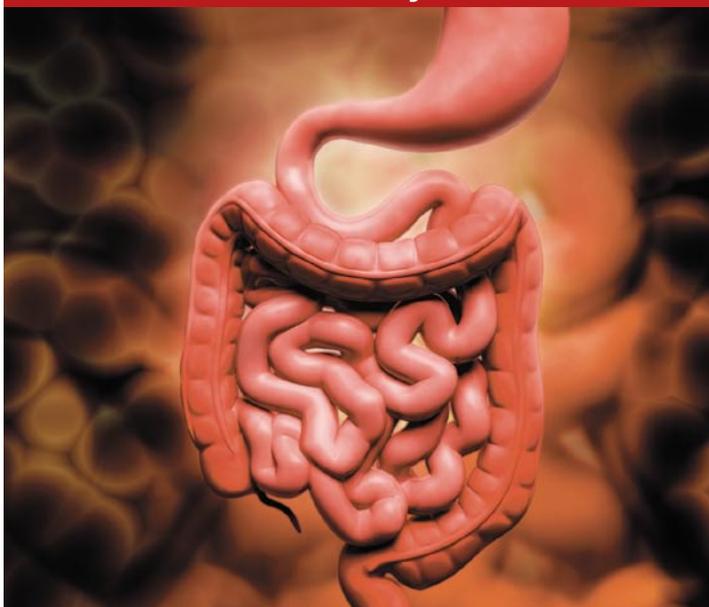


Лечащий Врач

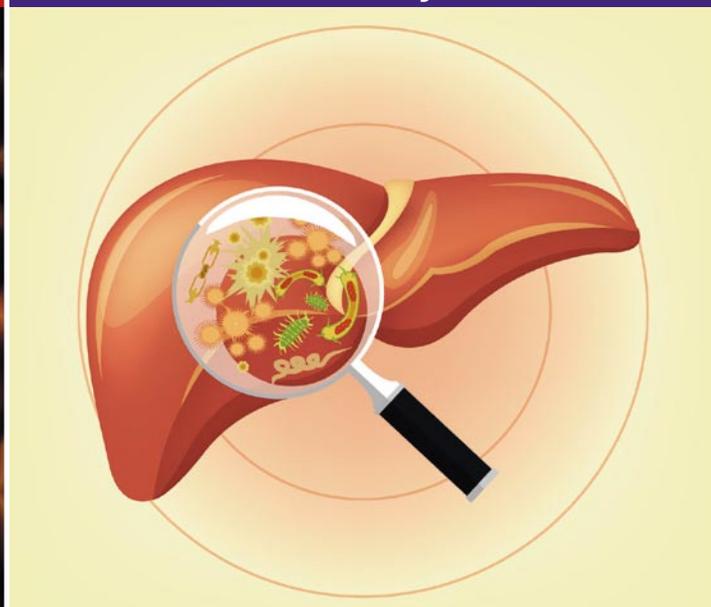
Медицинский научно-практический журнал № 8 2015

Симпозиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ГЕПАТОЛОГИЯ

- Современные представления о запоре • Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь • Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 • Энтеропанкреатический синдром • Моторно-эвакуаторные нарушения • Больные пожилого и старческого возраста с ГЭРБ
- Варианты возникновения желтухи и холестаза • Заболевания билиарного тракта, ассоциированные с высокой литогенностью желчи

Страничка педиатра

- Псориатический артрит у детей • Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков

Актуальная тема

- Боль в глотке • Особенности динамических изменений гормонального баланса у первородящих • Тактика ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием
- Кардиопротекция в работе врача общей практики

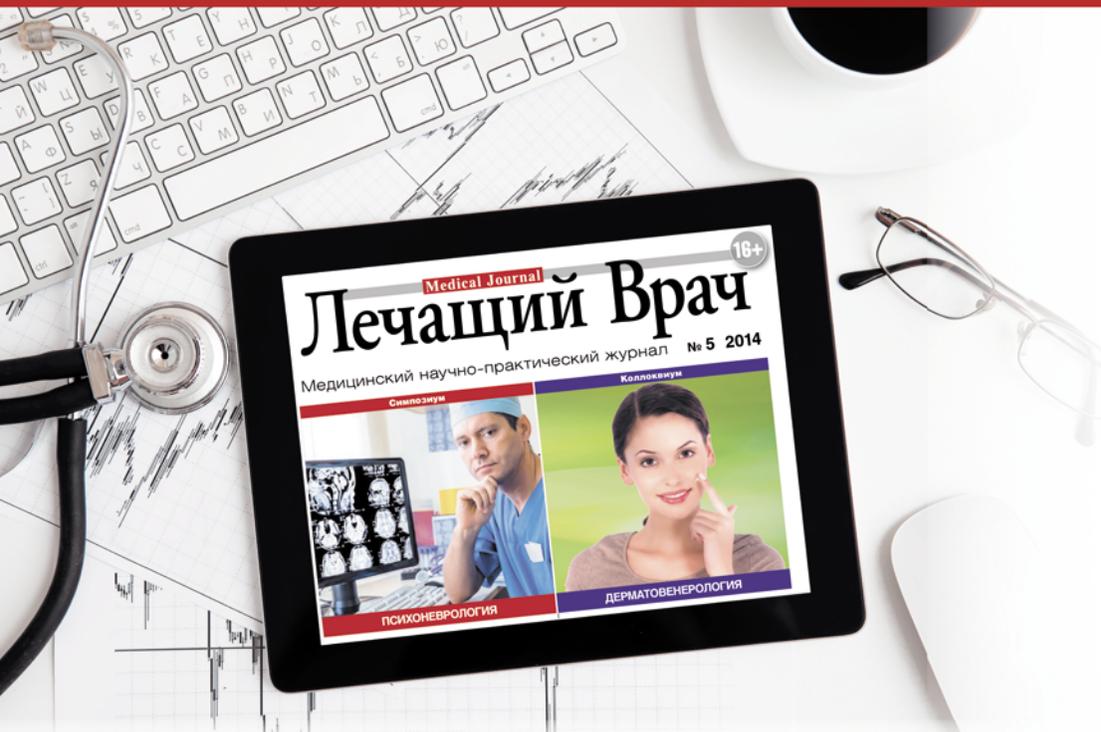
ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:
«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

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	<p>ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (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 начиная с ЛВ 08 (наименование платежа)</p>
Кассир	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>(ФИО, адрес, контакты подписчика)</p> <p>Сумма платежа 1800 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____</p>
Квитанция Кассир	<p style="text-align: right;">Форма № ПД-4</p> <p>ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (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 начиная с ЛВ 08 (наименование платежа)</p>
	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>(ФИО, адрес, контакты подписчика)</p> <p>Сумма платежа 1800 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____</p>

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
 Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
 Цены действительны до 31 декабря 2015 г.

16+

Реклама

Лечащий Врач

№8 август 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:
Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»
Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

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.
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 .



ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина



Уважаемые коллеги и друзья!

*Бывает в жизни так, что услышанная фраза или
стихи становятся твоей жизненной программой или
основополагающим кодексом чести.*

*Хочу поделиться с вами вековой мудростью Омара
Хайяма.*

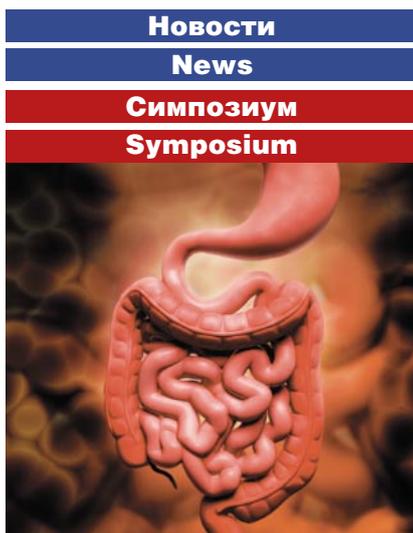
*Не делай зла — вернется бумерангом,
Не плюй в колодец — будешь воду пить,
Не оскорбляй того, кто ниже рангом,
А вдруг придется что-нибудь просить.
Не предавай друзей, их не заменишь,
И не теряй любимых — не вернешь,
Не лги себе — со временем проверишь
Что этой ложью сам себя ты предаешь.*

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

Medical Journal Лечащий Врач

Август 2015, № 8

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



Новости

News

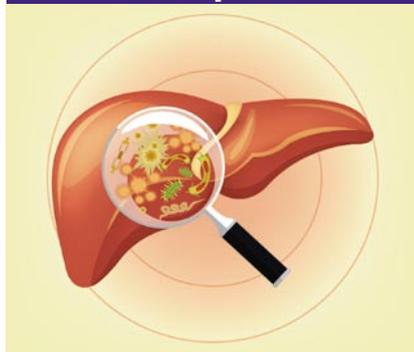
Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Современные представления о запоре/ Е. Ю. Плотникова	7
Modern ideas of constipation/ E. Yu. Plotnikova	7
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к терапии ингибиторами протонной помпы. Клинические наблюдения/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова	18
Gastroesophageal reflux disease, refractory therapy with proton pump inhibitors. Clinical observations/ M. A. Livzan, E. A. Lylyukova	18
Эффективность и безопасность пробиотических бактерий <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 у инфицированных <i>Helicobacter pylori</i> , не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования/ Д. С. Бордин, О. Б. Янова, И. Н. Войнован, С. Г. Хомерики, В. А. Ким, Е. В. Быстровская, Э. Р. Валитова	22
Efficiency and safety of probiotic bacteria <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 in patients infected with <i>Helicobacter pylori</i> who haven't absolute indications for eradication therapy: the study outcomes/ D. S. Bordin, O. B. Yanova, I. N. Voynovan, S. G. Homeriki, V. A. Kim, E. V. Bystrovskaya, E. R. Valitova	22
Энтеропанкреатический синдром/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина	26
Enteropancreatic syndrome/ S. V. Belmer, T. V. Gasilina	26
Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы)/ Е. А. Леушина, Е. Н. Чичерина	31
The modern idea of motor-evacuation violations of the upper section of the gastrointestinal tract (Review of literature)/ E. A. Leushina, E. N. Chicherina	31
Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ М. А. Ливзан, О. А. Денисова	36
Characteristics of therapy of patients of elderly and old age suffering from gastroesophageal reflux disease/ M. A. Livzan, O. A. Denisova	36
Под стекло	40
Under the glass	40

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Варианты возникновения желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве и пути их решения/	
В. Н. Кузьмин	42
Variants of jaundice occurrence and cholestasis in the pregnant in modern obstetrics and the ways of the problem solution/	
V. N. Kuzmin	42
Заболевания билиарного тракта, ассоциированные с высокой литогенностью желчи/ Е. Ю. Плотникова, В. Н. Золотухина, Т. Ю. Грачева, А. Д. Багмет, А. П. Рубан	47
Bilious tract diseases associated with high gall lithogenicity/	
E. Yu. Plotnikova, V. N. Zolotukhina, T. Yu. Gracheva, A. D. Bagmet, A. P. Ruban	47
Место ультразвуковой диагностики при псориатическом артрите у детей/ С. Н. Чебышева, Н. А. Геппе, А. В. Мелешкина, Е. С. Жолобова, Т. Я. Шевченко, А. А. Леонтьева	54
Place of diagnostic ultrasound in the treatment of psoriatic arthritis in children/ S. N. Chebysheva, N. A. Geppe, A. V. Meleshkina, E. S. Zholobova, T. Y. Shevchenko, A. A. Leontieva.	54
Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (часть 3)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова, О. С. Наумова	57
Clinical phenotypes of bronchial asthma in teenagers, difficulties of the diagnostics and therapy (part 3)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, E. K. Udovichenko, I. A. Perfilova, I. E. Michailova, O. S. Naumova.	57
Боль в глотке — причины и возможности терапии/ Г. Н. Никифорова, В. М. Свистушкин, М. Г. Дедова, Д. М. Пшонкина	64
Sore throat — causes and treatment options/ G. N. Nikiforova, V. M. Svistushkin, M. G. Dedova, D. M. Pshonkina	64
Особенности динамических изменений гормонального баланса у первородящих различных возрастных групп в процессе развития гестации/ Н. А. Григорьева, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, Т. Н. Глухова.	68
Features of dynamic changes in gormonal balance in nulliparous different age groups in gestation development/ N. A. Grigorieva, N. P. Chesnokova, E. V. Ponukalina, T. N. Glukhova	68
Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием/ Т. В. Клинышкова, О. Н. Перфильева, Н. Б. Фролова.	71
Ddifferentiated tactics of patients with endometriomas associated with infertility/ T. V. Klinyshkova, O. N. Perfilieva, N. B. Frolova	71
Кардиопротекция в работе врача общей практики: важно или некогда?/ А. М. Шилов, А. С. Скотников, А. А. Газданова	76
Cardioprotection in general practitioner's work: important or no time?/ A. M. Shilov, A. S. Skotnikov, A. A. Gazdanova	76
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. Копь / I. Ya. Kopy**, 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. Филова / 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)

Состоялся 17-й Международный Славяно-Балтийский форум «Санкт-Петербург — Гастро-2015»

В Санкт-Петербурге состоялся 17-й Международный Славяно-Балтийский форум «Санкт-Петербург — Гастро-2015». В мероприятии приняли участие более 500 врачей, российские и зарубежные ученые, внесшие значительный вклад в развитие современной гастроэнтерологии. В рамках форума компания «Валента» провела научный симпозиум на тему «Коморбидность в гастроэнтерологии. Новый взгляд на функциональные заболевания ЖКТ». Председателем симпозиума стал О.Н. Минушкин, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии УНМЦ УД Президента РФ. На симпозиуме с докладом выступила Н.А. Агафонова, к.м.н., ученый секретарь кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, представив свой взгляд на развитие и формирование различных функциональных заболеваний ЖКТ на основании ряда проведенных научных исследований.

Статистика в области гастроэнтерологических заболеваний выглядит неутешительной. Гастроэнтерологические заболевания занимают 3–4 место в структуре всех заболеваний в РФ. Среди людей, обращающихся к терапевтам, 37% граждан страдают от болезней пищеварительной системы. За последние 2 года только болезни органов пищеварения стали причиной 4,5% случаев смерти россиян. Основная симптоматика гастроэнтерологических заболеваний (изжога, отрыжка, срыгивания, тошнота, рвота, потеря аппетита, чувство раннего насыщения, тяжесть в эпигастрии, вздутие живота, запоры, диарея) возникает вследствие нарушений моторики. Эти нарушения могут быть вторичными — на фоне органических заболеваний или первичными — функциональными.

Н.А. Агафонова, к.м.н., ученый секретарь кафедры гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова: «Функциональные заболевания ЖКТ составляют большинство случаев обращения больных к врачу, особенно в амбулаторных условиях. Они классифицируются на пищеводные расстройства, гастродуоденальные расстройства, кишечные расстройства, функциональную абдоминальную боль, билиарные и аноректальные расстройства, а также функциональные расстройства у детей.

Для лечения функциональных расстройств используются прокинетики разного механизма действия. В рамках симпозиума были представлены результаты исследования эффектора энкефалинергической системы кишечника, разработанного компанией «Валента». Препарат является регулятором перистальтики кишечника, обладая средством к рецепторам как системы возбуждения, так и блока подавления моторной функции ЖКТ. Препарат действует на всем протяжении ЖКТ, при запорах способствует опорожнению желудка и усиливает перистальтику кишечника и способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители. При гиперкинетических состояниях препарат оказывает спазмолитическое действие. В исследовании препарата были задействованы 50 пациентов с функциональным расстройством ЖКТ. По результатам исследования на 7-й день были купированы симптомы у 14 человек, через 2 недели купированы у 18 человек и значительно уменьшились симптомы у 16. У всех пациентов показатели электрической активности тощей и двенадцатиперстной кишки выравниваются, моторная активность толстой кишки несколько улучшается, повышается коэффициент ритмичности. Таким образом, препарат восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями его моторики.

Обогащенный йогурт способствует укреплению костей пожилых людей

Английские ученые доказали, что йогурт, обогащенный кальцием и витамином D, снижает риск развития гиперпаратиреоза, резорбции костной ткани и остеопоротических переломов у пожилых женщин.

Витамин D, кальций и белок — важные элементы, препятствующие возникновению негативного костного баланса (потери костной массы) и переломов при падении, которые часто наблюдаются у пожилых людей. С годами эффективность всасывания кальция в кишечнике снижается, поэтому в пожилом возрасте нужно особенно внимательно следить за диетой и употреблять кальций в соответствии с рекомендованной медицинской нормой. Не следует забывать и о физиологии метаболизма костной ткани: для того чтобы кальций усвоился и укрепил кости, определенное его количество должно быть связано в процессе употребления с витамином D.

В настоящем исследовании, проведенном в учреждениях для пожилых женщин, исследователи проверили гипотезу, согласно которой йогурты, обогащенные витамином D и кальцием, оказывают большее тормозящее действие на процесс резорбции костной ткани, чем необогащенные йогурты.

В течение трех месяцев исследователи наблюдали, какое влияние оказывают обогащенный и необогащенный йогурты на состояние здоровья женщин в возрасте старше 60 лет, живущих группой в одном доме. Авторы эксперимента пришли к выводу, что ежедневное употребление двух порций обогащенного йогурта (125 г каждая) снижает риск развития вторичного гиперпаратиреоза и замедляет процесс резорбции костной ткани эффективнее, чем употребление необогащенного йогурта.

В России наблюдается всплеск заболеваний кишечными инфекциями

Только в июне 2015 г. российская пресса сообщила о 17 случаях массового заражения детей кишечными инфекциями на территории Российской Федерации. Территориями, наиболее подверженными эпидемическим вспышкам кишечной инфекции, оказались Северная Осетия, Хабаровский и Забайкальский края и Ростовская область. По статистике в мире ежегодно от инфекционных болезней с диареей умирают более 2 млн человек, чаще всего жертвами становятся дети.

По сообщениям СМИ, самым распространенным источником заражения оказалась вода. Чаще всего причиной массового заболевания детей становились ошибки коммунальных служб, попадание талой воды с гор в водопровод. На втором месте — нарушение приготовления пищи в детских садах и лагерях.

Чаще всего от кишечных инфекций страдают дети: до одного года — 28%, до шести лет — 66,4% заболевших. С момента рождения и до 5 лет практически каждый ребенок хотя бы раз переносит ротавирусную инфекцию — одну из форм вирусной кишечной инфекции. При этом у подрастающего поколения заболевание протекает в более тяжелой форме, чем у взрослых.

У заболеваний, вызванных кишечными инфекциями, неприятные и опасные симптомы: температура, боли в животе, слабость, отсутствие аппетита, понос, тошнота, рвота и, как следствие, обезвоживание организма. Кишечные инфекции могут быть вызваны бактериями или вирусами, которые, размножаясь в кишечнике, приводят к воспалению его слизистой оболочки и нарушению процесса пищеварения.

Профилактика и лечение кишечных инфекций осложнены отсутствием эффективных вакцин, снижением иммунитета, неэффективностью антибактериальных препаратов из-за высокого уровня устойчивости бактериальных возбудителей и при терапии вирусных инфекций. Зачастую врачи вынуждены ограничиваться лишь напоминанием правил безопасного поведения детей: мыть руки перед едой, купаться в разрешенных для этого местах, употреблять только свежую еду и т. д. Соблюдение этих нехитрых правил способно в значительной степени снизить вероятность заражения вирусными кишечными инфекциями у детей.

Если все же случилось так, что ребенок или взрослый заболел, то в первую очередь необходимо обратиться к врачу, особенно это касается новорожденных и грудничков, так как обезвоживание организма у них может произойти очень быстро.

Кишечные инфекции часто протекают на фоне ослабленного иммунитета и усиливают развитие иммунодефицитного состояния. Чтобы избежать перехода заболевания в хронические формы, врачи рекомендуют использовать в дополнение к комплексной терапии препараты на основе интерферона.

«Интерферон — это белок, который образуется в организме человека в ответ на проникновение вируса, — рассказывает Н. В. Кузьмина, доцент кафедры педиатрии и неонатологии СПбГМУ им. И. И. Мечникова. — Он действует как защитник — мешает вирусам попасть в здоровые клетки и размножаться в организме. При использовании лекарств данного класса сокращается продолжительность интоксикации организма ребенка, значительно уменьшается воспалительный процесс в кишечнике — быстро исчезает слизь, примеси из стула. Более эффективно интерферон действует в сочетании с таурином».

Электронная медсестра для больных гепатитом С

В российском Appstore появилось приложение «Дневник пациента» для больных, проходящих курс лечения гепатита С.

С каждым годом проблема гепатита С становится все более острой. На сегодняшний день, по статистике Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано около 150 млн человек с гепатитом С. При этом ежегодно от 350 до 500 тысяч человек умирает от заболеваний, связанных с этим заболеванием.

Отметим также, что только на территории Российской Федерации за январь-февраль было выявлено 9633 новых случая заболевания гепатитом С (по данным Роспотребнадзора).

Гепатит С может грозить серьезными осложнениями, такими как цирроз (рубцевание печени), печеночная недостаточность и рак печени. По данным Всемирной организации здравоохранения гепатит С является причиной 40% случаев рака печени. Из-за длительного бессимптомного периода гепатит С называют «ласковым убийцей».

Зачастую больные гепатитом С относятся к своему заболеванию как к приговору. В 80% случаев это заболевание убивает тех, кто неправильно лечится. Даже кратковременное снижение концентрации лекарств в крови может существенно ухудшить состояние больного.

С помощью «Дневника пациента» больные могут отслеживать курс назначенной врачом терапии. Создание этого приложения — это еще одна возможность напомнить людям о том, что крайне важно своевременно проходить профилактику.

Пока приложение разработано на базе IOS, но планируется, что в будущем приложение появится и на базе Android.

Специалисты по разработке приложения предупреждают, что «Дневник пациента» — это только вспомогательный инструмент. Информация в данном приложении не должна использоваться для самостоятельной диагностики лечения и не может быть заменой очной консультации врача.

