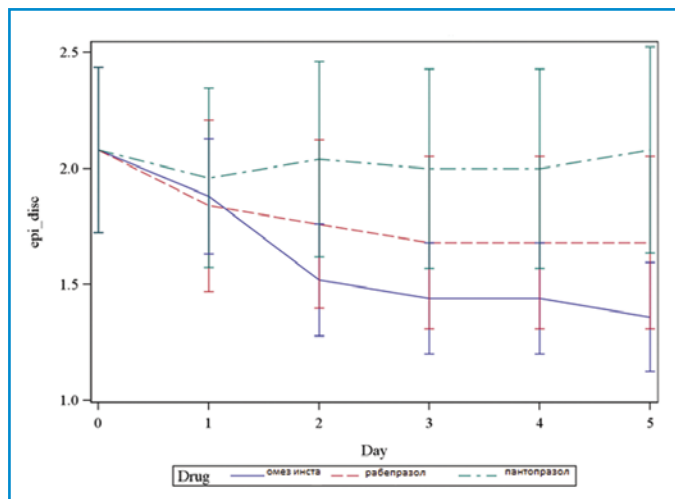


Рис. 5. Сравнение ИПП по динамике изменения дискомфорта в эпигастрии

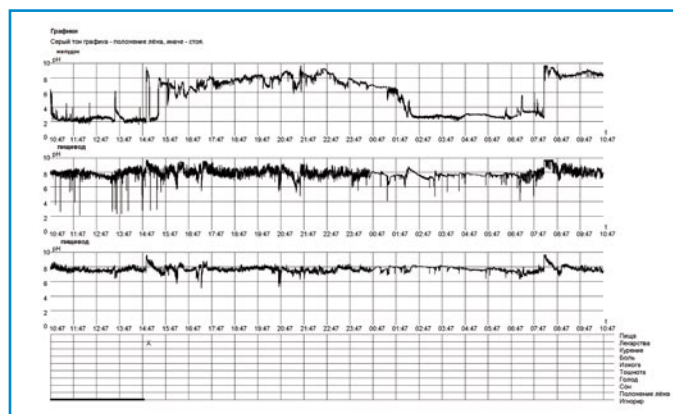


Рис. 4. Суточная pH-метрия пациента А. на фоне приема препарата ОмеЗ® Инста

мое желудка рабепразол по сравнению с пантопразолом. Однако различий по данному показателю между рабепразолом и ОмеЗ® Инста, а также пантопразолом и ОмеЗ® Инста не получено (рис. 3).

На рис. 4 приведена суточная pH-грамма пациента А. на фоне применения ОмеЗ® Инста. В нижней части рисунка крестиком пациентом указан момент приема исследуемого ЛС, сопровождающийся немедленным повышением pH с 2 до 8 (верхний график, датчик локализуется в желудке). Препарат поддерживает pH > 4 в желудке на протяжении примерно 11 часов, при этом на втором графике, отражающем pH в пищеводе на 5 см выше нижнего пищевого сфинктера, не регистрируются кислые гастроэзофагеальные рефлюксы.

Результаты изменения данных по опроснику диспепсии

При статистической обработке данных, полученных при заполнении опросника диспепсии на протяжении пяти дней, не было выявлено отличий между препаратами по следующим параметрам: динамика изжоги, метеоризм, тошнота, рвота, отрыжка, нарушения аппетита, болевые ощущения в животе до еды, боли в животе, связанные с эмоциями.

По динамике купирования дискомфорта в эпигастрии ОмеЗ® Инста и рабепразол статистически отличались от пантопразола ($p < 0,001$) (рис. 5). После 5-дневного приема пантопразола эти показатели существенно не изменились. Клиническое улучшение по данным параметрам отметили пациенты, получавшие ОмеЗ® Инста и рабепразол.