Диарея: россияне предпочитают купировать симптомы, а не лечить причину

По данным компании IMS Health, в 2014 г. было продано более 186 млн упаковок противодиарейных средств, среди которых 140 млн — адсорбенты и средства, замедляющие перистальтику кишечника, и всего 23,7 млн — противомикробные препараты. Результаты статистики говорят о том, что россияне чаще склонны делать выбор в пользу препаратов, воздействующих не на причину заболевания, а лишь на купирование его симптомов.

О том, как стоит лечить диарею и как ее избежать, на пресс-мероприятии компании «Гедеон Рихтер» рассказал А. Буеверов, д.м.н.,

профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Ежегодно в мире регистрируется порядка 1,7 млрд случаев диареи, причины которой могут быть связаны как с пищевым отравлением, так и с кишечной инфекцией. Однако статистика, предоставленная Всемирной организацией здравоохранения, показывает, что большинство случаев диареи являются следствием инфекции кишечного тракта, причиной которой могут быть ротавирус и бактерия *Escherichia coli*.

Проблема диареи — весьма деликатная, и многие не обращаются к врачу потому, что чувствуют стеснение при разговоре на такую тему. При этом несерьезное отношение может повлечь за собой вполне серьезные последствия. По данным ВОЗ, диарея является одной из основных причин детской смертности (в среднем дети болеют диареей три раза в год) и входит в топ-10 смертельных заболеваний в мире. Она возникает в основном в результате употребления загрязненных пищевых продуктов и воды. В подавляющем большинстве случаев причиной диареи является инфекция.

Для того чтобы свести вероятность возникновения диареи к минимуму, достаточно следовать всего двум простым правилам:

- Соблюдать личную гигиену: мыть руки до еды, после посещения туалета, вернувшись с улицы, после контакта с больными.
- Соблюдать гигиену питания: обязательно мыть фрукты и овощи перед употреблением, не оставлять продукты питания на открытом воздухе, соблюдать температурный режим хранения, хорошо промывать посуду и кухонную утварь после соприкосновения с сырым мясом и молочными продуктами.

Если диарея уже возникла, то:

- Обязательно обратиться к доктору (особенно если есть высокая температура) для выяснения причины и назначения корректного лечения. Времена, когда пациентов с диареей «запирали» на три недели в инфекционном отделении больницы, давно прошли. Сегодня такое возможно только при подозрении на холеру.
- В ситуации, когда обращение к доктору невозможно, отдать предпочтение препаратам, которые будут воздействовать на причину, а не симптомы диареи. Внимательно читать инструкции к препаратам, особенно пункт «Противопоказания».
- Отказаться от лечения диареей народными способами, например, крепкими спиртными напитками.
- Соблюдать обильный питьевой режим, использовать специальные препараты для регидратации организма. Во время диареи вода и электролиты (натрий, хлор, калий и бикарбонат) выводятся из организма. Если эти потери не возмещаются, дегидратация может привести к смерти.
- Отказаться от голодания: есть небольшими порциями.
- Сохранять силы, меньше двигаться.

Молочные продукты помогут защитить ребенка от аллергии

Японские ученые выяснили, что риск развития экземы, астмы и атопического дерматита ниже у детей, рожденных от женщин, которые во время беременности регулярно употребляли молочные продукты.

Целью исследования стало выявление взаимосвязи между употреблением молочных продуктов, кальция и витамина D будущими мамами и развитием аллергических заболеваний их детей в возрасте 23–29 месяцев. В исследовании приняли участие 1354 пары «мать + ребенок, появившийся на свет между 2007 и 2008 годами». Аллергические диагнозы ставились в соответствии с критериями программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (ISAAC).

Употребление сыра во время беременности снижает риск развития астмы у детей (-56%), а включение в рацион беременных йогурта — риск развития атопического дерматита (-51%). В целом высокий уровень потребления кальция и молочных продуктов вообще во время беременности значительно снижает риск развития аллергических заболеваний у детей. Однако избыточное потребление витамина D повышает риск развития у ребенка экземы.

Современные представления о запоре

Е. Ю. Плотникова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Рассмотрены современные подходы к лечению пациентов с запорами. Новые препараты, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических испытаниях, расширяют терапевтические возможности в лечении хронического запора.

Ключевые слова: хронический запор, методы лечения, слабительные средства.

Abstract. Modern approaches to treatment of patients suffering from constipations were considered. New preparations whose efficiency was proven in randomized clinical researches, expand therapeutic options in chronic constipation treatment.

Keywords: chronic constipation, methods of treatment, laxatives.

Запоры являются серьезной медицинской и социальной проблемой. В развитых странах запорами в той или иной степени страдают от 30% до 50% трудоспособного населения и от 5% до 20% детей [1]. У пожилых запор встречается в 5 раз чаще, чем у лиц молодого возраста [2]. У многих людей это состояние носит хронический характер. В России точной статистики не существует по ряду причин:

- диагноз «запор» не входит в статистические отчеты;
- подавляющая часть страдающих этим заболеванием людей обращаются за лечением в аптеки, так как практически все слабительные средства отпускаются без рецепта;
- врачи негастроэнтерологи при сборе анамнеза часто не спрашивают пациентов о характере их стула;
- учитывая деликатность проблемы, сами пациенты не всегда рассказывают о ней врачу на приеме.

Запоры бывают первичные и вторичные (табл. 1), острые и хронические и чаще являются симптомом другого заболевания. Единой классификации запоров не существует. Согласно Римским критериям III у пациента можно диагностировать хронический запор, если его проявления происходят в течение не менее полугода и в последние три месяца у пациента имели место не менее двух из следующих шести симптомов [3]:

- сильное натуживание чаще, чем при каждой четвертой дефекации;
- комковатый или твердый стул чаще, чем при каждой четвертой дефекации;
- меньше, чем три дефекации в неделю;
- ощущение неполного опорожнения кишечника более чем при четверти дефекаций;
- ощущение блокады в аноректальной области не менее чем при четверти дефекаций;
- помощь дефекации манипуляциями пальцами в области заднего прохода. Дополнительные критерии:
- стул редко бывает без применения слабительных средств;
- недостаточно критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Лекарства, нежелательной лекарственной реакцией приема которых может быть запор [8]:

- агонисты 5-НТ₃ рецепторов (ондансетрон);
- антидепрессанты (циталопрам, флуоксетин, имипрамин);
- опиаты (кодеин, морфин);
- нестероидные противовоспалительные средства (напроксен, ибупрофен);
- противосудорожные (карбамазепин, этосуксимид, топирамат);
- бензодиазепины (диазепам, феназепам);
- миорелаксанты (баклофен);
- рентгеноконтрастные средства (соли бария);
- противозвонные средства;
- ингибиторы протонной помпы;

- Н₂-блокаторы;
- антихолинергические средства:
 - трициклические антидепрессанты (амитриптилин);
 - противопаркинсонические препараты (бипериден, бромкриптин);
 - нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, рисперидон, тиоксантин, фенотиазин);
 - спазмолитики (атропинпроизводные);
 - антигистаминные;
 - спазмолитики разных групп (дротаверин, мебеверин, масло мяты перечной);
 - притивотуберкулезные средства (изониазид);
 - антибиотики (цефалоспорины);
 - ситенные антимикотики (кетоназол);
 - липидоснижающие средства (холестирамин, коlestипол*);
 - гестагены (медрогестон*, аллилэстренол*);
- антигипертензивные:
 - блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, пинаверия бромид);
 - диуретики (салуретики, торасемид, амилорид);
 - центрального действия (клонидин);
 - антиаритмические (амиодарон);
 - бета-адреноблокаторы (атенолол);
 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл);
- препараты, содержащие катионы:
 - алюминия (антациды, сукральфат);
 - кальция (антациды, пищевые добавки);
 - висмута (субцитрат висмута);

Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

Первичные (идиопатические) и вторичные запоры	
Первичные запоры	Вторичные запоры
СРК с запорами	Диетические нарушения
С нормальным кишечным транзитом	Обезвоживание
С медленным кишечным транзитом [4]	Недостаточная физическая активность
	Нежелательные лекарственные реакции ряда лекарственных препаратов (табл. 2)
Ректальные расстройства дефекации: • диссинергия тазового дна [5]; • болезнь Гиршпрунга; • анизмус (отсутствие открытия наружного анального сфинктера и расслабления мышц тазового дна) [6]; • парадоксальные сокращения мышц тазового дна; • функциональная ректосигмоидная обструкция; • синдром спастического тазового дна; • синдром опущения промежности	Пожилой возраст
	Беременность
	Механическая непроходимость: • рак толстой кишки; • послеоперационные осложнения
	Хроническое обструктивное заболевание легких [7]
	Эндокринные нарушения: • диабет; • гипотиреоз; • гиперкальциемия; • гиперпаратиреоз; • гипокалиемия; • уремия
	Неврологические заболевания: • цереброваскулярные нарушения; • рассеянный склероз; • болезнь Паркинсона
Психологические расстройства: • депрессия; • тревога	

Методы лечения запора, уровни рекомендаций				
Группа	Препарат, МНН	Уровень рекомендаций	Уровень и степень доказательств	Нежелательные лекарственные реакции
Клетчатка	Отруби	B	3C	Метеоризм, мальабсорбция железа и кальция
	Псиллиум		1C	Метеоризм
	Метилцеллюлоза		3C	Метеоризм
	Кальция поликарбофил		3C	Метеоризм
Смягчающие	Докузат натрия	B		
Осмотические	Сорбитол			Метеоризм, боли в животе
	Лактулоза	B	2B	Метеоризм, боли в животе
	Полиэтиленгликоль	A	1A	Недержание мочи
Стимулирующие	Глицерин			Раздражение прямой кишки
	Бисакодил	B	2B	Спастические боли в животе, недержание кала, мальабсорбция, диарея
	Пикосульфат натрия			Спастические боли в животе, недержание кала, мальабсорбция, диарея
	Антрахиноны	B	2B	Спастические боли в животе, недержание кала, мальабсорбция, диарея
Солевые	Сульфат магния (MOM)			Недержание мочи, боль в животе, обезвоживание
Смазывающие	Минеральное масло			Стеаторея, обезвоживание, недержание мочи
	Жидкий парафин			
Клизмы				Механическая травма, недержание кала, привыкание
Прокинетики	Пруклоприд		1B	Головная боль, диарея
	Любипростон	A	1B	
Активаторы хлорных каналов	Линаклотид			
Биофидбэк-терапия			1A	
Хирургические методы			2B	

- железа (сульфат железа);
- лития;
- цитостатики:
 - алкалоиды барвинка (винкристин);
 - алкилирующие агенты (циклофосфамид);
 - препараты для лечения рака предстательной железы (доксазозин, финастретид*, оксипутинин);
- эндокринные препараты (памидроновая и аледроновая кислоты);
- симпатомиметики (эфедрин, тербуталин*);
- ренальный чай (толокнянка, брусника);
- слабительные средства при привыкании.

Клиническая оценка запора включает в себя выявление причин возникновения запоров, особенности питания, прием лекарственных препаратов, длительность запоров, а также симптомы тревоги:

- недавние изменения кишечного статуса;
- возраст старше 50 лет;
- кровь в кале;
- анемия;
- потеря веса;
- семейный рак толстой кишки.

Очень удобно при описании формы стула использовать Бристольскую шкалу оценки кала [9]. Диагностические мероприятия должны в себя включать толстокишечную манометрию, рентгенологическую оценку скорости транзита по кишечнику, электромиографию, МРТ-дефектографию, тест на эвакуацию баллона, эндоскопическое исследование. Если присутствуют «симптомы тревоги», обследование проводится более углубленное.

Лечение запоров назначается в зависимости от их причины, при симптоматических или вторичных запорах проводится лечение основного заболевания, а при необходимости добавляются лаксативные средства или хирургическое лечение (рис.). Медицинская помощь должна быть направлена на модификацию образа жизни — изменения рациона питания и физические упражнения, рекомендуется включать в рацион потребление большого количества клетчатки и жидкости, уменьшение потребления чая, кофе, алкоголя. Но модификация диеты, гидратация и физическая нагрузка не нашли отражения в доказательных исследованиях и получили уровень дока-

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

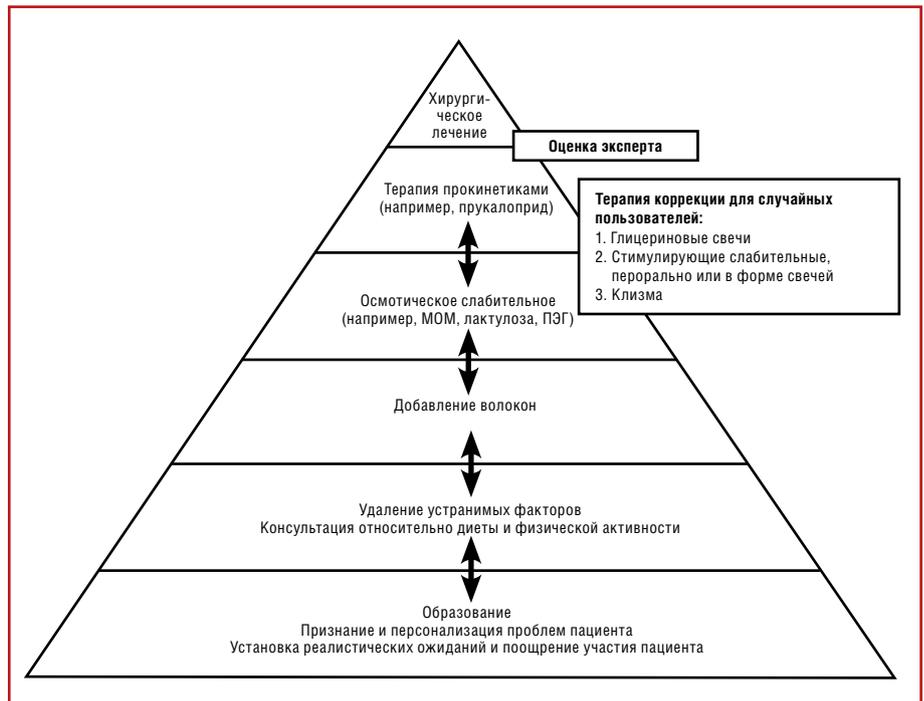


Рис. Пирамида лечения хронических запоров

зательности D (мнения экспертов, отдельные наблюдения или национальные отчеты) [10]. Наиболее полезной для предотвращения запоров явилась комбинация «совместное увеличение в рационе растительной клетчатки (отрубей), фруктов и овощей» — уровень доказательности С1 (данные наблюдательных исследований с последующей статистической обработкой результатов).

При неэффективности вышеописанных мероприятий пациентам предлагаются слабительные средства. Эта группа препаратов очень разнообразна и включает в себя лекарства с разным механизмом действия:

- раздражающие вещества, повышающие функцию преимущественно тонкой кишки (касторовое масло, слабительные смолы);
- раздражающие вещества, усиливающие двигательную функцию преимущественно толстой кишки (антрагликозиды — ревеня, крушина, листья сенны, сабур (алоэ), фенолфталеин, изафенин, сера, бисакодил, пикосульфат натрия);
- осмотические слабительные — вещества, затрудняющие всасывание на всем протяжении кишечника, а также усиливающие его секреторную функцию (сульфаты магния и натрия, растворимые фосфаты, лактулоза, полиэтиленгликоль, тартраты (кислый виннокислый калий,

сенъетова соль), карловарская соль, слабительные минеральные воды, каломель;

- вещества, способствующие размягчению и смазыванию содержимого толстой кишки (вазелиновое масло, жидкий парафин, докузат натрия);
- клетчатка — вещества, обладающие способностью набухать в кишечнике; увеличиваясь в объеме, они механически раздражают рецепторы кишечной стенки (псиллиум, отруби, агар-агар, морская капуста, манна и т. п.);
- пробиотики;
- новые агенты (тегасерод, пруклоприд, линаклотид).

Характеристика отдельных слабительных препаратов с позиции доказательной медицины

Клетчатка

Системные обзоры показывают, что растворимая клетчатка (например, псиллиум или шелуха семян подорожника) в отличие от нерастворимых пищевых волокон (например, пшеничные отруби) улучшает кишечные симптомы при хроническом запоре [11] и СРК [12]. Обзор 4 исследований [13] с применением псиллиума показал, что растворимые пищевые волокна уменьшали отдельные кишечные симптомы (например, частоту и консистенцию стула и чувство напряжения и неполного опорожнения) при хроническом

запоре [11]. Метаанализ 17 исследований выявил, что растворимые волокна уменьшали симптомы запора при СРК, но воздействие на абдоминальные боли было переменным [12]. Очередное рандомизированное исследование с участием 275 пациентов показало преимущество псиллиума (10 г два раза в день в течение 1 месяца; 57%) по сравнению с плацебо (то есть рисовая мука, 35%), но не пшеничных отрубей. Но уже через 3 месяца эффективность применения отрубей была лучше, чем плацебо [14]. Более 60% пациентов, участников рандомизированных исследований, отмечали неблагоприятные последствия, в первую очередь запор или понос при приеме отрубей или псиллиума. Взятые вместе потенциальные терапевтические преимущества, низкая стоимость, профиль безопасности и другие преимущества пищевых волокон для здоровья пациентов оправдывают включение клетчатки в качестве первого шага у пациентов с хроническими запорами, особенно в первичном звене здравоохранения. В отличие от запоров с нормальным кишечным транзитом, пациенты с лекарственно-индуцированным запором или сниженным кишечным транзитом вряд ли будут реагировать на клетчатку [15]. При назначении клетчатки пациенты должны быть проинструктированы, что необходимо начинать прием с 2 ежедневных доз с жидкостью и/или с едой и постепенно корректировать дозу после 7- или 10-дневного приема. Они не должны ожидать немедленной нормализации стула, как при приеме слабительных других групп, а принимать клетчатку в течение нескольких недель. Они также должны быть предупреждены, что клетчатка может усилить метеоризм, который часто снижается после нескольких дней.

Осмотические слабительные

Исследования по сравнительной эффективности осмотических и стимулирующих слабительных показали, что осмотические агенты могут быть предпочтительнее стимулирующих слабительных у пациентов, которых оба агента одинаково эффективны, потому что есть много доказательств краткосрочной и долгосрочной эффективности для определенного осмотического агента — полиэтиленгликоля (ПЭГ). Метаанализ 7 контролируемых исследований с 1141 участником, оценивающий осмотические и стимулирующие слабительные при идиопатическом хроническом запоре, выявил необ-

ходимые для лечения (95%, ДИ 2–4) 4 основных осмотических агента — ПЭГ, магния цитрат, натрия фосфат и невсасывающиеся углеводы [16]. Эти гипертонические продукты извлекают жидкость в просвет кишечника путем осмоса, в результате чего развивается диарея. Тем не менее, ПЭГ и растворы электролитов используются, как правило, не при хронических запорах, а для промывания и очищения толстой кишки. Пациенты могут самостоятельно титровать дозы этих слабительных до достижения мягкого, но не жидкого стула. Больше всего исследований, подтверждающих эффективность, в том числе контролируемых с длительностью 6 месяцев, существуют для ПЭГ [17–19]. Хотя инструкция рекомендует прием ПЭГ максимальной продолжительностью 2 недели, ретроспективные исследования подтвердили, что ПЭГ сохраняет свою эффективность до 24 месяцев лечения [20, 21].

Гидроксид магния и другие его соли улучшают частоту и консистенцию стула. Всасывание магния ограничено, и применение магниевых слабительных, как правило, безопасно. Тем не менее, есть несколько сообщений о случаях тяжелой гипермагниемии после использования слабительных на основе магния у больных с почечной недостаточностью [22]. При СРК применение солей магния не рекомендуется.

Некоторые осмотические соли, такие как Карловарская соль, получаемые из природных источников, используются для лечения запоров в течение многих лет. Они почти не изучались систематически, но, вероятно, безопасны для всех, кроме пациентов с хронической почечной или сердечной недостаточностью [15]. Если они используются в течение длительного времени, их плохой вкус может стать проблемой для пациентов.

В Cochrane Database представлены 10 рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ПЭГ и лактулозы. ПЭГ превосходил лактулозу по показателям частоты, консистенции стула и болям в животе [23]. В рандомизированном перекрестном исследовании F. A. Lederle и соавт. лактулоза и сорбитол обладали слабительным действием, но применение лактулозы чаще вызывало тошноту [24]; сорбитол менее сладкий, чем лактулоза, лучше ускорял опорожнение толстой кишки [25, 26]. Бактериальный метаболизм не всасываемых углеводов

приводит к метеоризму, дискомфорту, иногда болям в животе без слабительного эффекта. В таких ситуациях необходимо обследовать пациентов с целью выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). После лечения СИБР слабительные описываемой группы переносятся лучше, но они недостаточно эффективны при запорах с замедленным кишечным транзитом [27].

Вышеописанные группы слабительных изучались в педиатрической практике. Несмотря на широкое использование слабительных для лечения запора у детей, имеет место недостаток доказательств в поддержку этой практики. В обзор M. Gordon и соавт. были включены восемнадцать исследований с общим количеством 1643 пациентов, в которых сравнивалось девять различных слабительных агентов либо между собой, либо с плацебо. Результаты этого обзора показывают, что ПЭГ увеличивает частоту перистальтических движений кишечника у детей с запорами. Применение ПЭГ было самым безопасным, с более низким уровнем незначительных нежелательных лекарственных реакций по сравнению с другими агентами. Общие нежелательные лекарственные реакции включали метеоризм, боли в животе, тошноту, диарею и головную боль. Было доказано, что жидкий парафин (минеральное масло) также увеличивал частоту перистальтических движений кишечника у детей с запорами, при этом был безопасен в использовании. Общие нежелательные лекарственные реакции с жидким парафином включали боли в животе, вздутие и водянистый стул. Не было никаких свидетельств того, что лактулоза превосходит другие изученные агенты, но и не было никаких исследований, сравнивающих ее с плацебо. Кроме того, эти исследования были относительно короткие по продолжительности и поэтому трудно оценить долгосрочную эффективность этих препаратов для лечения детских запоров. Долгосрочная эффективность важна, так как эта проблема у детей часто носит хронический характер [28].

Стимулирующие слабительные

Стимулирующие слабительные (например, бисакодил, глицериновые суппозитории, пикосульфат натрия, антрахиноны) индуцируют схваткообразные боли в толстой кишке, а при длительном использовании бисакодил и пикосульфат натрия вызывают

мальабсорбцию [28–31]. Эти препараты имеют двойной механизм действия. Они ингибируют резорбцию жидкости из тонкой и толстой кишки и вызывают секреторную диарею в зависимости от дозы, а также они имеют заметный прокинети́ческий эффект, что может привести к судорогам и боли в животе. Стимулирующие препараты действуют через 6 часов и до 12 часов после приема [32]. Эти агенты могут быть использованы в качестве экстренного средства (например, если у пациента не было стула 2 дня) или более регулярно при необходимости [33]. Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны) не нужно принимать ежедневно, в течение недели может быть достаточно одной или двух доз. Хронические передозировки препаратов этой группы вызывают нежелательные лекарственные реакции, но прием в рекомендуемой дозе не вызовет никаких нежелательных проблем, например гипокалиемии, хотя эта нежелательная лекарственная реакция часто озвучивается. Некоторые пациенты говорят, что у них развивается устойчивость к этим препаратам и, следовательно, они вынуждены искать другие средства, но этот вопрос систематически не изучался. Шведское ретроспективное исследование показало, что около половины всех пациентов умеренно увеличивали дозу пикосульфата натрия в течение нескольких лет использования, но они не принимали более максимальной рекомендованной дозы. Некоторые пациенты даже смогли снизить дозу [34]. В многоцентровом исследовании 468 пациентов с хроническим запором использование пикосульфата натрия улучшило не только частоту и качество стула, но и другие симптомы (например, улучшение эвакуации), а также качество жизни по сравнению с плацебо [19]. Кроме того, боль в животе не была серьезной проблемой у 5,6% пациентов, получавших пикосульфат натрия, против 2,2%, получавших плацебо. Другие сравнительные исследования показали, что бисакодил, который имеет механизм действия, подобный пикосульфату натрия, также эффективен [35, 36]. На основе вывода исследователей, значительное улучшение наблюдалось у пациентов, получавших бисакодил (74,6%) и пикосульфат натрия (79,2%), оба препарата хорошо переносились в течение 4-недельного приема [32].

Антрахиноны естественным образом присутствуют в виде гликозидов. Эти соединения не активны в тонкой кишке и, таким образом, не влияют на нее. Фармакологическая активность антрахинонов возникает только в толстой кишке в результате бактериальной активации, наиболее изучены в этой группе чистые сеннозиды [37]. Никакой связи между использованием антрахинонов и раком толстой кишки не было доказано ни в одном из эпидемиологических исследований, которые изучали этот вопрос [38]. Не существует также опасности повреждения вегетативной нервной системы при приеме стимулирующих слабительных [39, 40], а неврологические повреждения, скорее всего, являются причиной запоров, а не результатом применения этих препаратов [41]. В настоящее время врачи гораздо реже запрещают пациентам долгосрочное использование стимуляторов, тем более, что эта самая востребованная группа слабительных средств у населения. Коричневая окраска слизистой оболочки толстой кишки, которая появляется после использования антрахинона (меланоз), не имеет функциональной значимости [42]. Исследования по гранулированной композиции выявили липофусцин, а не меланин, обуславливающий пигментацию слизистой оболочки толстой кишки, что может определить термин «липофусциноз толстой кишки». Этот процесс считается доброкачественным и обратимым. Исчезновение пигмента обычно происходит в течение года после окончания приема антрахинона [43]. У пациентов с меланозом толстой кишки гораздо лучше видны полипы и опухоли при эндоскопическом исследовании, так они не имеют пигментации [44]. А. Р. Passmore и соавт. провели сравнительное исследование по клинической и экономической эффективности лактулозы (15 мл 2 раза в сутки) и комбинации сенны с клетчаткой (10 мл в сутки) при лечении запоров у пожилых пациентов с ограниченной подвижностью. Оба метода лечения были эффективны и хорошо переносились, при этом у пациентов, получавших лактулозу, была необходимость увеличивать дозу. В итоге комбинация «сенна + клетчатка» была значительно более эффективной, чем лактулоза при более низкой стоимости [45].

Линаклотид

Линаклотид — пептид, активизирующий гуанилатциклазу С в энтероцитах,

не лицензирован в России. В результате приема линаклотида увеличивается секреция хлора, воды и бикарбонатов в просвет кишки, возрастает скорость кишечного транзита. Его фармакологические эффекты реализуются локально в желудочно-кишечном тракте с минимальной системной абсорбцией после перорального приема. Он устойчив к воздействию желудочной кислоты, трипсина, пепсина, аминопептидазы и химотрипсина [46]. Линаклотид и его метаболиты активируются путем окисления в желудочно-кишечном тракте, в просвете кишечника линаклотид метаболизируется до мелких пептидов и аминокислот, от 3% до 5% активного препарата или метаболита выводится с калом [47, 48]. Линаклотид ингибирует абсорбцию натрия из просвета кишки [49], ускоряет толстокишечный транзит [50], повышает кишечную секрецию [51] и улучшает симптоматику у пациентов с хроническими запорами [52, 53].

26-недельное рандомизированное, двойное слепое исследование было проведено в 102 центрах по всей территории Соединенных Штатов. Целью этой III фазы клинических испытаний была оценка безопасности и эффективности линаклотида в суточной дозе 290 мкг против плацебо у пациентов с СРК-3 (СРК с запорами), в исследовании принимали участие 804 пациента [54]. Эффективность линаклотида по конечным точкам была выявлена у 33,7% пациентов против 13,9% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Уменьшение боли на фоне приема линаклотида отмечено у 48,9% больных против 34,5% пациентов, получавших плацебо, а полная спонтанная дефекация была более 3 раз в неделю у 47,6% больных при приеме линаклотида, против 22,6% в группе плацебо [55].

12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Рао и соавт. [56] включало 800 пациентов с параллельными группами, которые принимали 290 мкг линаклотида или плацебо один раз в день. 33,6% пациентов, принимавших линаклотид, получили результаты, соответствующие конечным точкам, по сравнению с 21% плацебо ($p < 0,0001$), в том числе — учащение дефекаций, уменьшение метеоризма и кишечного дискомфорта. На протяжении всего периода исследования пациенты, принимавшие линаклотид, показали устойчивое улучшение дефекации. На фоне приема линаклотида возникающие нежела-

тельные лекарственные реакции были легкой или умеренной степени тяжести — значительно более высокой уровень диареи в 19,5% (против 3,5 плацебо) ($p < 0,0001$), метеоризм ($p = 0,0084$) и боли в животе ($p = 0,0462$) по сравнению с плацебо. Лечение было прекращено у 7,9% пациентов, принимающих линаклотид, и у 2,8% в группе плацебо из-за нежелательных явлений, в основном диареи, каких-либо клинически значимых серьезных нежелательных лекарственных реакций в исследовании не было выявлено [53, 57].

Линзесс* (линаклотид) сегодня является одобренным FDA лекарственным препаратом, доступен в капсулах по 145 и 290 мкг. Средняя оптовая цена (APM) составляет \$255 за 30 капсул [58].

Сегодня проходит III фаза клинических испытаний препарата плеканатид (SP-304), который представляет собой синтетический аналог урогуанилина для лечения хронических запоров и СРК-3 [59]. При использовании этого препарата улучшалась клиническая картина при запорах в отношении частоты, последовательности дефекаций, а также уменьшались напряжение и абдоминальный дискомфорт у 80 пациентов с хроническим запором в первом двухнедельном исследовании IIА фазы в суточных дозировках 0,3 мг, 1 мг, 3 мг и 9 мг [60].

Лубипростон

Лубипростон — активатор хлоридных каналов. Он одобрен в США с 2006 года для лечения запоров (уровень рекомендаций А). Однако препарат не прошел регистрацию в Европе и России, из-за чего не применяется в нашей стране. Лубипростон относится к новому классу кишечных секретогенов и является двуциклической жирной кислотой, производным метаболизма простагландина E1 [61, 62]. Лубипростон активирует хлоридные каналы-2 на апикальной стороне кишечных эпителиоцитов и увеличивает кишечную секрецию хлоридов, тем самым индуцирует секрецию жидкости в кишечнике, улучшая ее транзит, при этом лубипростон не влияет на двигательную активность толстой кишки [63]. В недавно опубликованном отчете о проведении III фазы исследования представлены данные о 224 пациентах с хроническим запором (ХЗ) (в среднем менее 3 дефекаций в неделю) [64]. При

этом 80% из 120 пациентов, получавших лубипростон, имели дефекацию в течение последующих 48 ч после приема первой дозы по сравнению с 60,7% из 122 пациентов, получавших плацебо ($p = 0,0013$). Через 4 недели исследования пациенты, получавшие лубипростон, имели достоверное улучшение консистенции стула, степени натуживания и тяжести запора по сравнению с получавшими плацебо. Более ранние исследования продемонстрировали эффективность лубипростона в облегчении запора, абдоминального натуживания и абдоминального дискомфорта после 48 недель лечения и у пожилых пациентов (старше 65 лет) [65]. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были тошнота, головная боль, метеоризм, головокружение, боль в животе и диарея. Тошнота — это дозозависимая нежелательная лекарственная реакция лубипростона, который сводится к минимуму при его употреблении с едой и питьем. Следует отметить, что в отличие от СРК-3, когда лубипростон назначают в дозе 8 мг 2 раза в сутки, при ХЗ его применяют в дозе 24 мг 2 раза в сутки. J. F. Johanson и соавт. в двойном слепом исследовании выявили, что лубипростон увеличивает количество спонтанных дефекаций в зависимости от дозы, при этом увеличение дозы до 72 мкг/сутки не обеспечивают явное преимущество риска и пользы по сравнению с дозой 48 мкг/сутки [66]. С. F. Varish и соавт. показали положительные результаты применения лубипростона в многоцентровом двойном слепом исследовании. 237 пациентов в течение 4 недель принимали 24 мкг лубипростона и имели более частые спонтанные дефекации уже в первые 24 часа, чем пациенты, принимавшие плацебо дважды в день (61,3% против 31,4%, $p < 0,0001$) [67]. Наиболее частая нежелательная лекарственная реакция при приеме лубипростона — тошнота, которая является причиной прекращения лечения у 5% пациентов, еще реже отмечаются головная боль и диарея [68]. В. Gras-Miralles и соавт. в своем обзоре рекомендуют принимать в качестве слабительного лубипростон при болезни Паркинсона и опиоидных запорах у онкологических больных [69]. На основании исследований A. Ford и N. Soares [16] и R. Schey [70] Амитаза** (лубипростон) рекомендо-

ван FDA в дозировке 24 мкг два раза в день для лечения хронического запора и в более низкой дозировке (8 мкг два раза в день) для лечения СРК-3 у женщин. Средняя стоимость приема Амитазы (лубипростон) на месяц составляет в среднем 122 долл. США.

Прокинети́ческие средства

Хронический запор является расстройством со снижением моторики, поэтому было бы логично попытаться воздействовать на него прокинети́ческими агентами. В соответствии с современным уровнем знаний, основными прокинети́ческими средствами являются агонисты 5-НТ₄ рецепторов. В этом классе лекарств хорошо изучены в рандомизированных контролируемых испытаниях цизаприд, прукалоприд и тегасерод, которые были умеренно эффективны при хронических запорах. Цизаприд и тегасерод были изъяты с рынков ряда стран из-за большого количества нежелательных лекарственных реакций, в России эти препараты на сегодняшний день не зарегистрированы.

Избирательность прукалоприда значительно отличает его от старших поколений альтернативных препаратов путем сведения к минимуму возможных нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, концепция поиска аналогичных лигандов открывает широкие возможности для дальнейшего развития лекарственных препаратов и создания агонист-специфических эффектов в различных типах клеток, тканей или органов. Селективный агонист 5-НТ₄ рецепторов прукалоприд является инновационным препаратом с привлекательным профилем безопасности для лечения пациентов, страдающих гипомоторными расстройствами ЖКТ [71]. Прукалоприд имеет высокое сродство и избирательность к 5-НТ₄ рецепторам ЖКТ. За время существования препарата прукалоприд было проведено несколько крупных и долгосрочных исследований, которые в полной мере оценили риски и преимущества использования прукалоприда при ХЗ [71–73]. 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 2 мг в сутки, которые отметили ≥ 1 пункт улучшения по 5-балльной подшкале

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

** Препарат в РФ не зарегистрирован.

PAS-QOL, составила 45,3%, по сравнению с 21,3% с теми, кто получал плацебо ($p \leq 0,001$), но число ответов во всех исследованиях было менее 50%. В ходе других испытаний — PRU-США-11 и PRU-США-13 не было выявлено никакого 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%) (ОР 1,21, 95% ДИ: 1,06, 1,38). Нежелательные лекарственные реакции, 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 [74]. R. Sinca и соавт. сравнили эффективность, безопасность и влияние на качество жизни макрогола и прукалоприда у 240 женщин с ХЗ, которым другие слабительные не обеспечивали адекватную помощь. Макрогол оказался более эффективным, лучше переносился, чем прукалоприд, для лечения хронического запора в этом исследовании [75]. В настоящее время прукалоприд одобрен в ряде стран Западной Европы для использования при лечении резистентных к другим методам запоров у женщин с ХЗ старше 18 лет. Исследования по применению прукалоприда у мужчин продолжаются. Необходимо подчеркнуть, что существует очень мало исследований, в которых сравнивали эффективность прукалоприда с традиционными слабительными, по этой причине реальный терапевтический эффект прукалоприда как самого эффективного средства остается предположительным [76–78].

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. Прукалоприд зарегистрирован в ряде европейских стран и в России под коммерческим названием Резолор.

Другие агонисты 5-НТ₄ рецепторов

Велусетраг (TD-5108), высокоселективный агонист 5-НТ₄ рецепторов, был протестирован в 4-недельном исследовании II фазы у 401 пациента с ХЗ (согласно Римским критериям III). При применении TD-5108 (15–50 мг) в течение

4 недель количество завершенных дефекаций в неделю увеличилось в среднем до 3,3–3,6 по сравнению с 1,4 при использовании плацебо ($p < 0,05$) [79]. Такие критерии, как натуживание, консистенция стула и использование слабительных, также улучшались при применении TD-5108 по сравнению с плацебо. Зафиксированные нежелательные лекарственные реакции включали диарею и головную боль. Нежелательных лекарственных реакций, присущих препаратам этой группы, не было выявлено [80].

Рензаприд, смешанный агонист рецептора 5-НТ₄ и антагонист рецептора 5-НТ₃, был создан, чтобы улучшить консистенцию стула и увеличить толстокишечный транзит у больных с преобладающим запоров при синдроме раздраженного кишечника [81], и исследовался у пациентов с СПК-3, но не у пациентов с хроническими запорами [82–84]. Рензаприд находится в III фазе клинического исследования в Соединенных Штатах. Ряд других прокинетики агонистов 5-НТ₄ рецепторов были разработаны для желудочно-кишечных расстройств, которые представляют значительный терапевтический интерес, но находятся на ранних стадиях исследований — это *paronapride* (ATI-7505), *cinitapride* (LAS17177), *lintopride* (СТИЛЬ 2875), *lirexapride* (JL17454/СНФ17454), PF885706 и E3620. Агонисты 5-НТ₄ рецепторов имеют четкие прокинетики эффекты в кишечнике. Они имеют различия в механизмах действия, но их объединяет высокая безопасность и хороший терапевтический потенциал для лечения нарушений моторики ЖКТ [85].

Нейротрофин-3. В пилотном исследовании эффективности нейротрофина-3 для лечения неврологических расстройств он увеличивал частоту дефекаций и улучшал консистенцию стула в дозозависимой форме. Как результат, нейротрофин-3 был апробирован в пилотном исследовании пациентов, страдающих ХЗ, которые подтвердили, что препарат увеличивает частоту дефекаций, хотя не было данных об улучшении консистенции стула или облегчении кишечного пассажа [86]. В двойном слепом 4-недельном рандомизированном клиническом исследовании 107 пациентов с функциональными запорами (Римские критерии II) нейротрофин-3 в дозе 9 мг достоверно увеличивал общую частоту дефекаций в неделю по сравнению с плацебо (5,7 против 1,8; $p < 0,0003$). Основная частота

завершенных дефекаций увеличилась с 0,85 до 4,40 в неделю после 4 недель лечения ($p = 0,0143$), а среднее количество дней в неделю без кишечного опорожнения составило 1,6 против 3,2 в группе с плацебо ($p = 0,0005$). Препарат не нашел широкого применения при запорах.

Препараты для терапии опиоидиндуцированного запора

Препараты для терапии опиоидиндуцированного запора: метилналтрексона бромид и альвимопан. Два антагониста периферических опиоидных рецепторов были одобрены FDA в 2008 г. для лечения опиоидиндуцированного запора [87]. Метилналтрексона бромид был утвержден для лечения опиоидиндуцированного запора у пациентов с онкозаболеваниями, получающих паллиативную терапию и стойких к слабительным. Альвимопан был одобрен для лечения постоперационной кишечной непроходимости вследствие частичной резекции толстой или тонкой кишки. Ожидалось, что антагонисты периферических опиоидных рецепторов будут облегчать и ХЗ, однако в рандомизированном клиническом исследовании 217 пациентов с хроническим идиопатическим запором альвимопан не увеличил частоту завершенных дефекаций, а также не улучшил степень натуживания или консистенцию стула [88, 89].

Препараты желчных кислот и их транспортеры

Желчные кислоты, которые не всасываются в подвздошной кишке, поступают в толстую кишку, где они деконъюгируются и дегидроксилируются, а затем трансформируются толстокишечной микробиотой до вторичных и третичных желчных кислот, а вторичная дезоксихолевая кислота способна индуцировать толстокишечную секрецию [90]. Это явление, которое упоминается как холерная диарея, минимизируется в подвздошной кишке за счет всасывания 97% желчных кислот, т. е. энтерогепатической циркуляции. Вслед за небольшим пилотным исследованием, II фаза исследования показала, что ингибитор транспортера желчных кислот в подвздошной кишке А3309 ускоряет толстокишечный транзит и улучшает функции кишечника при хроническом запоре [91, 92]. Учащение ≥ 1 полной спонтанной дефекации в неделю в течение 4 из 8 лечебных недель чаще отмечались при приеме А3309 (т. е. 58%, 64% и 75% с 5, 10 и 15 мг дозой соответственно), чем в группе плацебо (33%).

Более высокие дозы (10 и 15 мг) значительно уменьшали дискомфорт, вздутие живота, а форма кала по Бристольской шкале изменилась от номера 2 в начале исследования до номера 4 после лечения. Хотя А3309 хорошо переносился, с дозы 15 мг увеличивались неблагоприятные эффекты, такие как спазмы в животе (27%) и диарея (12,5%), поэтому 23% пациента в этой группе были исключены из исследования. Таким образом, суточная доза 10 мг, которая обеспечивает оптимальное соотношение выгоды к риску применения А3309. В дополнение к улучшению функции кишечника, А3309 также в зависимости от дозы снижает общий холестерин и липопротеины низкой плотности, что может быть особенно полезно для пожилых пациентов с хроническим запором [93]. Эти результаты хотя и перспективные, но должны быть подтверждены более крупными испытаниями III фазы.

Пробиотики

Бактерии толстой кишки влияют на перистальтику толстой кишки [94]. Пробиотики (живые бактериальные препараты) вызывают большой интерес в качестве потенциальных методов лечения запоров [95, 96].

Пробиотические бактериальные препараты, исследуемые при хронических запорах, как правило, состоят из штаммов *Bifidobacterium* [97, 98], *Lactobacillus* [99] и их комбинаций и доступны в виде смешанных препаратов нескольких бактериальных штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus* видов, таких как VSL # 3 [100]. Mollenbrink и Bruckschen [101] в рандомизированном двойном слепом, перекрестном исследовании изучали эффективность лечения 70 пациентов с запорами *E. coli* Nissle-1917. Через четыре недели лечения была получена значительная разница в средней частоте стула в неделю в группе пациентов, получавших *E. coli* Nissle-1917, по сравнению с группой плацебо ($4,9 \pm 1,5$ против $2,6 \pm 1,0$ соответственно дефекаций в неделю), результаты сохранялись и через восемь недель ($6 \pm 1,3$ против $1,9 \pm 1,5$, соответственно дефекаций в неделю). Это исследование также показало существенное различие между пробиотиком и плацебо в улучшении качества (размягчении) кала (2/34 против 16/30 соответственно). И эффективность, и переносимость лечения были значительно лучше в группе пациентов, получавших *E. coli* Nissle-1917. Авторы пришли к выводу, что *E. coli* Nissle-1917 может

успешно применяться в лечении гипертонических хронических запоров.

В исследовании, проведенном Коебник и соавт., пациенты получали пробиотический напиток, содержащий *L. casei* Shirota или плацебо в течение четырех недель. По сравнению с группой плацебо пациенты, получавшие *L. casei* Shirota, отмечали значительно реже умеренные и тяжелые запоры ($p < 0,001$), уменьшение степени запора ($p = 0,003$), размягчение каловых масс ($p < 0,001$) и увеличение частоты дефекаций ($p = 0,004$). Тем не менее, частота вздутия живота не различалась между группами [102].

В исследовании Y. X. Yang и соавт. использовался кисломолочный продукт, содержащий *B. lactis* DN-173 010 и некоторые йогуртные штаммы (*C. thermophilus* и *L. bulgaricus* ($1,2 \times 10^9$ КОЕ/100 г) (экспериментальная группа) или кислое молоко, содержащее неживые бактерии в течение двух недель у женщин с запорами. Исследователи пришли к выводу, что применение кисломолочного продукта, содержащего *B. lactis* DN-173 010, имеет благотворное влияние на частоту и консистенцию стула у взрослых женщин с запором [103].