ОмеЗ® Инста достоверно меньше влиял на динамику симптома регургитации по сравнению с рабепразолом и пантопразолом ($p < 0,05$) (рис. 6). При этом выраженность регургитации не нарас-

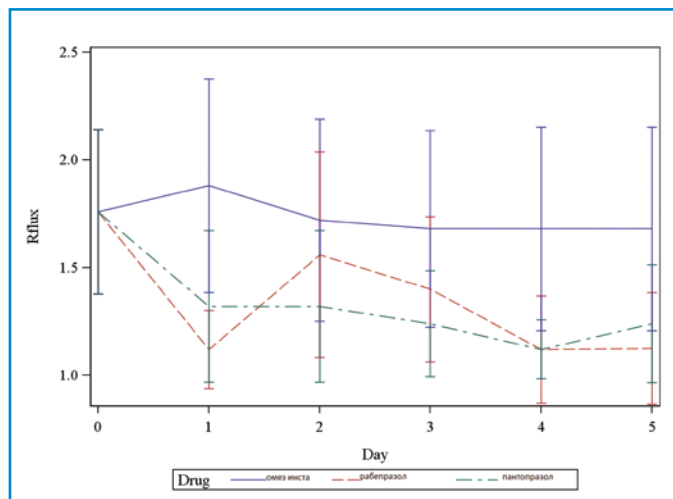


Рис. 6. Сравнение ИПП по динамике изменения симптома регургитации

тала, оставаясь практически на прежнем уровне через 5 дней лечения препаратом Омез® Инста. Вероятность купирования данного симптома препаратом Омез® Инста по сравнению с рабепразолом по показателю отношение шансов (OR или ОШ) составило 0,3 ($p < 0,05$).

После пятидневного приема ИПП пациенты отметили большее позитивное влияние (уменьшение выраженности симптоматики) Омез® Инста на метеоризм ($OR = 1,43$; $p < 0,03$) и ноющую боль в эпигастрии ($OR = 1,26$; $p < 0,03$) по сравнению с другими ИПП.

Приверженность лечению

В исследование были включены лишь те пациенты, которым без технических сложностей удавалось выполнить pH-метрию. Всем 25 пациентам, включенным в исследование, последовательно в течение пяти дней назначали 20 мг всех трех ИПП. Длительность наблюдения за каждым пациентом составила от 2 до 8 месяцев в зависимости от того, как быстро возобновлялась изжога после окончания пятидневного курса ИПП. Окончили исследование все 25 больных по протоколу. У пациентов сформировались индивидуальные субъективные представления относительно «идеального» ИПП.

Оценка безопасности

Оценка безопасности терапии проводилась в динамике до лечения и через 5 дней приема ИПП на основании субъективной оценки пациентов собственного состояния, данных физикального обследования, исследования уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, креатинина.

В случае применения препарата Омез® Инста у пациентов проводился анализ pH артериальной крови до начала лечения и через пять дней применения препарата (на 6-й день). Анализ pH артериальной крови до начала кислотосупрессивной терапии и после 5 дней ее применения стал возможен лишь у 16 пациентов из-за технических слож-

ностей при заборе крови из артерии кисти — либо невозможность попадания в артерию, либо получение венозной крови, непригодной для лабораторного анализа.

При статистической обработке данных не было обнаружено достоверных отличий в биохимических показателях и pH артериальной крови у пациентов до и после лечения.

Обсуждение

Представлены данные сравнительного исследования ИПП замедленного и немедленного высвобождения по эффективности и безопасности препаратов при краткосрочной пятидневной кислотосупрессивной терапии у пациентов с ГЭРБ. Омез® Инста сравнивался с рабепразолом и пантопразолом. В качестве препаратов сравнения нами были выбраны наиболее безопасные ИПП, характеризующиеся наименьшим количеством лекарственных взаимодействий [7, 8]. Кроме того, выбор рабепразола был обусловлен его быстрым кислотосупрессивным и клиническим эффектом по сравнению с другими блокаторами протонного насоса [9].

Несмотря на существование расчетных средних суточных доз (Defined Daily Dose — DDD) ИПП (20 мг для омепразола и рабепразола, 30 мг для эзомепразола, лансопразола и декслансопразола, 40 мг для пантопразола), мы намеренно использовали одинаковые дозы — 20 мг для изучаемых препаратов [10]. Такое решение продиктовано несколькими обстоятельствами. Прежде всего, учитывалась небольшая статистическая выборка, цели и задачи исследования, что не позволило дифференцированно подходить к выбору дозы ИПП в зависимости от формы ГЭРБ. Кроме того, доза 20 мг для рабепразола, пантопразола и Омез® Инста определена инструкцией по применению для купирования симптомов изжоги при ГЭРБ, основному симптому, изучаемому в нашем исследовании [4]. И, наконец,

ОМЕЗ® Инста

Омепразол 20 мг

DR. REDDY'S

Единственный в России ингибитор протонной помпы с ускоренным антисекреторным действием!¹

- Время достижения максимальной концентрации в плазме **от 10 мин²**
- Быстро устраняет изжогу²
- Действует 24 часа в сутки



1. По данным гос. РПС на 01.06.2014 г. среди пероральных форм
2. Инструкция по медицинскому применению препарата

**Быстрый эффект!..
Длительное действие!..**

интерактивный опрос врачей-терапевтов позволил сделать вывод о том, что в большинстве случаев в практической деятельности доктора назначают одинаковые (в мг) дозы всех ИПП.