Пробиотики могут помочь облегчить запор, но их эффективность зависит от штамма бактерий, используемых в исследованиях [104]. В двойном слепом параллельном исследовании с участием 70 здоровых взрослых изучался прием молока 375 г/день, ферментированного с *B. animalis* штамма DN-173 010. В течение 11 дней уменьшилось время толстокишечного транзита на 20% по сравнению с исходным, эффект был более выраженным у женщин с длительным базовым транзитом [105].

Молочнокислые бактерии – пробиотики являются синантропными организмами, практически без патогенного потенциала [106]. Обзор безопасности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* показал, что не существует никакого риска для здоровья потребителей пробиотиков [107, 108]. Таким образом, выводы по применению пробиотиков при запорах следует интерпретировать с большой осторожностью. Необходимо проводить повторные исследования с пробиотическими штаммами, которые доказали свою эффективность. Недостаток данных не позволяет сделать вывод о том, что какой-либо конкретной пробиотик является более эффективным, чем другой [109].

Биофидбэк-терапия

Биофидбэк-терапия (БФБТ) — обучение пациента расслаблять мышцы тазового дна в период натуживания и координировать это расслабление с брюшными мышцами для того, чтобы опорожнить прямую кишку, основанное на принципе биологической обратной связи (ОБС). БФБТ выполняют с помощью сенсорного датчика с манометром, помещаемого в задний проход и прямую кишку. Наполнение прямой кишки моделируют наполнением воздухом баллона. Биофидбэк-тренинг осуществляют путем мониторинга активности мышц тазового дна и сфинктера заднего прохода при дефекации. Тренировки должны сформировать адекватное расслабление анального сфинктера при растяжении прямой кишки баллоном по принципу обратной связи. Известно, что страдающие ХЗ пациенты практически всегда имеют личностные отклонения и эмоциональные расстройства. Именно психотерапевтическим аспектом лечебного воздействия исследователи склонны объяснять сравнительно высокую эффективность курсов биофидбэк-терапии у больных не только с нарушенной эвакуацией, но и замедленным толстокишечным транзитом.

В настоящее время имеется 8 контролируемых исследований ОБС [110]. В 4 исследованиях ОБС сравнивалась с другими видами терапии (слабительные, плацебо, инъекции ботулиноксина), в других 4 — с другими видами ОБС (баллонное давление, вербальная связь). В 3 рандомизированных клинических исследованиях было показано преимущество ОБС (относительный риск 3,6–5,7; 95% доверительный интервал — 2,1–6,3) над плацебо или применением слабительных, мышечных релаксантов и других видов лечения. Недавние исследования продемонстрировали преимущество ОБС у пациентов с расстройствами дефекации, но не с изолированным замедлением кишечного транзита [11]. Поэтому ОБС считается методом выбора для лечения функциональных нарушений дефекации вследствие диссинергии мышц тазового дна. Примерно у 50% пациентов с нарушениями дефекации имеет место также замедление кишечного транзита. Поэтому некоторые пациенты с расстройствами дефекации продолжают страдать от запора и после ОБС, в связи с чем требуют дополнительной стандартной терапии пищевыми волокнами, осмотическими или стимулирующими слабительными.

Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства у пациентов с запорами выполняются при неэффективности всех остальных методов лечения и называются «хирургией отчаяния». Применяются различные оперативные методы, а именно: правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, резекция ректосигмоидного отдела, субтотальная колэктомия. Однако результаты хирургического лечения не всегда оправдывают ожидания [112], в 20–25% случаев после различных вариантов оперативного лечения результаты оперативного лечения являются неудовлетворительными.

Таким образом, хронический запор представляет сложную проблему, с которой часто сталкиваются практические гастроэнтерологи. Современные диагностические методы позволяют клиницистам дифференцировать подтипы хронического запора и назначать дифференцированное лечение. Новые препараты, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических испытаниях, расширяют терапевтические возможности в лечении хронического запора. В сводной табл. 2 представлены основные группы препаратов с уровнем Европейских и Американских рекомендаций. ■

Литература

1. Приворотский В. Ф., Луннова Н. Е. Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей // РЖГГК. 2009. Т. 19. № 1. С. 59–65.
2. WGO/OMGE. Запор. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов. <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>.
3. Rome III Criteria for Constipation — http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885–898.pdf.
4. Hadley S. J., Walsh B. T. Review Gastrointestinal disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa // Curr Drug Targets. 2003; 2: 1–9.
5. Pao C. C., Welcher K. D., Leistikow J. S. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination // Am J Gastroenterol. 1998 Jul; 93 (7): 1042–1050.
6. Gladman M. A., Lunniss P. J., Scott S. M. et al. Rectal hyposensitivity // Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1140–1151.
7. Wald A., Scarpignato C., Kamm M. A. et al. The burden of chronic constipation on quality of life: results of a multinational survey // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 227–236.
8. Adil E. Bharucha, John H. Pemberton, G. Richard Locke. III American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation Gastroenterology. Jan 2013; 144 (1): 218–238.
9. Degen L. P., Phillips S. F. How well does stool form reflect colonic transit? // Gut. 1996; 39: 109–113. Saad R. J., Rao S. S. C., Koch K. L. et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls // Am J Gastroenterol. 2010; 105: 403–411.
10. McKay S. L., Fravel M., Scanlon C. Management of constipation. owa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Oct. 51 p.
11. Suares N. C., Ford A. C. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 895–901.
12. Bijkerk C. J., Muris J. W. M., Knottnerus J. A. et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 245–251.
13. Fenn G. C., Wilkinson P. D., Lee C. E. et al. A general practice study of the efficacy of Regulan in functional constipation // Br J Clin Pract. 1986; 40: 192–197.
14. Bijkerk C. J., de Wit N. J., Muris J. W. M. et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial // BMJ. 2009; 339: b3154.
15. Voderholzer W. A., Schatke W., Muhldorfer B. E. et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation // Am J Gastroenterol. 1997; 92: 95–98.
16. Ford A., Suares N. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // Gut. 2011; 60: 209–218.
17. Corazzari E., Badiali D., Bazzocchi G. et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation // Gut. 2000; 46: 522–526.
18. DiPalma J. A., Cleveland M. V., McGowan J. et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation // Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1436–1441.
19. Mueller-Lissner S., Kamm M. A., Wald A. et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation // Am J Gastroenterol. 2010; 105: 897–903.
20. DiPalma J. A., Cleveland M. V., McGowan J. et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation // Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1436–1441.
21. Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A. et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population // Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1227–1235.
22. Di Palma J. A., Smith J. R., Cleveland M. V. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative // Am J Gastroenterol. 2002; 97: 1776–1779.
23. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J. et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation // Cochrane Database Syst Rev. 2010; 7.
24. Lederle F. A., Busch D. L., Mattox K. M. et al. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose // Am J Med. 1990; 89: 597–601.
25. Wesselius-De Casparis A., Braadbaart S., Bergh-Bohlken G. E. et al. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study // Gut. 1968; 9: 84–86.
26. Skoog S. M., Bharucha A. E., Camilleri M. et al. Effects of an osmotically active agent on colonic transit // Neurogastroenterol Motil. 2006; 18: 300–306.
27. Attar A., Lémann M., Ferguson A. et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation // Gut. 1999; 44: 226–230.
28. Gordon M., Naidoo K., Akobeng A. K., Thomas A. G. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review) // Evid Based Child Health. 2013 Jan; 8 (1): 57–109.
29. Louvel D., Delvaux M., Staumont G. et al. Intracolonic injection of glycerol: a model for abdominal pain in irritable bowel syndrome? // Gastroenterology. 1996; 110: 351–361.
30. Ewe K., Holker B. The effect of a diphenolic laxative (Bisacodyl) on water- and electrolyte transport in the human colon [author's translation] // Klin Wochenschr. 1974; 52: 827–833.
31. Manabe N., Cremonini F., Camilleri M. et al. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers // Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30: 930–936.
32. Kienzle-Horn S., Vix J. M., Schuijt C., Peil H., Jordan C. C., Kamm M. A. Comparison of bisacodyl and sodium picosulfate in the treatment of chronic constipation // Curr Med Res Opin. 2007; 23: 891–899.
33. Kamm M., Mueller-Lissner S., Wald A. et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl // Gastroenterology. 2010; 138 (Suppl 1): S228.
34. Bengtsson M., Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16: 433–434.
35. Kamm M., Mueller-Lissner S., Wald A. et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-

- blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl // *Gastroenterology*. 2010; 138 (Suppl 1): S228.
36. *Kienzle-Horn S., Vix J. M., Schuijt C.* et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1479–1488.
 37. *Passmore A. P., Wilson-Davies K., Stoker C., Scott M. E.* Chronic constipation in long-stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination // *BMJ*. 1993; 307: 769–771.
 38. *Sonnenberg A., Müller A. D.* Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: a meta-analysis // *Pharmacology*. 1993; 47 (Suppl 1): 224–233.
 39. *Dufour P., Gendre P.* Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration // *Gut*. 1984; 25: 1358–1363.
 40. *Kiernan J. A., Heinicke E. A.* Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse // *Neuroscience*. 1989; 30: 837–842.
 41. *Leon S. H., Krishnamurthy S., Schuffler M. D.* Subtotal colectomy for severe idiopathic constipation. A follow-up study of 13 patients // *Dig Dis Sci*. 1987; 32: 1249–1254.
 42. *Müller-Lissner S. A., Kamm M. A., Scarpignato C., Wald A.* Myths and misconceptions about chronic constipation // *Amer J Gastroenterol*. 2005; 100: 232–242.
 43. *Freeman H. J.* «Melanosis» in the small and large intestine // *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 21; 14 (27): 4296–4299.
 44. *Freeman H. J., Lotan R., Kim Y. S.* Application of lectins for detection of goblet cell glycoconjugate differences in proximal and distal colon of the rat // *Lab Invest*. 1980; 42: 405–412.
 45. *Passmore A. P., Wilson-Davies K., Stoker C., Scott M. E.* Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination // *BMJ*. 1993 Sep 25; 307 (6907): 769–771.
 46. *Busby R. W., Kessler M. M., Bartolini W. P.* et al. Pharmacological properties, metabolism and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation // *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 344 (1): 196–206.
 47. *Linzess (linaclotide) capsules, prescribing information.* Cambridge, Mass.: Ironwood Pharmaceuticals; Aug, 2012. Available at: www.frx.com/pi/linzess_pi.pdf. Accessed December 12, 2012.
 48. *Joo N. S., London R. M., Kim H. D., Forte L. R., Clarke L. L.* Regulation of intestinal Cl⁻ and HCO₃⁻ secretion by uroguanylin // *Am J Physiol*. 1998; 274: G633–644.
 49. *Donowitz M., Cha B., Zachos N. C.* et al. NHERF family and NHE3 regulation // *J Physiol*. 2005; 567: 3–11.
 50. *Andresen V., Camilleri M., Busciglio I. A.* et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2007; 133: 761–768.
 51. *Busby R. W., Bryant A. P., Bartolini W. P.* et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit // *Eur J Pharmacol*. 2010; 649: 328–335.
 52. *Johnston J. M., Kurtz C. B., Drossman D. A.* et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 125–132.
 53. *Lembo A. J., Kurtz C. B., Macdougall J. E.* et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation // *Gastroenterology*. 2010; 138: 886–895.
 54. *Chey W. D., Lembo A. J., Lavins B. J., Shiff S. J., Kurtz C. B., Currie M. G., MacDougall J. E., Jia X. D., Shao J. Z., Fitch D. A.* et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety // *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1702–1712.
 55. *Chey W. D., Lembo A. J., Lavins B. J., Shiff S. J., Kurtz C. B., Currie M. G., MacDougall J. E., Jia X. D., Shao J. Z., Fitch D. A.* et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety // *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1702–1712.
 56. *Rao S., Lembo A. J., Shiff S. J., Lavins B. J., Currie M. G., Jia X. D., Shi K., MacDougall J. E., Shao J. Z., Eng P.* et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation // *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1714–1724; quiz p. 1725.
 57. *Layer P., Stanghellini V.* Review article: linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014, Vol. 39, Issue 4, p. 371–384.
 58. *Red Book Online.* Ann Arbor, Mich.: Truven Health Analytics; Linaclotide. Available at: www.truvenhealth.com. Accessed February 8, 2013.
 59. *Shailubhai K., Gerson W. A., Talluto C., Jacob G. S.* SP-304 to treat GI disorders — effects of a single, oral-dose of SP-304 on safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // *Gastroenterology*. 2009; 136.
 60. *Shailubhai K., Talluto C., Comiskey S., Foss J. A., Joslyn A., Jacob G.* Phase II clinical evaluation of SP-304, a guanylate cyclase-C agonist, for treatment of chronic constipation // *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: S487–488.
 61. *Parkman H. P., Rao S. S., Reynolds J. C.* et al. Neurotrophin-3 improves functional constipation // *Am. J. Gastroenterol*. 2003. 98. P. 1338–1347.
 62. *Pepin C., Ladabaum U.* The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center // *Gastrointest. Endosc*. 2002. 56. P. 325–332.
 63. *Camilleri M., Bharucha A. E., Ueno R.* et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers // *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*. 2006; 290: G942–G947.
 64. *Ueno R., Wahle A., Panas R.* et al. Evaluation of safety and efficacy in a twelve-month study of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation // *Am. J. Gastroenterol*. 2006. 101 (suppl. 2). P. S491. Abstract 1269.
 65. *Ueno R., Joswick T. R., Wahle A.* et al. Efficacy and safety of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation in elderly patients. Paper presented at: American College of Gastroenterology 2006 Annual Scientific Meeting October 20–25, 2006. Las Vegas, NV.
 66. *Johanson J. F., Ueno R.* Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007, Jun 1; 25 (11): 1351–1361.
 67. *Barish C. F., Drossman D., Johanson J. F., Ueno R.* Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation // *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 1090–1097.
 68. *Lacy B. E., Chey W. D.* Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation // *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Jan; 10 (1): 143–152.
 69. *Gras-Miralles B., Cremonini F.* A critical appraisal of lubiprostone in the treatment of chronic constipation in the elderly // *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 191–200. doi: 10.2147/CIA.S30729. Epub 2013 Feb 15.
 70. *Schey R., Rao S. S. C.* Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome // *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 1619–1625.
 71. *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.
 72. *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.
 73. *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.
 74. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/>

- pbac-meetings/psd/2012-7/prucalopride.pdf.
75. *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.
 76. *Lindberg G., Hamid S., Malfertheiner P., Thomsen O., Bustos Fernandez L., Garisch J.* et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Constipation: a global perspective. (Accessed 11 July 2011).
 77. *Tack J., Müller-Lissner S., Stanghellini V., Boeckstaens G., Kamm M.A., Simren M.* et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective // *Neurogastroenterol Motil.* 2011, 23: 697–710.
 78. *Emmanuel A.V., Tack J., Quigley E.M., Talley N.J.* Pharmacological management of constipation // *Neurogastroenterol Motil.* 2009, 21 (Suppl. 2): 41–54.
 79. *Goldberg M.R., Li Y.P., Pitzer K.* et al. TD-5108, a selective 5-HT₄ agonist, is consistently better than placebo regardless of response definition in patients with chronic constipation // *Gastroenterology.* 2008. 134 (suppl. 1). P. A545. Abstract T1389.
 80. *Beattie D.T., Higgins D.L., Ero M.P.* et al. An in vitro investigation of the cardiovascular effects of the 5-HT₄ receptor selective agonists, velusetrag and TD-8954 Original Research Article // *Vascular Pharmacology.* 2013, Vol. 58, Issues 1–2, p. 150–156.
 81. *Camilleri M., McKinzie S., Fox J.* et al. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 895–904.
 82. *Tack J., Middleton S.J., Horne M.C.* et al. Pilot study of the efficacy of renzapride on gastrointestinal motility and symptoms in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1655–1665.
 83. *Henderson J.C., Palmer R.M., Meyers N.L., Spiller R.C.* A phase IIb clinical study of renzapride in mixed symptom (alternating) irritable bowel syndrome [abstract] // *Gastroenterology.* 2004; 126, suppl 2: A644.
 84. *Meyers N.L., Palmer R.M.J., George A.* Efficacy and safety of renzapride in patients with constipation-predominant IBS: a phase IIb study in the UK primary healthcare setting [abstract] // *Gastroenterology.* 2004; 126, suppl 2: A640.
 85. *Tack J., Camilleri M., Stanghellini V.* et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2012, Vol. 35, Issue 7, p. 745–767.
 86. *Parkman H.P., Rao S.S., Reynolds J.C.* et al. Neurotrophin-3 improves functional constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. P. 1338–1347.
 87. *Kelleher D., Johanson J., Pobiner B.* et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist — a study in patients with chronic idiopathic constipation (CIC) not taking opioid medication // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. 101 (suppl. 2). P. S480. Abstract 1239.
 88. *Zarate N., Knowles C.H., Newell M.* et al. In patients with slow transit constipation, the pattern of colonic transit delay does not differentiate between those with and without impaired rectal evacuation // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. 103. P. 427–434.
 89. *Ткач С. М., Передерий В. Г.* Диагностика и лечение хронического запора, основанные на данных доказательной медицины // *Сучасна гастроэнтерологія.* 2011. № 2. С. 106–115.
 90. *Mekjian H.S., Phillips S.F., Hofmann A.F.* Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man // *J Clin Invest.* 1971; 50: 1569–1577.
 91. *Simrén M., Bajor A., Gillberg P.G.* et al. Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation — a double-blind study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 41–50.
 92. *Wong B.S., Camilleri M., McKinzie S.* et al. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 2154–2164.
 93. *Chey W.D., Camilleri M., Chang L.* et al. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of A3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1803–1812.
 94. *Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C.* Review article: bifidobacteria as probiotic agents — physiological effects and clinical benefits // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 495–512.
 95. *Macfarlane S., Macfarlane G.T., Cummings J.H.* Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 701–714.
 96. *Ouwehand A., Lagstrom H., Suomalainen T., Salminen S.* Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly // *Ann Nutr Metab.* 2002; 46: 159–162.
 97. *Whorwell P., Altringer L., Morel J.* et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1581–1590.
 98. *O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P.* et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // *Gastroenterology.* 2005; 128: 541–551.
 99. *Koebnick C., Wagner I., Leitzmann P., Stern U., Zunft H.J.* Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation // *Can J Gastroenterol.* 2003; 17: 655–659.
 100. *Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S.* et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 895–904.
 101. *Möllenbrink M., Bruckschen E.* Treatment of chronic constipation with physiologic Escherichia coli bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the E. coli Nissle 1917 strain (Mutaflor) // *Med Klin (Munich).* 1994; 89: 587–593.
 102. *Koebnick C., Wagner I., Leitzmann P., Stern U., Zunft H.J.* Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation // *Can J Gastroenterol.* 2003; 17: 655–659.
 103. *Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women // *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 6237–6243.
 104. *Fernández-Bañares F.* Nutritional care of the patient with constipation // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20: 575–587.
 105. *Bouvier M., Meance S., Bouley C., Berta J., Grimaud J.* Effects of consumption of milk fermented by the probiotic strain Bifidobacterium animalis DN-173010 on colonit transit times in healthy humans // *Biosci Microflor.* 2001; 202: 43–48.
 106. *Makelainen H., Tahvonen R., Salminen S., Ouwehand A.C.* In vivo safety assessment of two Bifidobacterium longum strains // *Microbiol Immunol.* 2003; 47: 911–914.
 107. *Borriello S.P., Hammes W.P., Holzapfel W.* et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria // *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 775–780.
 108. *Amy E.* Foxx-Orenstein Update on constipation: One treatment does not fit all // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2008; vol. 75 (11): 813–823.
 109. *Chmielewska A., Szajewska H.* Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation // *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (1): 69–75.
 110. *Di Palma J.A., Cleveland M.V., McGowan J.* et al. A randomized multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. 102. P. 1964–1971.
 111. *Chiarioni G., Salandini L., Whitehead W.E.* Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation // *Gastroenterology.* 2005. 129. P. 86–97.
 112. *Макоев С. Н., Ачкасов С. И., Кабанова И. И.* Анализ причин неудовлетворительных функциональных результатов хирургического лечения запоров. 2002. Режим доступа: <http://www.proctolog.ru/articles/2005/03/05.htm>.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к терапии ингибиторами протонной помпы. Клинические наблюдения

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор
Е. А. Лялюкова¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в случае неэффективности терапии ингибиторами протонной помпы, определены причины неэффективной терапии, дан алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ. Приведен ряд клинических случаев.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы, альгинаты.

Abstract. Approaches to treatment of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) when the proton pump inhibitor therapy is not effective, were considered, causes of non-efficient therapy were defined, the algorithm of conducting the patients with refractory GERD was given. A number of clinical cases was presented.

Keywords: refractory gastroesophageal reflux disease, treatment, proton pump inhibitors, alginates.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) остается актуальной проблемой для здравоохранения в связи с высокой распространенностью заболевания, низким качеством жизни пациентов [1]. Учитывая, что в основе заболевания лежат нарушения двигательной функции нижнего пищеводного сфинктера и грудного отдела пищевода, приводящие к появлению и длительной экспозиции агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки в пищеводе, лечение направлено на снижение объема и агрессивности свойств рефлюксата, в связи с чем на сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП) остаются «золотым стандартом» терапии [2].

Однако, как показывает практика, большинству пациентов недостаточно 4-недельного курса терапии ИПП. Только 32% пациентов принимают ИПП однократно, остальные — два и более раз в день [3]. За период с 1997–2014 годы число пациентов, принимающих ИПП в двойной дозе, увеличилось на 50% [4]. При этом немалая доля больных ГЭРБ остается рефрактерной к лечению ИПП, свидетельствуя тем самым о необходимости учитывать другие (кроме воздействия кислоты желудочного сока) факторы патогенеза ГЭРБ.

Принято считать, что рефрактерной к терапии ГЭРБ является в случае неудовлетворительного или не полного ответа на двойную дозу ИПП после 8 недель терапии [5, 6].

Основными причинами неэффективной терапии, как правило, являются: быстрый метаболизм ИПП (выраженность антисекреторного эффекта у быстрых метаболизаторов в 5 раз ниже, чем у медленных метаболизаторов) [7], низкий комплайнс (приверженность пациентов к лечению обратно коррелирует с частотой симптомов), психологиче-

ская коморбидность, наличие у пациента функциональной изжоги или гиперсенситивного пищевода, наличие слабокислого рефлюкса, дуоденоэзофагеального рефлюкса, «кислотного кармана», задержки опорожнения желудка [8–10].

Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ представлен на рис. 1.

Приводим несколько клинических наблюдений пациентов с рефрактерной ГЭРБ.

Клиническое наблюдение 1. Пациентка А., 32 лет, менеджер, при поступлении в клинику жаловалась на изжогу, горечь во рту, боли в эпигастрии, отрыжку. Жалобы беспокоили постоянно, не купировались приемом ИПП в стандартной дозе 2 раза в день. При проведении эзофагогастроэзофагоскопии (ЭГДС) через 8 недель лечения ИПП были обнаружены единичные эрозии дистального отдела пищевода (степень тяжести эзофагита — А). Для изучения влияния ИПП на кислотообразующую функцию желудка пациентке была проведена 24-часовая рН-метрия пищевода, результаты которой оказались в пределах нормы. Число гастроэзофагеальных рефлюксов продолжительностью > 5 мин — 0. Максимальный гастроэзофагеальный рефлюкс (время) — 1 мин 22 сек. Обобщенный показатель DeMester составил 6,91 (норма < 14,72). Показатели рН-метрии свидетельствовали об эффективности ИПП.

Как показывают клинические исследования, от 40% до 60% всех эпизодов рефлюксов не являются кислыми, среди них 30–50% — кислые рефлюксы с желчным компонентом, 10% — желчные рефлюксы [11]. Именно слабокислые и слабощелочные рефлюксы являются причиной неэффективности стандартной антисекреторной терапии. Выявить слабокислые и слабощелочные рефлюксы позволяет рН-импедансометрия [12]. В основу метода положено измерение сопротивления переменному электрическому току (импеданса), которое изменяется в случае попадания

¹ Контактная информация: Lyalykova@rambler.ru

в пищевод жидких или газообразных субстанций. В комбинации с рН-метрией возможно характеризовать рефлюксы по уровню кислотности (кислый, слабокислый, слабощелочной), определять время осуществления химического и объемного клиренса и, таким образом, назначать наиболее рациональную терапию. Показаниями для проведения рН-импедансометрии являются: сохранение симптомов ГЭРБ, несмотря на прием антисекреторных препаратов; наличие симптомов ГЭРБ при гипо/анацидных состояниях (резекция желудка, атрофический гастрит); атипичные формы и внепищеводные проявления ГЭРБ: хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, выраженная отрыжка; оценка эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ без отмены препарата у пациентов с постоянными симптомами болезни; оценка эффективности хирургического лечения ГЭРБ. Чувствительность рН-импедансометрии в диагностике рефлюксов превышает традиционную рН-метрию на 20% [12].

Пациентке выполнена 24-часовая рН-импедансометрия, по результатам которой число слабокислых рефлюксов составило 89 (норма до 33), число слабощелочных рефлюксов — 24 (норма до 15), число газовых рефлюксов — 64 (норма до 30).

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует, что причинами рефрактерной к терапии ИПП могут быть слабокислые и слабощелочные рефлюксы. При персистенции симптомов ГЭРБ и наличии эндоскопических признаков эзофагита на фоне двукратного приема стандартных доз ИПП в течение 8 недель показано проведение рН-импедансометрии пищевода. Исследование проводится на фоне продолжающегося приема ИПП.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка В., 37 лет, экономист, предъявляет жалобы на ежедневную изжогу, тяжесть, чувство «переполнения» в эпигастрии после приема обычного объема пищи. Симптомы беспокоят пациентку около года. При ЭГДС изменений в верхних отделах пищеварительного тракта не выявлено. Выставлен диагноз: «Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (НЭРБ). Функциональная диспепсия (постпрандиальный дистресс-синдром)». Пациентка принимает ИПП в стандартной дозе два раза в день, прокинетики. По данным рН-импедансометрии не зарегистрировано патологических рефлюксов (число слабокислых рефлюксов — 29, число слабощелочных рефлюксов — 14, число газовых рефлюксов — 14. Отсутствовала связь имеющих жалоб с эпизодами рефлюксов (отрицательный индекс симптома). По данным рентгенологического исследования пищевода с барием не выявлено ахалазии кардии и нарушений моторики пищевода. Результаты морфологического исследования позволили исключить наличие эозинофильного эзофагита.

Имеющиеся у пациентки клинические симптомы соответствовали Римским критериям (2006) А4: функциональная изжога.

Клинические исследования показывают, что число пациентов с функциональной изжогой среди больных с НЭРБ составляет около 25%. Чаще болеют женщины. Характерен перекрест функциональной изжоги с другими функциональными заболеваниями, в частности с функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника. Для пациентов характерен преморбидный психопатологический фон. По данным импедансометрии не регистрируются патологические рефлюксы. Следует отметить, что исследование проводится без ИПП, кото-



Рис. 1. Алгоритм ведения пациента с рефрактерной ГЭРБ

рые отменяют за 7 дней до исследования. В отличие от гиперсенситивного пищевода не регистрируется связь жалоб с эпизодами рефлюксов (отрицательный индекс симптома). Хороший терапевтический эффект дают трициклические антидепрессанты (амитриптилин).

Таким образом, у пациентов с наличием симптомов ГЭРБ и отсутствием признаков эзофагита по данным эзофагогастроуденоскопии необходимо исключить наличие гиперсенситивного пищевода и функциональной изжоги.

Клиническое наблюдение 3. Пациент 48 лет, начальник отдела. Предъявляет жалобы на ежедневную изжогу, боли в эпигастрии после приема пищи, усиливающиеся в горизонтальном положении. Болен около года, когда при ЭГДС выявлены единичные эрозии дистального отдела пищевода (степень тяжести эзофагита — А), признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [15]. При рентгеноскопии пищевода с барием подтверждено наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В течение года постоянно принимает ИПП. Последний курс лечения в течение 8 недель. Принимает ИПП в стандартной дозе два раза в день, без эффекта.

Клинические исследования показывают, что определяющим фактором кислотности рефлюксата у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы является наличие и положение «кислотного кармана» (КК) [13]. «Кислотный карман» — область в верхней части полости желудка и/или в зоне пищеводно-желудочного перехода, образующаяся после приема пищи, отличающаяся относительно высокой кислотностью. Кислотный карман формируется примерно через 15 минут после еды и сохра-

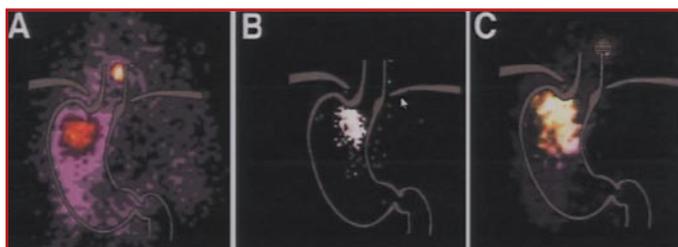


Рис. 2. А — скintiграфия ^{99}Tc — отмечается область кислотного кармана; В — скintiграфия ^{111}I — отмечается область локализации альгината; С — скintiграфия с наложением записей (Kahnilas P. et al., 2013)

няется около 2 часов [13]. Кислотный карман является резервуаром кислоты, забрасываемой в пищевод гастроэзофагеальными рефлюксами. Установлено, что 74–85% всех эпизодов пищеводных рефлюксов были кислотными при расположении «кислотного кармана» выше или на одном уровне с диафрагмой, в то время как при его положении ниже диафрагмы кислотными были лишь 7–20% рефлюксов. С эпизодами повышенной кислотности в пищеводе и повреждением пищевода коррелирует и размер ГПОД [14]. Уменьшение размера ГПОД снижает риск развития кислотного рефлюкса в 2–4 раза, что объясняет более дистальное размещение «кислотного кармана» относительно диафрагмы [16, 17]. Таким образом, положение «кислотного кармана» и размер ГПОД тесно связаны друг с другом и являются основными факторами риска развития кислотного рефлюкса и ГЭРБ.

В случае наличия ГПОД намного больше терапевтических возможностей открывает применение альгинатов в комбинации с ИПП. Поскольку в настоящее время в России единственным представителем альгинатов, в лекарственной форме, пригодной для воздействия на ЖКТ, является препарат Гевискон[®], то следует подробнее рассмотреть данные о его механизме действия, эффективности и безопасности и формах его выпуска.

Альгинаты локализуются в области кислотного кармана и позволяют уменьшить кислотный рефлюкс (рис. 2, А, В, С).

Исследования последних лет демонстрируют высокую эффективность альгинатов, а у пациентов с НЭРБ — даже в виде монотерапии, сравнимую с эффективностью ИПП [18, 19].

Высокая клиническая эффективность альгинатов при наличии «кислотного кармана» обусловлена их основными фармакологическими эффектами [20]. Основным механизмом действия — антирефлюксный, который заключается в формировании барьера-плота, предупреждающего заброс содержимого желудка в пищевод. При этом гидрокарбонат калия, являясь источником CO_2 , придает плоту «плаучесть», тогда как карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления образовавшегося защитного барьера. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, альгинат способен значительно и длительно (до 4 ч) уменьшать количество как патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, так и дуоденогастроэзофагеальных, создавая тем самым условия физиологического «покоя» для слизистой оболочки пищевода. Вместе с тем альгинат обуславливает также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина [20]. В случае регургитации альгинат попа-

дает в пищевод, где он уменьшает раздражение слизистой оболочки.

Большой интерес в свете обсуждаемой проблемы заслуживает препарат Гевискон[®] Двойное Действие, в состав которого помимо альгината входят неусвояемые компоненты — гидрокарбонат натрия и карбонат кальция. Комбинация альгината и антацида (Гевискон[®] Двойное Действие) сочетает физический антирефлюксный эффект альгината и нейтрализацию «кислотного кармана» антацидом. В результате Гевискон[®] Двойное Действие помогает не только быстро устранить изжогу (в среднем через 3,0 мин), но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [20].

Каждая таблетка содержит 250 мг альгината натрия, 106,5 мг гидрокарбоната натрия и 187,5 мг карбоната кальция, а 10 мл суспензии — 500 мг альгината натрия, 213 мг гидрокарбоната натрия и 325 мг карбоната кальция. Важной характеристикой антацидного препарата, которая позволяет оценить его эффективность, является кислотонейтрализующая активность, количество соляной кислоты, которую способна связать определенная доза препарата *in vitro*. Доза суспензии препарата Гевискон[®] 20 мл обладает высокой нейтрализующей емкостью — 18,1 мэкв.

Немаловажно, что одним из свойств альгинатов является отсутствие системных и резорбтивных эффектов, поскольку они не перевариваются и не всасываются из пищеварительного тракта в кровоток, выделяясь в неизменном виде. Данное свойство обеспечивает высокую степень безопасности применения препарата Гевискон[®]. Таким образом, к преимуществам терапии ЖКТ препаратом Гевискон[®] относятся быстрое начало, высокая эффективность и селективность воздействия. Их можно назначать для курсового лечения, в том числе и на постоянной основе, или в режиме «по требованию». А отсутствие системных эффектов при их использовании обеспечивает хороший профиль безопасности [20].

Заключение. Таким образом, литературные данные и собственные клинические наблюдения демонстрируют широкий спектр причин формирования резистентной к терапии ГЭРБ. Клиницист должен располагать четким алгоритмом диагностического поиска при наличии неудовлетворительного или неполного ответа на двойную дозу ИПП после 8 недель терапии. У пациентов с ГЭРБ и признаками эзофагита следует исключить наличие слабокислых и слабощелочных рефлюксов. При отсутствии признаков поражения пищевода по данным ЭГДС необходимо исключить наличие гиперсенситивного пищевода и функциональной изжоги. Основным методом диагностики является 24-часовая рН-импедансометрия с оценкой индекса симптомов. При подтверждении диагноза гиперсенситивного пищевода или функциональной изжоги показана терапия трициклическими антидепрессантами (при гиперсенситивном пищеводе — в комбинации с ИПП, при функциональной изжоге — в виде монотерапии). У пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы ключевым патологическим фактором является наличие «кислотного кармана», в связи с чем лечение ИПП следует комбинировать с приемом альгината (Гевискон[®]).

Исследования показали, что комбинация альгината и антацида является более эффективным средством для нейтрализации «кислотного кармана», чем антациды без альгината, при постпрандиальном кислотном рефлюксе [21]. ■

Литература

1. Ливзан М. А., Кононов А. В. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004, № 4. С. 55–61.
2. Осипенко М. Ф., Холин С. И., Кулыгина Ю. А. Подходы к выбору ингибитора протонной помпы (пример использования на практике имеющихся международных рекомендаций) // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 6. С. 470–473.
3. Weijenborg et al. // Neurogastroenterol Motil. 2012, Aug; 24 (8): 747–757.
4. Inadomi J. M., McIntyre L., Bernard L. et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. // Am. J. Gastroenterol. 2003, 98:1940–1944.
5. Dean B. B., Gano A. D. Jr., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 656–64.
6. Furuta T., Shirai N., Watanabe F. et al. Effect of cytochrome P4502 C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprasole // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72. P. 453–460.
7. Dent J. et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs // Gut. 2004; 53 Suppl. 4: 1–24.
8. Кайбышева В. О., Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // РЖГГК. 2011. № 4. С. 4–13.
9. Лялюкова Е. А., Ливзан М. А., Орлова Н. И. Изменения органов пищеварения, ассоциированные с синдромом дисплазии соединительной ткани Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели 10–12 октября. М., 2011 г. Т. XXI, № 5. С. 180.
10. Hemmink et al. // Am. J. Gastroenterol. 2008, 103; 2446–2453.
11. Трухманов А. С., Кайбышева В. О. pH-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. В. Т. Ивашкина. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. 32 с.
12. Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // Gut. 2010; 59: 441–451.
13. Sgouros S. N., Mprakos D., Rodias M. et al. Prevalence and axial length of hiatus hernia in patients, with nonerosive reflux disease: a prospective study // J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 814–818.
14. Scheffer R. C., Bredenoord A. J., Hebbard G. S. et al. Effect of proximal gastric volume on hiatal hernia // Neurogastroenterol Motil. 2010; 22: 552–556.
15. Rohof W. O., Bennink R. J., de Ruigh A. A., Hirsch D. P., Zwinderman A. H., Voeckxstaens G. E. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period // Gut. 2012, Jan 20.
16. Chiu C. T. I., Hsu C. M., Wang C. C., Chang J. J., Sung C. M., Lin C. J., Chen L. W., Su M. Y., Chen T. H. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease // Aliment Pharmacol Ther. 2013 Nov; 38 (9): 1054–1064.
17. Денисова О. А., Ливзан М. А. Возможности использования альгинатного теста в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5 (117). С. 67–70.
18. Бордин Д. С., Машарова А. А., Дроздов В. Н., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С. Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 12. P. 102–107.
19. www.vidal.ru.
20. De Ruigh A., Roman S., Chen J., Pandolfino J. E., Kahrilas P. J. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study // Aliment Pharmacol Ther. 2014. 40 (5). P. 531–537.



GAVISCON®
**ДВОЙНОЕ
 ДЕЙСТВИЕ**



Устраняет рефлюкс*
**Нейтрализует
 «КИСЛОТНЫЙ КАРМАН»****

Дата выхода материала: Июнь 2014

Номер материала: 000256

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения рефлюкс-эзофагита

Рег. Уд.: ЛП-001624, ЛП - 001587

* Dettmar P, et al. Indian J Med Res. 2006; 123(4): 517-24

**Kwiatk M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(1): 59-66

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, наша компания не рассчитывает на первоочередную рекомендацию нашей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Реклама

Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования

Д. С. Бордин¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Янова, кандидат медицинских наук

И. Н. Войнован

С. Г. Хомерики, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Ким, кандидат медицинских наук

Е. В. Быстровская, доктор медицинских наук

Э. Р. Валитова, кандидат медицинских наук

ГНИИГ ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

Резюме. Приведены результаты постмаркетингового исследования по оценке эффективности и безопасности 28-дневного приема инактивированных клеток пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов с выявленным *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, пробиотики, *Lactobacillus reuteri*.

Abstract. The outcomes of the study which evaluates efficiency and safety of 28-day intake of inactivated cells of probiotic *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 bacteria in patients with the revealed *Helicobacter pylori* who haven't absolute indications for eradication therapy, were presented.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, probiotics, *Lactobacillus reuteri*.

Н*elicobacter pylori* (HP) относится к наиболее частым инфекциям человека. В развитых странах уровень распространенности HP не превышает 40%, в то время как в развивающихся странах достигает 80–90%. Россия относится к странам с высокой распространенностью HP. У взрослых в разных регионах страны она находится на уровне 60–90%. В Москве распространенность HP составляет 60,7–88% [1, 2], в Санкт-Петербурге — 63,6% [3], в Восточной Сибири — около 90% [4, 5].

Эрадикация HP строго рекомендована больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, MALTомой желудка, атрофическим гастритом, перенесшим резекцию желудка по поводу рака желудка и при первой степени родства с больным раком желудка, кроме того, эрадикация показана при желании инфицированного HP пациента после консультации с доктором [6]. У инфицированных HP без симптомов или с проявлениями функциональной диспепсии, с хроническим неатрофическим гастритом абсолютных показаний к эрадикации HP нет.

Вместе с тем длительное персистирование HP может сопровождаться воспалительной реакцией, а итогом хронического воспаления является уменьшение массы функционально активной железистой ткани, то есть развитие атрофическо-

го гастрита [7]. Атрофический гастрит является следствием естественного течения длительно существующего хронического гастрита, вызванного инфекцией HP [8]. Его частота увеличивается с возрастом, и он рассматривается в качестве ступени каскада Корреа — последовательности изменений слизистой оболочки желудка, включающей хронический поверхностный гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию, приводящую к раку [9]. HP является наиболее важным фактором риска рака желудка, ее эрадикация признана наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка [10].

Метаанализы и систематические обзоры демонстрируют, что наиболее часто назначаемая 7-дневная тройная схема терапии первой линии (ингибитор протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) в подавляющем большинстве случаев не достигает целевого уровня эффективности [11–13]. Это связывают с формированием резистентности HP к антибиотикам как вследствие недостаточной комплаентности больных (несоблюдение дозировок, режима и длительности приема препаратов), так и широкого применения антибиотиков на популяционном уровне [14].

В связи с этим проводится поиск способов повышения эффективности антибактериальной терапии, а также альтернатив для лиц, не имеющих абсолютных показаний к эрадикации либо страдающих аллергией к антибиотикам. Консенсус «Маастрихт-4» констатировал, что «некоторые пробиотики

¹ Контактная информация: d.bordin@mknc.ru

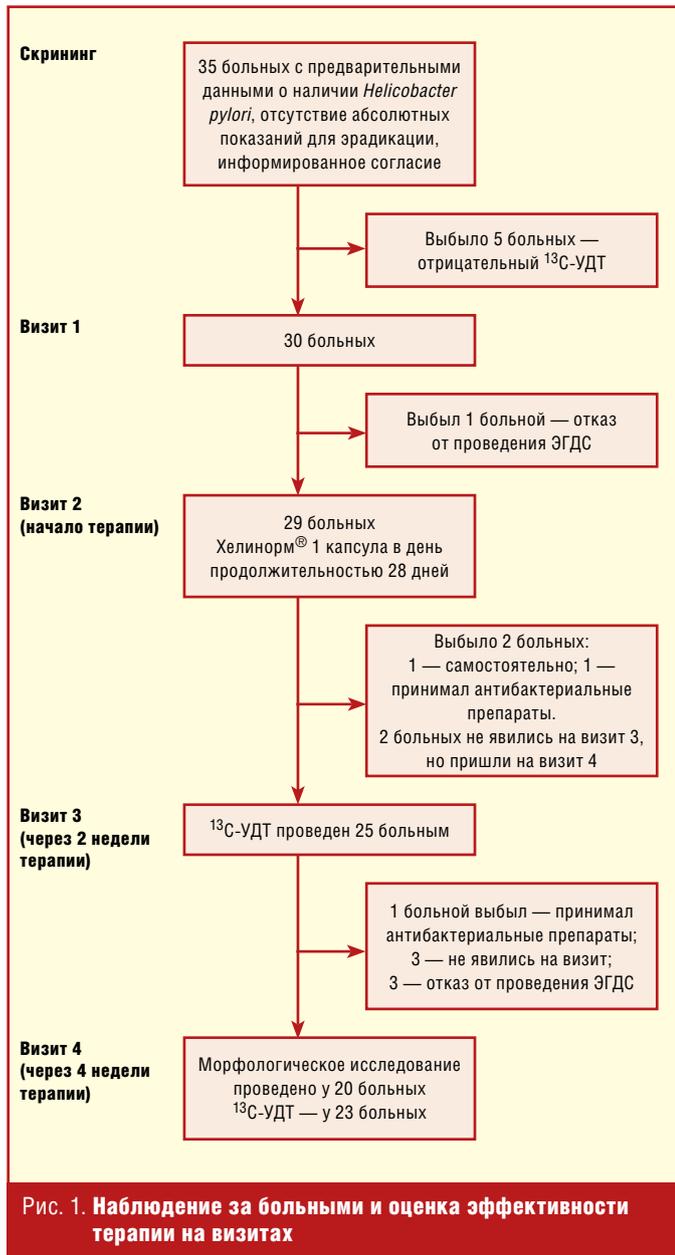


Таблица 1

Динамика показателя ¹³С-уреазного дыхательного теста на 14-й и 28-й дни лечения средством Хелинорм®

	Через 14 дней терапии (n = 25)		Через 28 дней терапии (n = 23)	
Снижение	14	56,0%	13	56,5%
Без изменений	4	16,0%	3	13,0%

и пребиотики, добавляемые в схемы эрадикации, демонстрируют многообещающие результаты в снижении частоты побочных эффектов» [6]. Опубликованные в последние годы исследования свидетельствуют, что ряд штаммов лактобактерий, бифидобактерий, сахаромикетов способны повысить эффективность и снизить частоту нежелательных явлений при проведении эрадикационной терапии [15].