В омепразол немедленного высвобождения — Оmez® Инста в качестве дополнительного компонента входит натрия гидрокарбонат (сода) в дозе 1680 мг, что составляет 460 мг натрия. Предубеждения в отношении соды сформировались еще с тех времен, когда не существовало эффективных кислотосупрессивных препаратов и пациенты, испытывающие изжогу, вынуждены были постоянно неконтролируемо принимать большое количество препарата, что приводило к негативным явлениям. Учитывая существующие у пациентов и даже у ряда врачей необоснованные опасения о возможном развитии системного алкалоза при использовании натрия гидрокарбоната, несмотря на ничтожно малые количества соды в одной дозе Оmez® Инста, в исследовании определялся газовый состав и pH крови до начала терапии и после пятидневного курса приема препарата Оmez® Инста.

Аналогичный по составу препарату Оmez® Инста комбинированный препарат омепразол + натрия гидрокарбонат под названием Зегерид применяется в США с 2004 г. Эффективность и безопасность препарата оценивалась в исследованиях на здоровых добровольцах, пациентах с ГЭРБ, больных в критических состояниях для предупреждения кровотечения и при других кислотозависимых заболеваниях (CL 2007–03, CL 2007–15, OME-IR (CAP)-C01, OME-IR (CAP)-C02, OME-IR (SUSP)-C02, OME-IR (TAB)-C02 [11]). По результатам сравнительных перекрестных исследований CL 2007–03 (35 добровольцев) и CL 2007–15 (134 добровольца), омепразол 20 мг немедленного высвобождения существенно отличался от 20 мг референсного омепразола по целому ряду фармакокинетических параметров: T_{max} в среднем составила $0,62 \pm 0,28$ часа (в 4,3 раза быстрее референсного омепразола), максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) составила 512,35 нг/мл (в 2,2 раза выше C_{max} референсного омепразола). Однако не было получено различий в площади под фармакокинетической кривой (AUC) для двух препаратов. Таким образом, не являясь биоеквивалентными, препараты оказались сопоставимыми по основному прогностическому параметру эффективности — AUC [11].

На сегодняшний день показано, что мужчины чаще страдают ГЭРБ, пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода [12]. Несмотря на эти популяционные данные, в нашем исследовании доминировали женщины. Это обстоятельство, с нашей точки зрения, объясняется лишь большей готовностью лиц женского пола к экспериментам, желанию найти свой «идеальный» ИПП. Пациенты мужского пола чаще отказывались следовать протоколу исследования, мотивируя отказ нежеланием проводить трехкратную суточную pH-метрию. Однако целесообразность многократной pH-метрии была продиктована необходимостью нивелировать генетические различия [13]. Именно такой перекрестный дизайн, когда один пациент последовательно получал терапию каждым исследуемым препаратом после периода «отмывки» и возобновления симптома изжоги, позволил не учитывать особенности полиморфизма гена цитохрома CYP450 C19, значимо влияющего на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП [14].

В проведенном нами исследовании было продемонстрировано, что препарат Оmez® Инста обладает быстрым симптоматическим действием наряду с продолжительной кислотосупрессивной активностью. Длительность антисекреторной активности ИПП немедленного освобождения, не имеющая в нашем исследовании достоверных отличий от рабепразола, может объясняться тем, что основной недостаток натрия гидрокарбоната — возможность развития «синдрома рикошета» в случае комбинации с омепразолом трансформируется в достоинство.