Результаты плацебо-контролируемых исследований у лиц, инфицированных *HP*, не имевших клинических симптомов заболеваний, демонстрируют существенное снижение уровня колонизации желудка *HP* по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста (¹³С-УДТ) на фоне приема высушенных клеток

Lactobacillus reuteri DSMZ17648 [16, 17]. Особенность данного штамма лактобактерий заключается в том, что они связываются с поверхностными рецепторами клеточной стенки *HP*, образуя ко-агрегаты, которые естественным образом, через желудочно-кишечный тракт, выводятся из организма [18]. На этом основании обсуждается возможность применения *Lactobacillus reuteri DSMZ17648* для снижения обсемененности *HP* в популяциях с высоким уровнем распространения инфекции. При этом остается не ясным, сопровождается ли снижение обсемененности *HP* уменьшением выраженности воспаления слизистой оболочки желудка и снижением риска развития и прогрессирования атрофии.

На базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с августа 2014 г. по настоящее время проводится постмаркетинговое исследование, целью которого является оценка эффективности и безопасности 28-дневного приема инактивированных клеток пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri DSMZ17648* (Хелинорм®) у пациентов с выявленным *HP*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии.

Основные задачи исследования:

- Оценка динамики обсемененности *HP* по данным ¹³С-УДТ при приеме пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri DSMZ17648*.
- Оценка морфологической динамики степени и стадии гастрита по системе OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) на фоне лечения.
- Оценка динамики клинических проявлений заболевания и частоты выявления нежелательных явлений терапии.

Исследование одобрено решением Локального комитета по этике при МКНЦ № 3/2014 от 4 июля 2014 г.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимают участие пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с подтвержденным ¹³С-УДТ наличием *HP*, подписавшие информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом при МКНЦ.

Из исследования исключаются больные, отказавшиеся от дальнейшего исследования, при ухудшении объективных показателей состояния больного, при появлении заболеваний, требующих приема препаратов, влияющих на оценку эффективности терапии (антибиотики, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы, препараты висмута), при возникновении серьезных нежелательных явлений.

В исследование не включаются больные:

- с выраженным болевым и диспепсическим синдромом;
- имеющие абсолютные показания для проведения эрадикационной терапии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, родственники больных раком желудка (первая степень родства), больные раком желудка, больные MALTомой желудка);
- принимавшие антибиотики, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы, препараты висмута в течение 30 дней до визита;
- с новообразованиями;
- при наличии клинически значимых аллергических реакций в анамнезе;
- при наличии тяжелых клинически значимых неврологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, иммунных и прочих заболеваний в анамнезе;
- больные психическими заболеваниями, которые, по мнению исследователя, делают неприемлемым участие пациента в исследовании;

Таблица 2

Динамика показателей степени и стадии гастрита по системе OLGA к 28-му дню лечения средством Хелинорм®

	Степень (n = 20)		Стадия (n = 20)	
	Число	Процент	Число	Процент
Снижение	5	25%	8	40%
Без изменений	14	70%	10	50%
Повышение	1	5%	2	10%

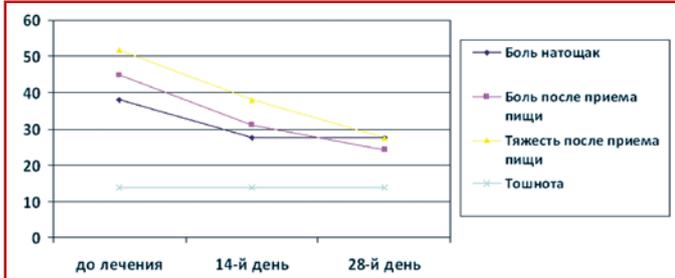


Рис. 2. Доля больных с симптомами до лечения, на 14-й и 28-й дни приема средства Хелинорм® (%)

- беременные, в период лактации;
- пациенты, склонные к отказу от исследования и выполнения предписаний врача;
- невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.

Дизайн исследования

В ходе исследования, представленного в настоящей статье, пациенты получали монотерапию средством Хелинорм® в дозе по 200 мг (1 капсула) в день в течение 4 недель.

Уровень обсемененности *HP* определялся с помощью ¹³C-УДТ, который проводился до начала приема средства Хелинорм®, через 2 недели приема и через 4 недели после начала терапии.

¹³C-УДТ состоит в следующем: пациенту предлагается выдохнуть в емкость воздух. Емкость после выдоха сразу закупоривают. Затем он выпивает тестовый раствор (Карбамид, обогащенный изотопом углерода ¹³C) и через полчаса выдыхает вновь в другую емкость. При наличии в желудке обследуемого *HP* мочевины подвергается гидролизу с выделением меченого ¹³C углекислого газа, который поступает в кровь и выводится из организма через легкие. При отсутствии *HP* этого не происходит. Изотопный состав углерода в выдыхаемом воздухе определяется спектрометром (анализатором) до и после приема Карбамида с определением отношения ¹³C/¹²C. Вывод о наличии бактерии делается, если это отношение превышает 2‰.

До начала терапии и по ее завершении проводилась эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), забор биоптатов (три в антральном отделе и два в теле желудка) и морфологическое исследование с целью оценки степени и стадии гастрита по системе OLGA [19]. Под степенью гастрита понимаются выраженность воспаления слизистой оболочки (суммарной воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клет-

ками) с интегративной оценкой выраженности изменений в теле и антральном отделе желудка. Степень отражает риск развития атрофического гастрита. Под стадией хронического гастрита понимают выраженность утраты железистых структур, характерных для тела и антрального отдела желудка. Стадия отражает риск развития рака желудка.

Больные ведут дневник, в котором ежедневно отмечают факт приема средства, оценивают выраженность симптомов по 3-балльной шкале (выраженный симптом — 3; умеренно выраженный симптом — 2; слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени — 1; отсутствие симптомов — 0) и отмечают возможные нежелательные явления.

В скрининг было включено 35 пациентов с предполагаемым ранее наличием *HP* (рис. 1). У 5 из них при ¹³C-УДТ был получен отрицательный результат. Отказался от проведения ЭГДС и выбыл из исследования до начала терапии 1 больной. Получили средство и начали лечение 29 больных. Средний возраст 45,5 ± 13,2 года. Через 2 недели терапии ¹³C-УДТ был проведен 25 пациентам. Через 4 недели терапии ¹³C-УДТ был проведен 23 больным, ЭГДС и морфологическое исследование — 20 больным.

Результаты исследования

Количественная оценка обсемененности *H. pylori* по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста

При сопоставлении количественных данных результата ¹³C-УДТ до терапии и на 14-й день лечения положительная динамика (уменьшения показателя более чем на 1‰) отмечена у 56% больных, к 28-му дню терапии — у 56,5% обследованных больных (табл. 1).

Следует отметить, что у 15 больных направление изменения показателя к 14 и 28 дню лечения совпадали. Вместе с тем, у 4 пациентов с изначально положительной динамикой или без динамики в 14-му дню терапии наблюдалась отрицательная динамика к 28 дню лечения. И, напротив, у 2 больных с отрицательной динамикой показателя к 14-му дню терапии была отмечена положительная динамика к 28 дню. Для объяснения этих данных требуются дальнейшие наблюдения.

Морфологическая оценка признаков воспаления в гастродуоденальной зоне (система OLGA)

При оценке морфологической динамики через 28 дней лечения средством Хелинорм® показано, что снижение степени гастрита наблюдалось у 25% больных, стадии — у 40% пациентов (табл. 2).

При анализе морфологической динамики у 10 больных, у которых наблюдалось снижение обсемененности *HP* по ¹³C-УДТ, по данным морфологического исследования степени гастрита снизилась в 3 случаях, динамики не было в 7, нарастания степени гастрита не наблюдалось. У больных без динамики показателя ¹³C-УДТ не было изменений степени воспаления. У больных с отрицательной динамикой ¹³C-УДТ в 1 случае наблюдалось повышение сте-

Доля больных с симптомами до лечения, на 14-й и 28-й дни приема средства Хелинорм® (n = 29)

Таблица 3

Симптом	Исходно		14-й день лечения		28-й день лечения	
Боль натощак	11	37,9%	8	27,6%	8	27,6%
Боль после приема пищи	13	44,9%	9	31%	7	24,1%
Тяжесть после приема пищи	15	51,7%	11	37,9%	8	27,6%
Тошнота	4	13,8%	4	13,8%	4	13,8%

Выраженность симптомов по 3-балльной шкале до лечения, на 14-й и 28-й дни приема средства Хелинорм®

Симптом	Исходно	14-й день лечения		28-й день лечения	
			р к исходному уровню		р к исходному уровню
Боль натощак	0,8 ± 1,0	0,4 ± 0,6	0,065	0,4 ± 0,6	0,055
Боль после приема пищи	0,8 ± 1,0	0,4 ± 0,8	0,099	0,3 ± 0,7	0,035
Тяжесть после приема пищи	0,9 ± 0,9	0,6 ± 0,9	0,179	0,4 ± 0,8	0,034
Тошнота	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,480	0,1 ± 0,4	0,396

пени воспаления. Оценка клинической значимости этих данных будет возможна после набора большего количества больных.

Динамика клинических симптомов заболевания

На фоне лечения было отмечено уменьшение доли больных, которых беспокоила боль в эпигастрии натощак и после приема пищи, тяжесть после приема пищи. Доля больных, которых беспокоила тошнота, не изменилась (табл. 3, рис. 2). Выраженность боли и тяжести, возникающих после еды, к концу лечения достоверно снизилась (табл. 4).

Таким образом, наблюдалось снижение как доли больных с болью в эпигастрии натощак и после приема пищи, а также с тяжестью в эпигастрии после приема пищи, так и выраженности этих симптомов.

На фоне лечения не было отмечено нежелательных явлений.

Обсуждение

Представленные данные позволяют заключить, что положительная динамика обсемененности *HP* по ¹³C-УДТ наблюдалась у половины больных, получавших Хелинорм® по 1 капсуле в день в течение 28 дней, при этом у большинства из них положительный ответ наблюдался уже к 14-му дню терапии. Вместе с тем положительная динамика ¹³C-УДТ сопровождалась уменьшением степени воспаления у 3 из 10 больных.

H. Mehling и соавт. (2013) в ходе слепого плацебо-контролируемого исследования у лиц, инфицированных *HP*, без клинических симптомов заболеваний, показали, что на фоне приема действующего вещества *Pylopass*TM (высушенных клеток *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648) происходило существенное снижение уровня колонизации желудка *HP*. Уровень обсемененности *HP* определялся с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста до и через 14 дней приема препарата. Значительное снижение уровня обсемененности *HP* было выявлено в группе получавших *L. reuteri* DSMZ17648 (ежедневная доза 2 × 10¹⁰ нежизнеспособных клеток в два приема — после завтрака и ужина), но не в группе плацебо. Ответ был значительно более выражен при высокой исходной степени обсемененности *HP* [16].

По данным плацебо-контролируемого исследования, проведенного С. Holz и соавт. (2014) у бессимптомных инфицированных *HP* (47 пар близнецов и 34 лиц, инфицированных *HP*), в группе принимавших *L. reuteri* DSMZ17648 было отмечено выраженное снижение показателя ¹³C-уреазного дыхательного теста (−4,9 ± 7,8, в группе плацебо −0,6 ± 5,3, р = 0,026), отражавшее уменьшение обсемененности желудка *HP*. Препарат также назначался в два приема — после завтрака и ужина [17].

Таким образом, дальнейшее изучение свойств данного продукта видится интересным и перспективным. ■

Литература

1. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В. И., Дубцова Е. А. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 2: 3–7.
2. Герман С. В., Зыкова И. Е., Модестова А. В., Ермаков Н. В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы // РЖГТК. 2010; 2: 25–30.
3. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Современные аспекты состояния проблемы Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний. В кн.: Гастроэнтерология. Болезни взрослых / Под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. М.: МК, 2011. С. 103.
4. Цуканов В. В., Хоменко О. В., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Штыгашева О. В., Маады А. С., Бичурина Т. Б., Амельчугова О. С. Распространенность Helicobacter pylori и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (3): 38–41.
5. Решетников О. В., Курилович С. А., Кротов С. А., Кротова В. А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; 2: 88–93.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. 2012; 61: 646–664.
7. Бордин Д. С., Машарова А. А., Хомерики С. Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 5: 99–106.
8. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between Helicobacter pylori infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings // Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 Suppl 2: 198–203.
9. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19 Suppl 1: S37–43.
10. Бордин Д. С., Бяхов М. Ю., Федуленкова Л. В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. 2014; 2 (9): 30–36.
11. Graham D. Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. 2010; 59 (8): 1143–1153.
12. Wang B., Lv Z. F., Wang Y. H., Wang H., Liu X. Q., Xie Y., Zhou X. J. Standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in China: a meta-analysis // World J Gastroenterol. 2014; 20 (40): 14973–14985.
13. McNicholl A. G., Tepes B., Gasbarrini A. et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management: Interim Analysis // Gastroenterology. 2014; 146 (5): S-395.
14. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. 2013; 62 (1): 34–42.
15. Бордин Д. С., Колбасников С. В., Кононова А. Г., Войнован И. Н. Роль пробиотиков в лечении заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* // Врач. 2015; 3: 23–27.
16. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (PylopassTM) as a New Approach to Helicobacter pylori Control in Humans // Nutrients. 2013, 5, 3062–3073.
17. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Significant Reduction in Helicobacter pylori Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSMZ17648: A Pilot Study // Probiotics Antimicrob Proteins. 2014 Dec 7. [Epub ahead of print].
18. Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Ohori H. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. FEMS Immunol // Med. Microbiol. 2002; 32 (2): 105–110.
19. Ruge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGА staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. 2008; 40 (8): 650–658.

Энтеропанкреатический синдром

С. В. Бельмер¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Гасилина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Патологические процессы в кишечнике оказывают влияние на состояние поджелудочной железы (формируется энтеропанкреатический синдром). Выявление этих нарушений определяет тактику ведения таких пациентов, а введение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов повышает эффективность терапии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, целиакия, панкреатические ферменты, холецистокинин, секретин, соматостатин, гастрин, энтеропанкреатический синдром.

Abstract. Pathologic processes in the intestine influence on the state of pancreas (enteropancreatic syndrome is formed). Revealing these disorders determines the strategy of conducting such patients, and application of highly effective preparations of pancreatic enzymes increases the therapy efficiency.

Keywords: pancreas, celiac disease, pancreatic enzymes, holecystokinin, secretin, somatostatin, gastrin, enteropancreatic syndrome.

Поджелудочная железа (ПЖ) легко вовлекается практически в любой патологический процесс, возникающий в пищеварительной системе. Нарушение функции ПЖ, возникающее на фоне различных болезней кишечника и нередко усугубляющее их течение, в клинической практике можно обозначить как энтеропанкреатический синдром. По данным различных исследователей экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) при целиакии у взрослых наблюдается примерно у 20% пациентов [1–3]. По данным различных авторов, использовавших беззондовые тесты для диагностики ЭПН (уровень химотрипсина в стуле, эластазы-1 в стуле, ¹³C-MTG-дыхательный тест), частота ее выявления при целиакии у взрослых колеблется от 11,4% до 56,2% [2, 4–8]. По результатам секретин-панкреозиминового теста ЭПН средней степени выраженности была выявлена у 42% больных целиакией, а выраженная — у 10% [9].

В исследовании A. S. Abdulkarim и соавт. среди 49 взрослых пациентов с целиакией у 6 (12,2%) была нарушена экзокринная функция ПЖ, а у одного (2,0%) был выявлен рак ПЖ [10]. Следует отметить при этом, что у больных целиакией частота развития рака ПЖ не превышает таковую в популяции, что было, в частности,

показано по результатам наблюдения за 32439 взрослыми пациентами в рамках работы над Финским регистром больных раком (Finnish Cancer Registry) [11].

С другой стороны, у взрослых больных целиакией повышен риск развития панкреатита. Анализ данных, проведенный в рамках работы с Шведским национальным регистром больных целиакией, в который вошли 14239 больных с основным диагнозом, установленным в 1964–2003 гг., в сравнении с сопоставимой по полу и возрасту группой из 69381 лица без целиакии, показал общий риск развития панкреатита, равный 3,3, а хронического панкреатита — 19,8. Важно упомянуть, что социоэкономический статус пациентов, наличие сахарного диабета, желчнокаменной болезни, употребление алкоголя на уровень этого риска не влияли. Интересно, что по данным этого исследования высокий риск развития панкреатита относился только к пациентам, которым диагноз был поставлен во взрослом состоянии [12]. В этой же группе больных риск развития ассоциированного с желчными камнями острого панкреатита составил 1,59, а неассоциированного — 1,86, т. е. риски оказались примерно равными [13].

По нашим данным при целиакии у детей в активном периоде заболевания поражение ПЖ наблюдается у 88% больных, в периоде ремиссии — у 79%. Повышение в крови активности трипсина, говорящее о деструктивном процессе в ПЖ, скорее всего, обострении

хронического панкреатита, наблюдается у 37% детей в активном периоде целиакии и у 12% больных в периоде ремиссии. Что касается повышенной экскреции триглицеридов с калом, указывающей на экзокринную недостаточность ПЖ, нами была выявлена обратная картина: низкая частота в активный период (18%) и более высокая — в периоде ремиссии (52%). При этом отношение содержания в стуле неэстерифицированных жирных кислот к содержанию триглицеридов в активный период заболевания было выше, чем в период ремиссии (соответственно $7,8 \pm 2,34$, по сравнению с $3,67 \pm 0,68$, норма — $1,67 \pm 0,2$), что указывает на преобладание в стадии ремиссии ЭПН над собственно мальабсорбцией липидов в кишечнике [14–16].

Данная закономерность совпала с таковой при оценке частоты выявления признаков хронического панкреатита по данным УЗИ. Повышенная эхогенность и неоднородность ткани ПЖ не выявлялись в активном периоде целиакии, но встречались у 58% больных с целиакией в периоде ремиссии. Можно предположить постепенное формирование хронического панкреатита по мере течения процесса даже на фоне стойкой ремиссии целиакии с развитием ЭПН. Дальнейшие работы в этом направлении позволили воссоздать возможные пути повреждения ПЖ при целиакии.

Целиакия характеризуется развитием индуцированной злаковым белком глютеном атрофии слизистой обо-

¹ Контактная информация:
belmersv@mail.ru

Таблица 1

Число гастрин- и соматостатин-продуцирующих клеток желудка и двенадцатиперстной кишки (соответственно G- и D-клетки), кл./мм²

Показатели	Пилорический отдел желудка			Луковица ДПК		
	G-клетки	D-клетки	G/D	G-клетки	D-клетки	G/D
Активный период целиакии	324,0 ± 59,85	31,80 ± 6,36	12,24 ± 3,26	39,62 ± 7,1	30,87 ± 4,73	1,59 ± 0,37
Ремиссия целиакии	308,61 ± 20,60	46,33 ± 0,30	6,45 ± 0,84	34,92 ± 2,89	21,84 ± 2,21	1,47 ± 0,10
Лактазная недостаточность	321,20 ± 29,65	63,30 ± 9,27	6,69 ± 1,17	33,40 ± 3,19	21,92 ± 2,70	1,67 ± 0,19
Контрольная группа	323,35 ± 22,97	48,0 ± 4,9	6,71 ± 0,53	30,46 ± 3,26	19,53 ± 2,75	1,69 ± 0,10

лочки тонкой кишки и нарушением всасывания практически всех нутриентов. Данная атрофия носит гиперрегенераторный характер, что проявляется повышенной митотической активностью в криптах и значительным их углублением. Вместе с увеличением числа собственно энтероцитов в криптах увеличивается также число некоторых энтероэндокринных клеток. Нами было проведено иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки желудка и тонкой кишки с целью определения числа гастрин-продуцирующих G-клеток и соматостатин-продуцирующих D-клеток у 36 детей с целиакией в активный период и в период ремиссии через 1 год соблюдения безглютеновой диеты. Также было показано достоверное повышение числа D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки у детей в активный период целиакии и нормализация их числа в период ремиссии (табл. 1). При этом число D-клеток достоверно положительно коррелировало с глубиной крипт ($R = +0,52$, $p < 0,01$) [14–16].

По данным E. Arilla и соавт. гиперплазия D-клеток сопровождается повышением их активности, повышением продукции соматостатина, причем уровень соматостатина в большей степени повышается локально в слизистой оболочке, обеспечивая паракринную регуляцию [17]. Мы предполагаем, что гиперсекреция соматостатина является закономерным регуляторным ответом на гиперрегенерацию слизистой оболочки тонкой кишки и призвана ее сдерживать в определенных пределах. Вместе с тем она несомненно усугубляет и без того нарушенные процессы кишечного всасывания.

Помимо воздействия на процессы регенерации и всасывания, точками приложения соматостатина являются другие энтероэндокринные клетки, в т. ч. I-клетки, продуцирующие холецистокинин (ХК), и S-клетки, продуцирующие секретин. При целиакии наблюдается снижение продукции

Таблица 2

Уровень иммунореактивного гастрин в крови при целиакии

Группы больных	Уровень гастрин в крови, пг/мл
Активный период целиакии	52,62 ± 7,53*
Ремиссия целиакии	102,74 ± 12,76* +
Лактазная недостаточность	96,56 ± 11,51
Контрольная группа	74,76 ± 6,49

Примечание: * Достоверное различие по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; + — достоверное различие между периодами целиакии при $p < 0,05$.

секретина и ХК энтероэндокринными клетками тонкой кишки на фоне значительного уменьшения числа этих клеток [9, 18–21]. Так, по данным M. Fraquelli и соавт. у взрослых больных целиакией в крови достоверно выше уровень соматостатина ($9,3 \pm 4,6$ пмоль/л, по сравнению с контрольной группой $4,8 \pm 3,4$ пмоль/л, $p = 0,023$), а также ниже пик концентрации ХК и площадь под кривой его секреции (соответственно $3,1 \pm 2,3$ пмоль/л, по сравнению с контрольной группой $10,5 \pm 6,9$ пмоль/л, $p = 0,028$ и 157 ± 142 пмоль/л/90 мин, по сравнению с контрольной группой 453 ± 229 пмоль/л/90 мин, $p = 0,028$). Перечисленные выше изменения нормализовались при соблюдении безглютеновой диеты [22]. Нормальные результаты секретинового и холецистокининового тестов у части больных [2] говорят о том, что снижение функции ПЖ в активный период целиакии связано в значительной степени с нарушением паракринной регуляции, но не с непосредственным влиянием соматостатина на ацинарные клетки ПЖ.

Еще одним фактором, способствующим снижению экзокринной секреции ПЖ, является повышенная продукция пептида YY в дистальных отделах тонкой кишки, также наблюдающаяся при целиакии, видимо, в ответ на поступление туда непереваренных и невосававшихся липидов [23].

Эти же механизмы ведут и к нарушению реализации потенциала ферментов уже в просвете двенадцати-

перстной кишки (ДПК) (т. е. развитию относительной ЭПН), т. к. замедляется выделение желчи, необходимой для нормальных процессов пищеварения. Значительное снижение сократительной функции желчного пузыря у больных целиакией было показано, в частности, M. Fraquelli и соавт. У обследованных ими пациентов по сравнению со здоровыми лицами был значительно увеличен объем желчного пузыря натощак и значительно меньше сокращение пузыря в ответ на пищу (соответственно $25,7 \pm 9,7$ мл, по сравнению с контрольной группой $16,8 \pm 7,0$ мл, $p = 0,021$ и $55 \pm 11,2\%$, по сравнению с контрольной группой $76 \pm 7,2\%$, $p = 0,005$) [22].

Другой механизм повреждения ПЖ при целиакии связан с нарушением ее трофики и, видимо, имеет долговременные последствия. Важными трофическими факторами для ткани ПЖ являются такие регуляторные пептиды желудочно-кишечного тракта, как гастрин и ХК. Нами было показано, что уровень гастрин в крови под влиянием гиперпродукции соматостатина снижается в активный период целиакии (табл. 2). Количество гастрин-продуцирующих G-клеток при этом не меняется ни в желудке, ни в ДПК, что указывает на функциональный характер выявленных нарушений. Тем не менее, в сочетании со снижением продукции ХК, которое обсуждалось выше, могут развиваться трофические нарушения, способствующие как снижению функции органа, так и создающие условия для развития хронического

желчевыводящих путей, снижению поступления желчи в ДПК и нарушению процессов переваривания липидов. При этом липиды, поступающие в дистальные отделы тонкой кишки, стимулируют синтез пептида YY, который тормозит панкреатическую секрецию. Кроме того, наблюдается ускорение тонкокишечного транзита, что также отрицательно влияет на пищеварительные процессы. Перечисленные механизмы обуславливают развитие относительной ЭПН.

На основании изучения механизмов поражения ПЖ при целиакии мы предложили использовать термин «энтеро-панкреатический синдром», который предполагает нарушение функции ПЖ, обусловленное изменениями, происходящими в тонкой кишке. При этом если в случае целиакии задействован широкий спектр механизмов, то при лактазной недостаточности спектр их сужается. В этом случае кишечник страдает в значительно меньшей степени, чем при целиакии, атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки не развивается, нарушения гуморальной регуляции выражены в меньшей степени, однако и в этом случае можно говорить об энте-

ропанкреатическом синдроме с развитием в большей степени относительной, чем абсолютной ЭПН. При лактазной недостаточности высокая трипсиногенемия по нашим данным отмечена только у 7% пациентов, а повышенная экскреция триглицеридов с калом, указывающая на ЭПН, в виде умеренно выраженной стеатореи наблюдалась у 38% детей. Выявленная закономерность совпала с таковой при оценке частоты выявления признаков хронического панкреатита по данным ультразвукового исследования. Признаки хронического панкреатита встречались у 32% детей с лактазной недостаточностью.

Механизмы развития энтеро-панкреатического синдрома в обобщенном виде представлены на рис.

Представленные выше взгляды на состояние ПЖ при патологии тонкой кишки диктуют необходимость ее коррекции при целиакии и лактазной недостаточности, в т. ч. определяют показания для заместительной терапии высокоактивными препаратами панкреатических ферментов.

А. Саггосио и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое вошли 20 детей

с целиакией, получавших заместительную терапию препаратами панкреатических ферментов, и 20 детей, получавших плацебо, показали, что через 30 дней терапии масса тела детей первой группы была достоверно выше, чем во второй [7]. Положительный эффект от применения заместительной терапии у взрослых больных целиакией был показан К. Е. Evans и соавт. В проведенном ими исследовании 20 больных получали лечение препаратами панкреатических ферментов в средней дозе 45000 Ph. Еиг липазы в сутки. В ходе наблюдения было установлено, что уровень эластазы-1 в стуле вырос от исходных 90 мг/г до 212 мг/г через 6 месяцев и до 365 мг/г — через 12 месяцев лечения [28].

Исходя из этого, в план обследования при болезнях тонкой кишки должны входить УЗИ ПЖ, оценка ее экзокринной функции (оптимальным методом является определение эластазы-1 в стуле в сочетании с непрямыми методами, такими как копрограмма или липидограмма кала), а также определение активности панкреатических ферментов в крови (трипсина, липазы). Алгоритм оценки экзокринной функ-

ОДИН НОМЕР бесплатно

ции ПЖ с использованием определения уровня эластазы-1 в стуле рекомендован в частности, Ассоциацией по изучению ПЖ (Association for the Study of the Pancreas) для обследования взрослых больных целиакией [29].

Естественно, что лечение энтеропанкреатического синдрома в первую очередь включает лечение основного заболевания. При целиакии назначается строгая безглютеновая диета, при лактазной недостаточности — безлактозная с использованием специализированных продуктов и/или препаратов лактазы (Лактаза Бэби, биологически активная добавка). При водно-электролитных нарушениях проводится их коррекция, в тяжелых случаях в виде инфузионной терапии, в легких — пероральных средств для регидратации (Регидрон и др.). Нередко наблюдающийся холестатический синдром также требует применения специализированных средств (Урсофальк, Одестон, Хофитол и др.). Могут применяться адсорбенты (Смекта, Энтеросгель). Кроме того, в состав комплексной терапии при энтеропанкреатическом синдроме, в частности, при целиакии, должны входить препараты, улучшающие микроциркуляцию в ПЖ (в т. ч. Трентал, Даларгин и др.) и препараты панкреатических ферментов (например, Креон), назначение которых имеет патогенетическое значение. Эффективность применения высокоактивных панкреатических препаратов подтверждается как нашими наблюдениями, так и данными зарубежных авторов [7]. В большинстве случаев использование препарата Креон 10000, содержащего 10000 единиц Ph. Eur. липазы, 8000 единиц Ph. Eur. амилазы и 600 единиц Ph. Eur. протеаз, является оптимальным, однако в наиболее тяжелых случаях может быть использована и более мощная форма препарата с активностью 25000 Ph. Eur. липазы.

Таким образом, патологические процессы в кишечнике неизбежно оказывают влияние на состоянии ПЖ (формируется энтеропанкреатический синдром), что оказывает существенное влияние на течение заболевания. Выявление этих нарушений определяет тактику ведения таких пациентов, а введение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов повышает эффективность терапии в целом. ■

Литература

1. Pezzilli R. Exocrine Pancreas Involvement in Celiac Disease: A Review // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2014, 8, 167–172, 167.
2. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Di Marco C., Balsamo V. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet // *Gut*. 1991; 32 (7): 796–799.
3. Fine K. D., Meyer R. L., Lee E. L. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet // *Gastroenterology*. 1997; 112 (6): 1830–1838.
4. Walkowiak J., Herzig K. H. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease // *Eur J Clin Invest*. 2001; 31 (5): 425–430.
5. Gomez J. C., Moran C. E., Maurino E. C., Bai J. C. Exocrine pancreatic insufficiency in coeliac disease // *Gastroenterology*. 1998; 114 (3): 621–623.
6. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Soresi M. et al. Pancreatic insufficiency in celiac disease is not dependent on nutritional status // *Dig Dis Sci*. 1994; 39 (10): 2235–2242.
7. Carroccio A., Iacono G., Montalto G., Cavataio F., Lorello D., Greco L. et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study // *Dig Dis Sci*. 1995; 40 (12): 2555–2560.
8. Perri F., Pastore M., Festa V., Clemente R., Quitadamo M., D'Altilia M. R. et al. Intra duodenal lipase activity in celiac disease assessed by means of 13 C mixed-triglyceride breath test // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27 (4): 407–410.
9. Regan P. T., DiMugno E. P. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: A cause of treatment failure // *Gastroenterology*. 1980; 78 (3): 484–487.
10. Abdulkarim A. S., Burgart L. J., See J., Murray J. A. Etiology of nonresponsive celiac disease: Results of a systematic approach // *Am J Gastroenterol*. 2002; 97 (8): 2016–2021.
11. Ilus T., Kaukinen K., Virta L. J., Pukkala E., Collin P. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: A population-based estimate // *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (9): 1471–1477.
12. Ludvigsson J. F., Montgomery S. M., Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5 (11): 1347–1353.
13. Sadr-Azodi O., Sanders D. S., Murray J. A., Ludvigsson J. F. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (10): 1136–1142.
14. Гасилина Т. В., Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Зверков И. В. Состояние поджелудочной железы при синдроме мальабсорбции у детей // *Советская медицина*. 1989; (12): 91–93.
15. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Мухина Ю. Г., Зверков И. В., Кургаева Е. К. Поражение поджелудочной железы при целиакии // *РМЖ. БОП*. 2002; 4 (1): 10–12.
16. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Функциональное состояние органов пищеварения при целиакии // *Вопросы детской диетологии*. 2012; (2): 29–34.
17. Arilla E., Hernander M., Polanco T. Modification of somatostatin. Content and binding in jejunum from celiac children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 1987; 6 (2): 228–233.
18. DiMugno E. P., Go W. L., Summerskill W. H. Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue // *Gastroenterology*. 1972; 63 (1): 25–32.
19. Calam J., Ellis A., Dockray G. J. Identification and measurement of molecular variants of cholecystokinin in duodenal mucosa and plasma. Diminished concentrations in patients with coeliac disease // *J Clin Invest*. 1982; 69: p. 218–225.
20. Domschke S., Bloom S. R., Adrian T. E., Lux G., Bryant M. G., Domschke W. Coeliac sprue: abnormalities of the hormone profile of gastroduodenal mucosa // *Scand J Gastroenterol*. 1989; 167 (Suppl.): 86–89.
21. Buchan A. M., Grant S., Brown J. C., Freeman H. J. A quantitative study of enteric endocrine cells in celiac sprue // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984; 3 (5): 665–671.
22. Fraquelli M., Bardella M. T., Peracchi M., Cesana B. M., Bianchi P. A., Conte D. Gallbladder emptying and somatostatin and cholecystokinin plasma levels in celiac disease // *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (7): 1866–1870.
23. Wahab P. J., Hopman W. P., Jansen J. B. Basal and fat-stimulated plasma peptide YY levels in celiac disease // *Dig Dis Sci*. 2001; 46 (11): 2504–2509.
24. Freeman H. J., Kim Y. S., Sleisenger M. H. Protein digestion and absorption in man. Normal mechanisms and protein-energy malnutrition // *Am J Med*. 1979; 67 (6): 1030–1036.
25. Weinstein L. D., Herskovic T. Rectal seepage of oil in a patient with celiac disease and secondary pancreatic insufficiency // *Am J Dig Dis*. 1968; 13 (8): 762–765.
26. Arvanitakis S., Karagiozoglou-Lamboudes T., Aggouridaki C., Malaka-Lambrellis E., Gallitsinopoulou A., Xefteri M. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29 (1): 815.
27. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N., Tetta C., Bianchi F. B. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1997; 29 (1): 18–21.
28. Evans K. E., Leeds J. S., Morley S., Sanders D. S. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: Do patients require long-term enzyme supplementation? // *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (10): 2999–3004.
29. Leeds J. S., Hopper A. D., Hurlstone D. P., Edwards S. J., McAlindon M. E., Lobo A. J. et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25 (3): 265–271.

Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы)

Е. А. Леушина¹

Е. Н. Чичерина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КГМА МЗ РФ, Киров

Резюме. Нарушения моторно-эвакуаторной функции верхнего отдела желудочно-кишечного тракта приводят к часто встречающимся симптомам, таким как вздутие живота, тяжесть после приема пищи, изжога, тошнота и рвота. Это большинство случаев обращения больных к врачу, особенно в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: моторно-эвакуаторные нарушения, желудок, лечение, коррекция нарушений моторики, гастроэзофагеальный рефлюкс, кислотозависимые заболевания.

Abstract. Disorders in motor-evacuation function of the upper section of the gastrointestinal tract lead to frequent symptoms such as bloating, weight after a meal, heartburn, nausea and vomiting. These are the most common cases when patients go to see the doctor, especially in out-patient conditions.

Keywords: motor-evacuation disorders, stomach, treatment, correction motility disorders, gastroesophageal reflux disease, acid-related diseases.

Нарушения двигательной функции пищеварительного тракта являются актуальной проблемой современной медицины.

Эпидемиология

Часто встречающиеся симптомы гастроэнтерологических заболеваний, такие как отрыжка, изжога, тошнота, рвота, потеря аппетита, чувство раннего насыщения, тяжесть в эпигастрии, вздутие живота, возникают вследствие нарушений моторики. Данные нарушения могут носить первичный характер (функциональный) или вторичный (на фоне органических заболеваний) [1–3].

По данным некоторых авторов, от диспептических проявлений страдает от 25% до 40% лиц в популяции, а количество обращений с жалобами на диспепсию составляет около 5–7% всех обращений к врачам первичной помощи [4, 6–9]. У 18–50% обследованных при эндоскопическом исследовании обнаруживают моторные нарушения [1, 5, 23–25].

Моторно-эвакуаторная функция верхнего отдела пищеварительного тракта с точки зрения физиологии

Вне акта глотания пищевод представляет собой тонически напряженную мышечную трубку, не имеющую просвета. В акте глотания принимают участие более 20 мышц, синхронизированных между собой и деятельностью дыхательной системы. Проглатывание пищи представляет собой

активную строго координированную деятельность сфинктеров и стенки пищевода. Поступление пищевого комка в просвет пищевода происходит при расслаблении верхнего пищеводного сфинктера. Задержка этого расслабления даже на 250 миллисекунд приводит к тяжелейшим случаям аспирационных пневмоний. После поступления пищи в пищевод инициируется первичная перистальтическая волна. Она движется по пищеводу со скоростью 2–4 см в секунду и проходит весь пищевод за 8–12 секунд. При этом сокращению стенки предшествует ее расслабление [3–5]. Холинергическая стимуляция на некоторое время тормозит собственную активность мускулатуры пищевода, поддерживающую его тонус. Затем после прекращения этой стимуляции стенка интенсивно сокращается. Через полсекунды после глотка начинается расслабление нижнего пищеводного сфинктера, которое длится от 7 до 12 секунд. За это время пища проходит в желудок. Если в пищеводе остается какое-то количество пищи, возникает вторичная перистальтическая волна, которая эти остатки удаляет. Нижний пищеводный сфинктер плотно закрывается каждый раз после прохождения пищи, препятствуя рефлюксу желудочного содержимого в пищевод. В дальнейшем он может время от времени расслабляться для удаления из желудка избытка воздуха. В том случае, когда количество этих эпизодов транзиторного расслабления превышает нормальное, развивается недостаточность сфинктера и появляются изжога, отрыжка, срыгивания. Двигательная активность желудка начинается с момента прохождения комка пищи через нижний пищеводный сфинктер [3, 6–8]. Моторика желудка осуществляется за счет сокращений гладких мышц

¹ Контактная информация: lenalexandrovna@yandex.ru

средней оболочки его стенки. Тело и дно желудка обеспечивают депонирование, перетиравание и перемешивание пищи; привратник осуществляет порционную эвакуацию химуса в 12-перстную кишку (ДПК).

Виды моторики желудка: тонические сокращения — длительное напряжение мышц разных отделов желудка; перистальтика — волнообразные сокращения дна и тела желудка, служат для перемешивания и продвижения содержимого желудка; распространяются от кардиальной части к пилорической (в кардиальной части расположены гладкомышечные клетки-водители ритма, обладающие автоматией); антральная систола — мощное сокращение антрального отдела желудка, распространяющееся в сторону тонкой кишки; играет главную роль в эвакуации пищи в ДПК [3, 9–12].

Режимы моторики желудка: «голодная моторика» — до приема пищи — включает в себя тонические сокращения (в пустом желудке стенки соприкасаются) и редкие перистальтические волны; рецептивная релаксация — расслабление желудка, возникающее при раздражении рецепторов ротовой полости и особенно после попадания первых порций пищи в желудок; создает резервуар для дальнейшего приема пищи; «сытая моторика» — после приема пищи — усиление тонуса и перистальтики, периодическое возникновение антральной систолы [13–15].

Поступление пищевого комка в желудок сопровождается рецептивным расслаблением дна и проксимальной части тела желудка. Рецептивное расслабление возникает при проглатывании любого количества пищи. В дальнейшем в зависимости от объема съедаемой пищи и выпиваемой жидкости начинается адаптивное расслабление дна и тела желудка. Назначение адаптивного расслабления — сохранить примерно постоянное давление в просвете органа независимо от объема пищи. В дистальной части тела и антральном отделе появляются интенсивные перистальтические волны, которые перемешивают содержимое и приводят к его измельчению. Подобные интенсивные сокращения возникают каждые 20 секунд. После прохождения по антруму перистальтические сокращения появляются в ДПК. Волны перистальтики в ДПК, слабые вначале, усиливаются при поступлении желудочного содержимого через пилорический сфинктер. Поступление происходит порциями, содержащими очень маленькие кусочки пищи. При этом именно эти порции активируют перистальтику ДПК. В ней поступающий химус смешивается с желчью, соком поджелудочной железы благодаря перистальтическим сокращениям. Эти перистальтические волны возникают координированно с деятельностью антропилорической зоны. Такая синхронизированная деятельность называется антродуоденальной координацией [14, 25–27].

В организации двигательной активности желудка непосредственную роль играют ионы кальция. Увеличение содержания Ca^{2+} ведет к сокращению, а снижение — к релаксации миоцита. Существует два основных пути поступления ионов Ca^{2+} в клетку: из внеклеточного пространства по медленным кальциевым каналам мембран, что приводит к тоническому сокращению и высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что вызывает фазовое сокращение. Стимуляция ацетилхолином мускариновых рецепторов способствует открытию натриевых каналов и входу Na^+ в клетку, что сопровождается деполяризацией мембраны, открытием потенциалзависимых кальциевых каналов и проникновением Ca^{2+} внутрь клетки. Увеличение концен-

трации Ca^{2+} приводит к образованию комплекса кальций–кальмодулин, фосфорилированию миозина и сокращению миоцита. Снижение тонуса и сократительной активности миоцита происходит преимущественно при активизации симпатической нервной системы и стимуляции норадреналином $\alpha 1$ -адренорецепторов, ассоциированных с депо Ca^{2+} на поверхности клетки, которое постоянно пополняется из внеклеточной среды. При этом происходит мобилизация Ca^{2+} из депо и открытие калиевых каналов. Последующий отток ионов K^+ вызывает закрытие кальциевых каналов, гиперполяризацию клеточной мембраны и релаксацию миоцита. Снижению концентрации Ca^{2+} внутри клетки (и соответственно расслаблению) способствует увеличение содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), стимуляция его выхода цГМФ-зависимой протеинкиназой и активный транспорт Ca^{2+} при помощи кальциевого насоса — кальциевой АТФазы на внутренней поверхности мембраны. Роль ионов Ca^{2+} в регуляции основных функций желудка огромна. Они участвуют в процессах кислотообразования, синтезе и выделении протеаз, пролиферации желудочного эпителия, во всех компонентах желудочной моторики [16–20].

Нарушение каждого из компонентов двигательной активности пищевода, желудка может приводить к появлению соответствующей клинической симптоматики. Клинические проявления при замедленном опорожнении желудка: чувство тяжести и переполнения в эпигастрии после еды, эпигастральная боль, изжога, тошнота и рвота, чувство быстрого насыщения, сонливость после еды, отрыжка и регургитация, потеря веса. Клинические проявления при ускоренном опорожнении желудка: эпигастральная боль, тошнота, спазматические боли в животе, диарея, симптомы гипогликемии, симптомы гиповолемии. Нарушение рецептивного и адаптивного расслабления желудка вызывает чувство раннего насыщения, в ряде случаев тошноту и рвоту. Вследствие нарушения антродуоденальной координации появляются тяжесть в эпигастрии, вздутие живота, изжога, отрыжка, срыгивания [7, 21, 22, 28].