Под синдромом «рикошета» понимают резкое усиление кислотопродукции после перорального приема натрия гидрокарбоната,

обусловленное образованием углекислого газа в полости желудка, что приводит к его растяжению и активации нейрогуморальных механизмов, стимулирующих париетальную клетку [15]. При этом особенностью действия ИПП является их способность блокировать лишь активированные — встроенные в апикальную мембрану протонные помпы. В тощачном состоянии большая часть протонных нососов находится в микровезикулах в цитоплазме и является неактивными. Прием пищи обуславливает возникновение нейроэндокринных сдвигов, приводящих к встраиванию микровезикул в апикальную мембрану и активацию ионных нососов. Именно с этим фактом связана строгая рекомендация принимать ингибиторы протонного насоса в среднем за 30 минут до еды [4, 16]. В случае применения комбинированного препарата образующийся в желудке углекислый газ растягивает желудок и вызывает нейроэндокринные сдвиги (гипергастринемия), приводящие к активации протонных помп, которые в скором времени будут связаны поступившим в системный кровоток омепразолом [6, 17].

Выраженная положительная динамика дискомфорта в эпигастрии и эпигастральной боли на фоне применения препарата Оmez® Инста, сравнимая с рабепразолом и достоверно превосходящая пантопразол, также может объясняться сочетанным взаимопотенцирующим действием системного антацида и ингибитора протонного насоса [18, 19].

На фоне применения Оmez® Инста у пациентов достоверно уменьшилось число кислых рефлюксов, но не отмечалось значимого уменьшения симптома регургитации, наблюдавшегося при использовании препаратов замедленного высвобождения. Возможно, это связано с тем, что образующийся в процессе взаимодействия натрия гидрокарбоната и соляной кислоты углекислый газ, вызывая растяжение желудка, способствует рефлекторному расслаблению нижнего пищеводного сфинктера и возникновению регургитации. Данную особенность необходимо принимать во внимание при применении препарата у пациентов с ГЭРБ, в случае доминирующего симптома регургитации над кислыми рефлюксами.

Оmez® Инста выпускается в пакетиках. Пациенты высыпали содержимое в чашку, добавляли 1–2 столовых ложек воды, размешивали до получения однородной суспензии и сразу выпивали. Некоторые больные отмечали неудобство применения, неприятный вкус. Однако в большинстве случаев пациенты были удовлетворены формой выпуска, указывая на простоту использования, отсутствие «психологического» дискомфорта, возникающего при глотании таблеток или капсул.

Заключение

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно сделать следующие выводы:

1. ИПП (Оmez® Инста, рабепразол и пантопразол) эффективны и безопасны при кратковременном приеме с целью купирования изжоги.
2. Короткий курс применения Оmez® Инста не оказывал влияния на значения кислотно-щелочного баланса (pH крови).
3. Оmez® Инста быстрее оцененных в ходе исследования ИПП замедленного высвобождения купировал изжогу, повышал pH-желудка, обеспечивая пролонгированный кислотосупрессивный эффект.
4. Использование омепразола немедленного высвобождения (Оmez® Инста) представляется целесообразным у пациентов «по требованию» для быстрого купирования изжоги.
5. Необходимо взвешенно подходить к выбору ИПП с учетом доминирующих симптомов. Оmez® Инста меньше влиял на выраженность регургитации.
6. Использование суспензированной формы препарата Оmez® Инста представляется удобным в случаях кислотосупрессивной терапии у пациентов с проблемами глотания таблетированных и капсулированных форм. ■

Литература

1. Исаков В. А., Морозов С. В., Ставраки Е. С. и др. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2008. № 1. С. 20–30.
2. Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am J Gastroenterol. 2013, Mar; 108 (3): 308–328.
3. Shin J. M., Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors // Curr Gastroenterol Rep. 2008, Dec; 10 (6): 528–534.
4. grls.rosminzdrav.ru (Лосе МАПС пер. №: П N013848/01 от 29.09.11, Нольпаза пер. №: ЛСР-009049/08 от 19.11.08, Зульбекс пер. №: ЛП-000944 от 18.10.11, Контролок пер. №: П N011341/01 от 28.04.08 Омез® ИНСТА пер. №: ЛП-000014 от 25.10.10, Омез пер. №: П N015479/01 от 26.09.08).
5. Orbelo D. M., Enders F. T., Romero Y. et al. Once-Daily Omeprazole/Sodium Bicarbonate Heals Severe Refractory Reflux Esophagitis with Morning or Nighttime Dosing // Dig Dis Sci. 2014, Jan 22.
6. Katz P., Koch F., Ballard E. et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 25 (2): 197–205.
7. Wedemeyer R. S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // Drug Saf. 2014, Apr; 37 (4): 201–211.
8. Захарова Н. В. Ингибиторы протонной помпы с позиции эффективности и безопасности // Врач. 2013. Т. 10. С. 10–13.
9. Kromer W., Horbach S., Luhmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // Pharmacology. 1999; 59 (2): 57–77.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC): DDD Definition and general considerations.
11. Clinical pharmacology review, NDA: 22–281, Dec 8, 2009 on: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022281_s000_ClinPharmR.pdf.
12. Pelechias E., Azoicai D. Gastroesophageal reflux disease: epidemiological data, symptomatology and risk factors // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013, Jan-Mar; 117 (1): 183–188.
13. Andersson T. B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // Drug Metab Dispos. 2004, Aug; 32 (8): 821–827.
14. Miner J. P., Katz P. O., Chen Y. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2616–2620.
15. Бельмер С. В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний. Антацидные препараты. Кислотозависимые состояния у детей. Под ред. акад. РАМН В. А. Таболина. М., 1999.
16. Сереброва С. Ю. Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии // Лечащий Врач. 2013, № 2.
17. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders // Expert Opin Pharmacother. 2005, Nov; 6 (14): 2501–2510. Review.
18. Howden C. W., Ballard E. D., Koch F. K. et al. Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD // J Clin Gastroenterol. 2009, Apr; 43 (4): 323–326.
19. Wedemeyer R. S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // Drug Saf. 2014, Apr; 37 (4): 201–211.



**Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:**

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

**принять участие в работе III Съезда детских
аллергологов, иммунологов России**

**III СЪЕЗД ДЕТСКИХ
АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ,**
педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими
болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния

НОЯБРЬ 2014 ГОДА

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда
обращаться в Оргкомитет: тел.: (495) 518-31-09

Информация о съезде в интернете: на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Реклама 16+

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	07.10–20.10	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	01.10–13.11	1,5 мес
Психотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Психотерапевты	11.09–07.11	2 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	13.10–24.11	1,5 мес
Избранные вопросы клинической иммунологии	МГМСУ, кафедра клинической иммунологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	22.09–18.10	2 мес
Актуальные вопросы неврологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней л/ф, Москва	Неврологи	15.09–10.11	2 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	29.09–24.10	1 мес
Диетология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра диетологии и нутрициологии ФУВ, Москва	Диетологи	15.09–24.10	1,5 мес
Дерматовенерология (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ, Москва	Дерматовенерологи	22.09–17.10	1 мес
Офтальмология (детство) (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	29.09–24.10	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии терапевтического ф-та, Москва	Терапевты	29.09— 25.10	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии терапевтического ф-та, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.09–07.10	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра детских инфекционных болезней педиатрического ф-та, Москва	Инфекционисты, педиатры, врачи лечебных специальностей, врачи скорой медицинской помощи	01.10–28.10	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра педиатрии педиатрического ф-та, Москва	Гастроэнтерологи, педиатры	29.09–25.10	1 мес

Не забудь выписать любимый журнал



Мобильная версия



Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 06
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 06
(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 30 ноября 2014 г.

16+

Реклама

Иберогаст®

**Уникальный¹ растительный
нормокинетик с клинически доказанной
эффективностью (класс 1A²) для
многоцелевой терапии синдрома
раздражённого кишечника³**

Благодаря направленному действию
на гладкую мускулатуру
ЖКТ Иберогаст:

-  **Расслабляет и/или тонизирует
участки кишечника
с нарушенной моторикой**
-  **Уменьшает основные симптомы
СРК - спастические боли,
чередование запоров и диарей⁴**
-  **Начинает действовать
уже через 15 минут⁵**



НОВИНКА!

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты.
По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 5 мая 2014 г.

2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGVS 2005 – Фитотермофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12: 2005

3. Klein-Galczynsky C, Sassini I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаст в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракты) 1999, 125: (стр. 25)

4. Holtmann G, Adam B, Vinson B. – Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета 2004, N. 154, 21-22

5. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника Bettina R. Vinson, Gerald Holtmann. Vinson 2013 Гастроэнтерология 144_Стр. 682 MO 1881

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ®

Торговое название Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название.** Лекарственная форма. Капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетиическое действие. В эксперименте *in vitro* ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастриальной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) - (из-за недостаточности клинических данных).

Способ применения и дозы. Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

Информация для медицинских и фармацевтических работников

«ШТАЙГЕРВАЛЬД Арцнаймиттельверк ГмБХ», Хафельштрассе 5, 64295 Дармштадт, Германия, телефон: +7 495 231 1200