Регуляция моторно-эвакуаторных нарушений

1. Миогенная — за счет собственных свойств гладкомышечных клеток стенки желудка:
 - автоматия — обеспечивает тонус мышц и работу водителей ритма перистальтики;
 - сокращение гладких мышц в ответ на их растяжение — имеет значение для поддержания тонуса, для продвижения химуса (при его накоплении в каком-либо отделе желудка, мышцы этого отдела сокращаются и химус продвигается дальше).
2. Нервная — осуществляется рефлекторно при раздражении рецепторов полости рта, пищевода, желудка, тонкой кишки:
 - парасимпатические влияния — усиливают моторику (блуждающие нервы, медиатор — ацетилхолин, М-холинорецепторы);
 - симпатические влияния — тормозят моторику (чревные нервы, медиатор — норадреналин, $\alpha 1$ -адренорецепторы).
3. Гуморальная — моторная функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у человека контролируется в основном гормонами, такими как гастрин, мотилин, панкреатический полипептид, секретин, холецистокинин и соматостатин. После приема пищи отмечается кратковременное повышение уровня мотилина и соматостатина в сыворотке

крови, увеличение концентрации панкреатического полипептида при умеренном увеличении концентрации гастрин. Усиливает моторную функцию гастрин, тормозят секретин, холецистокинин. Несомненно, что в поддержании моторной деятельности ЖКТ, наряду с гормональной регуляцией, большое место занимает и нервная регуляция. Секретин, в свою очередь, регулируется нервной системой, и поэтому взаимодействие гуморальной и нервной регуляции — основное условие нормальной функции ЖКТ [3, 29–31].

Контроль продвижения пищи по желудочно-кишечному тракту осуществляется миогенной, нервной и гуморальной типами регуляции. Мышечная оболочка стенки пищеварительного тракта состоит из наружного продольного и внутреннего циркулярного мышечных слоев. Между ними располагается межмышечное нервное сплетение [30]. Снаружи органа к межмышечному нервному сплетению подходит экстрамуральная иннервация. Она представлена парасимпатической и симпатической частями. Согласованная, координированная деятельность парасимпатического и симпатического звеньев нервной регуляции создает условия для нормальной перистальтики. В парасимпатической системе контроль осуществляется через блуждающий нерв, который берет начало в продолговатом мозге. Волокна парасимпатической нервной системы приходят к ганглиям межмышечного нервного сплетения, инициируется так называемая первичная перистальтика пищевода, а затем открытие нижнего пищеводного сфинктера, рецептивное и адаптивное расслабление желудка. В адренергической системе контроль осуществляется через симпатические волокна, берущие начало в центрах спинного мозга. При этом симпатическая система уменьшает давление в нижнем пищеводном сфинктере, а также угнетает перистальтические движения тела желудка и его антрального отдела. В то же время двигательная активность может определяться самостоятельным функционированием межмышечного нервного сплетения, даже без участия вагусной регуляции [4, 31].

Характеристика моторно-эвакуаторных нарушений

Основные виды нарушений перистальтики желудка и ДПК хорошо известны. Однако, рассматривая изменения двигательной-эвакуаторной функции, необходимо разграничивать нарушение тонуса желудка, ДПК, работы сфинктерного аппарата (гипо- или атония, гипертонус или спазм, дисмоторика, при которой расстроена координация сократительной активности) и эвакуации (замедление или ускорение эвакуации, гастро- или дуоденостаз, ретроградная перистальтика, рефлюксы) [2, 14]. Данные нарушения могут сочетаться между собой в различных комбинациях. Так, например, спазм привратника может сочетаться с дуоденостазом и замедлением эвакуации при нормальной сократительной активности желудка, а снижение тонуса желудка — с повышенной сократительной активностью ДПК, дуоденогастральным рефлюксом и нормальной эвакуацией; дисфункция или спазм сфинктера Одди — с нормальной двигательной-эвакуаторной функцией желудка и ДПК [2, 5, 13, 16].

Характерные клинические проявления при замедленном опорожнении желудка: чувство тяжести и переполнения в эпигастрии после еды, эпигастральная боль, изжога, тошнота и рвота, чувство быстрого насыщения, сонливость после еды, отрыжка и срыгивания, потеря веса.

Основные причины задержки опорожнения желудка: функциональная диспепсия (дисмоторный вариант), кислотозависимые заболевания (пептические язвы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), гастриты (атрофический гастрит, антральный гастрит типа В), механические причины (рак желудка, препилорические, пилорические, дуоденальные язвы, идиопатический гипертрофический стеноз), метаболические расстройства (гиперкалиемия, гиперкальциемия), последствия оперативного лечения заболеваний желудка, лекарства (антихолинергические, опиаты, L-допа, трициклические антидепрессанты, соматостатин, холецистокинин, гидроокись алюминия, прогестерон), высокие дозы алкоголя, никотин; тяжелая физическая нагрузка [2, 20].

Характерные клинические проявления при ускоренном опорожнении желудка: эпигастральная боль, тошнота, спазматические боли в животе, диарея, симптомы гипогликемии, симптомы гиповолемии.

Основные причины ускорения опорожнения желудка: последствия оперативного лечения заболеваний желудка (демпинг-синдром, ваготомия с пилоропластикой), лекарства (эритромицин, цизаприд, метоклопрамид, домперидон), легкие физические упражнения [20].

Канадский ученый М. Ногowitz и соавт. (2001) впервые выделяет атрофический гастрит, изменение слизистой и гастроэзофагеальный рефлюкс среди факторов, служащих причиной хронического замедления желудочной эвакуации [2, 21].

Особое внимание исследователи уделяют роли инфекционного агента *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии желудочной дисмоторики, поскольку в 30–89% случаев гастрит, выявляемый при обследовании пациентов с моторно-эвакуаторными расстройствами, ассоциируется с данной инфекцией [7, 8]. Тем не менее роль этой инфекции в развитии желудочной дисмоторики еще нуждается в дальнейшем изучении, так как выводы исследований по изучению этого вопроса довольно противоречивы [9]. В пользу Hр свидетельствуют данные об улучшении клинической симптоматики и качества жизни у пациентов после проведения эрадикационной терапии, что позволило рекомендовать ее проведение в Маастрихтском консенсусе-4 (2011) у пациентов обозначенной группы. Но непосредственно проведенные исследования эвакуаторной функции желудка у пациентов с признаками диспепсии не выявили достоверной зависимости показателей моторики желудка от наличия Hр [9].

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), клиническими признаками которого являются эпигастральная боль и дискомфорт, отрыжка воздухом, также является важной клинической проблемой. В целом наличие ДГР определяют у 70% пациентов с диспептическими жалобами [9]. В развитии ДГР, как и при развитии замедленной желудочной эвакуации, значительная роль принадлежит нарушениям антродуоденальной координации и состоянию привратника, которые рассматриваются во взаимосвязи с состоянием нитрергической регуляции и дисбалансом гастроинтестинальных гормонов [8, 9, 19–21]. Некоторые авторы подчеркивают физиологическое значение ДГР, который по своему объему, продолжительности и регулярности не имеет признаков патологии. По их мнению, его возникновение после употребления жирной пищи способствует сохранению активности панкреатических ферментов, лучшему эмульгированию жиров [9]. Российские авторы отмечают физиологическую роль ДГР как фактора, регулирующего желудочную секрецию путем стимулирующего влияния

на гастриновые рецепторы [29]. Тем не менее по другим данным повышение уровня гастрина способствует ослаблению моторной деятельности желудка и нарушению фаз сократительного цикла. Также выявлена связь структурной перестройки желудочной слизи с содержанием желчных кислот в желудке, а при эрозивных поражениях желудка под их влиянием происходит усиленный распад компонентов слизи [23]. Другие исследования свидетельствуют об ассоциации ДГР со структурной перестройкой слизистой оболочки желудка и развитием кишечной метаплазии, более высокой степенью колонизации тела желудка *Hp* [18, 24]. По данным российских ученых, на фоне ДГР любой степени выраженности чаще обнаруживают признаки антрального гастрита и эрозивные изменения [25]. Важными являются данные о мутагенном влиянии желчных кислот на слизистую оболочку желудка и пищевода [18, 26, 27].

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — это хроническое рецидивирующее многосимптомное заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящим к поражению нижнего отдела пищевода, проявляющееся изжогой, отрыжкой кислым, болью, жжением в эпигастральной области. Часто встречающееся проявление моторно-эвакуаторных нарушений [5]. Поскольку внутрибрюшное давление превышает внутригрудное, действует градиент давления, способствующий забросу содержимого желудка в пищевод, противостоит которому нижний пищеводный сфинктер. Несостоятельность последнего приводит к развитию патологического ГЭР, результат воздействия которого на слизистую оболочку пищевода определяется его составом (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), длительностью воздействия и собственной резистентностью слизистой оболочки. Помимо неэффективности нижнего пищеводного сфинктера, возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности) или внутрижелудочного давления (при желудочном или дуоденальном стазе функциональной или органической природы).

Коррекция моторно-эвакуаторных нарушений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

Коррекция нарушений моторики верхнего отдела ЖКТ сводится к решению трех задач:

- лечению первопричины;
- коррекции собственно моторных нарушений;
- коррекции вторичных изменений, которые возникли на фоне дискинезии ЖКТ [5, 15].

Первопричиной функциональных нарушений чаще всего является нарушение нервной регуляции органов пищеварения, первая задача в этом случае должна решаться гастроэнтерологами в тесном контакте с невропатологами, психоневрологами и психологами после тщательного обследования пациента [5]. В случае первичной патологии органов пищеварения, например, при язвенной болезни, на первое место выходит лечение основного заболевания.

Вторая задача решается коррекцией питания, поструральной терапии и медикаментозными средствами. Для терапии пациентов с моторно-эвакуаторными нарушениями верхних отделов ЖКТ применяют лекарственные средства, регулирующие двигательную функцию — прокинетики, которые различаются между собой по механизму действия.

Прокинетики — препараты, усиливающие моторную активность органов пищеварительного тракта и препят-

ствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры [5, 15].

Стимулирующее влияние на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта могут оказывать агонисты холинэргических рецепторов (карбахалин, физостигмин), агонисты 5-HT₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), агонисты мотилиновых рецепторов (Эритромицин), антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и др. Однако в реальной гастроэнтерологической практике карбахалин и физостигмин, а также Эритромицин (как прокинетики), цизаприд и тегасерод не применяются из-за выраженных нежелательных лекарственных реакций и развития осложнений. В настоящее время в качестве прокинетиков чаще всего применяются антагонисты допаминовых рецепторов, агонисты 5-HT₄-рецепторов и препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид (Ганатон) [5, 13].

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта является важной медико-социальной проблемой современного общества. Предупреждение нарушения моторики и эвакуации способствует профилактике возникновения различной патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. ■

Литература

1. *Сереброва С. Ю., Журавлёва М. В., Липатова И. С., Тёмная И. С.* Прокинетики сегодня: между Сциллой и Харибдой // *Лечащий Врач*. 2014. № 4. С. 62–66.
2. *Вишневская В. В., Лоранская И. Д., Малахова Е. В.* Коррекция моторно-двигательных нарушений гастродуоденальной зоны // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 2. С. 130–134.
3. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Картавенко И. М.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. Т. 22. № 3. С. 80–92.
4. *Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В.* Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 5. С. 4–10.
5. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Трухманов А. С.* Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // *Фарматека*. 2009. № 13. С. 50–54.
6. *Архипов В. В., Сереброва С. Ю.* Безопасность применения прокинетиков в практике терапевта на примере домперидона (Мотилака) // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 16. С. 12–18.
7. *Морозов С. В., Кучерявый Ю. А.* Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему // *Лечащий Врач*. 2013. № 7. С. 32–41.
8. *Плотникова Е. Ю., Селедцов А. М., Шамрай М. А., Талицкая Е. А.* Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии // *Лечащий Врач*. 2012. № 10. С. 96–102.
9. *Хлынова О. В., Туев А. В., Береснева Л. Н., Агафонов А. В.* Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями // *Казанский медицинский журнал*. 2013. № 1. С. 80–85.
10. *Бельмер С. В., Гасилова Т. В.* Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции // *Лечащий Врач*. 2010. № 7. С. 12–15.
11. *Циммерман Я. С.* Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности // *Российский журнал гастроэнте-*

- рологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 21. № 5. С. 4–16.
12. Fock K. M. Functional dyspepsia, Helicobacter pylori and post infectious functional dyspepsia // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2011. № 26 (3). P. 39–41.
 13. Ghosh A., Halder S., Mandal S. et al. Rabeto plus: a valuable drug for managing functional dyspepsia // Journal of the Indian Medical Association. 2008. № 106. P. 752–754.
 14. Hiyama T., Yoshihara M., Haruma K. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007. № 22. P. 304–310.
 15. Багненко С. Ф., Назаров В. Е., Кабанов М. Ю. Методы фармакологической коррекции двигательного-эвакуаторных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки // Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики). 2004. Том 6. № 1. С. 19–23.
 16. Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // Neurogastroenterology & Motility. 2009. № 21. P. 378–388.
 17. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. 2006. № 130. P. 1466–1479.
 18. Talley N. J., Ruff K., Jiang X. et al. The Rome III classification of dyspepsia: will it help research? // Digital Distribution. 2008. № 26. P. 203–309.
 19. Вовк Е. И. Функциональная и органическая диспепсия: «перекрест» стратегий диагностики и лечения в общей практике // Лечащий Врач. 2012. № 9. С. 65–72.
 20. Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // Русский медицинский журнал. 2012. № 15. С. 768–771.
 21. Talley N. J., Young L., Bytzer P., Hammer J., Leemon M., Jones M., Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life // The American Journal of Gastroenterology. 2001. № 96 (1). P. 71–76.
 22. Кушниренко И. В., Майкова Т. В., Сиротенко И. А. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. Современные методы их коррекции при хроническом гастродуодените // Новости медицины и фармации. 2011. № 382. С. 58–62.
 23. Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Артериальная гипертония и моторно-эвакуаторные нарушения желудка // Вятский медицинский вестник. 2012. № 3. С. 50–55.
 24. Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Сравнительная оценка результатов фиброгастродуоденоскопии и ультразвукового исследования моторно-эвакуаторной функции и слизистой оболочки желудка у пациентов с коморбидной патологией // Врач-аспирант. 2014. Т. 6. 1. № 67. С. 108–112.
 25. Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Современная диагностика заболеваний желудка (научный обзор) // Справочник врача общей практики. 2014. № 10. С. 62–68.
 26. Маев И. В., Самсонов А. А., Буеверов А. О., Кочетов С. А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии // Русский медицинский журнал. 2010. № 9. С. 549–554.
 27. Шептулин А. А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении // Consilium medicum. 2008. Т. 9. № 7. С. 9–13.
 28. Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. Лечение больных неэрозивной рефлюксной болезнью // Лечащий Врач. 2012. № 7. С. 131–134.
 29. Kazutoshi H., Takayuki M., Hiroto M. Analysis of the Gastrointestinal Symptoms of Uninvestigated Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Gut and Liver // Journal of Digestive Diseases. 2009. № 3 (3). P. 192–196.
 30. Loyd R. A., McClellan D. A. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia // American Family Physician. 2011. № 83 (5). P. 547–552.
 31. Mahadeva S., Goh K. L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective // World Journal of Gastroenterology. 2006. № 12 (17). P. 2661–2666.





14

Европейский конгресс терапевтов

Москва
Крокус Экспо
2015
14–16 Октября

14th European Congress of Internal Medicine
«Внутренняя медицина без границ»

Организаторы
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса
Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте:
www.efim2015.org



16+ Реклама

140 лет со дня рождения М.П. Кончаловского

X

Национальный конгресс терапевтов

2015

14–16 октября 2015 года

Москва Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2015.rnmot.ru

Оргкомитет:
 117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: mail@interforum.ru
 www.rnmot.ru

Технический секретариат:
 ООО "КСТ Интерфорум"
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 722-64-20
 электронная почта: mail@interforum.ru
 www.rnmot.ru

16+ Реклама

Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор
О. А. Денисова¹

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены особенности течения, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых, обусловленные возрастными изменениями всех внутренних органов и систем, связанные с этими процессами особенности метаболизма лекарственных препаратов и выбор тактики терапии.

Ключевые слова: пожилые больные, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антисекреторные препараты, комплаентность, межлекарственное взаимодействие, пантопразол, качество жизни.

Abstract. Characteristics of clinical course, diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease in the elderly, conditioned by age-related changes of all the internals and systems, were considered, as well as characteristics of preparations metabolism connected with this process, and choice of the therapy strategy.

Keywords: elderly patients, gastroesophageal reflux disease, anti-secretion preparations, compliance, cross-medicine interaction, pantoprasol, quality of life.

Согласно последним данным в России проживает свыше 26 млн пожилых граждан, что составляет около 18% общей численности населения [1]. Благодаря увеличению продолжительности жизни и возрастанию сроков доживаемости хронических больных происходит ежегодный рост популяции пожилого населения. По прогнозу к 2015 году количество жителей планеты старше 60 лет превысит 1 млрд человек [2].

Возникновение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в пожилом возрасте обусловлено преимущественно возрастными изменениями, такими как ослабление холинэргической активности на фоне относительного повышения симпатико-адреналовой, а также атеросклерозом сосудов собственной пластинки слизистой оболочки (СО). На этом фоне развивается слабость соединительной ткани с уменьшением мышечной массы при увеличении количества жировой ткани, что приводит к несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера [3]. Указанные возрастные изменения способствуют нарушению антирефлюксного барьера между желудком и пищеводом, что

способствует более частому развитию гастроэзофагеального рефлюкса [4]. Процесс старения сопровождается снижением репаративных возможностей СО пищевода, это приводит к замедлению заживления дефектов при эзофагите с наличием эрозий, что может быть причиной пищеодно-желудочных кровотечений. Возникающее ослабление защитных механизмов на фоне воздействия факторов агрессии на СО пищевода повышает риск развития пищевода Барретта.

У пожилых больных во многих случаях рефлюкс-эзофагит протекает с минимальными клиническими проявлениями, что значительно затрудняет диагностику [5]. Одна из возможных причин стертости клинических проявлений — это снижение восприимчивости к рефлюксу клеток рецепторного аппарата СО. Как считает А. А. Машарова, в этом случае правильнее было бы говорить не о бессимптомном течении ГЭРБ, а о том, что с увеличением возраста происходит уменьшение частоты и выраженности типичных симптомов.

В зависимости от давности заболевания у пожилых больных выделяют два клинических варианта:

- первый тип («молодой»), когда клиника развивается в молодом возрасте, происходит эволюционно и протекает более благоприятно (чаще встречается эндоскопически негативная форма

ГЭРБ и/или неэрозивный рефлюкс-эзофагит);

- второй тип («взрослый»), когда заболевание возникает в пожилом возрасте, характеризуется большей частотой эрозивно-язвенных рефлюкс-эзофагитов, чаще на фоне грыжи пищевода отдела диафрагмы, чем короче анамнез заболевания, тем чаще встречается эрозивный рефлюкс-эзофагит ($r = -0,785, p < 0,001$) [6].

Сложность распознавания ГЭРБ у пожилых связана с вариабельностью клинических проявлений заболевания с преобладанием экстрапищеводных симптомов на фоне неэрозивной рефлюксной болезни [7]. Из экстрапищеводных симптомов на долю кардиальных приходится 20–60% случаев [8], кроме того, до 40% больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют гастроэнтерологические проявления, а у 62,7% гастроэнтерологические больные имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно исследованиям Н. В. Видякиной, сочетание ГЭРБ и ИБС характеризуется синдромом взаимного отягощения, когда у каждого пятого больного ГЭРБ проявляется рефлюкс-эзофагитом III и IV степени, а ИБС сопровождается нарушениями ритма в 86,27% случаях и в 74,5% депрессией сегмента ST на электрокардиограмме [9]. При этом могут возникать трудности при про-

¹ Контактная информация:
olgad571@mail.ru

ведении дифференциального диагноза синдрома боли в грудной клетке. Как следует из данных, полученных А. С. Трухмановым [10], у таких пациентов выявляется прямая корреляция высокой степени достоверности между степенью выраженности боли за грудной, наличием гипомоторной дискинезии пищевода и изменением общего времени рН меньше 4 (при проведении суточной рН-метрии). Для выявления дискинезии пищевода необходимо проведение рентгенологического исследования пищевода с контрастированием, эзофагогастроуденоскопии с целью верификации эзофагита (хотя его отсутствие не исключает ГЭРБ) и суточное мониторирование рН с оценкой частоты и продолжительности забросов желудочного содержимого в пищевод в течение суток.

Среди других экстрапищеводных симптомов у пожилых наиболее часто встречаются пульмонологические. Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью течения бронхиальной астмы и выраженностью клинических признаков ГЭРБ ($r = +0,565$; $p = 0,029$) [11]. У пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ГЭРБ достоверно чаще наблюдаются ночные симптомы астмы, чем у больных бронхиальной астмой без признаков ГЭРБ, соответственно у 47,7% и 30,7% пациентов ($p = 0,036$) [11].

Согласно Монреальскому консенсусу, диагноз ГЭРБ может быть установлен только на основании характерных симптомов (изжоги и кислой отрыжки) или на основании методов, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка (рН-метрия, импедансметрия) или повреждающего влияния рефлюкса (эндоскопия, гистологическое исследование) при наличии типичных и атипичных симптомов или осложнений.

По данным литературы у пожилых выявлено достоверное преобладание тяжелых форм эзофагитов [12–14]. Установлена обратная корреляционная связь между возрастом больных и частотой встречаемости неэрозивной рефлюксной болезни ($r = -0,57$; $p < 0,05$) и прямая корреляционная связь между возрастом больных и тяжестью (степенью) эрозивного рефлюкс-эзофагита по данным эзофагогастроуденоскопии ($r = 0,75$; $p < 0,05$) [13].

Тяжесть рефлюкс-эзофагита у пожилых зависит от выраженности как кислого, так и щелочного рефлюкса (при забросе в пищевод желчи из двенадцатиперстной кишки с $pH > 4$). Согласно

данным, полученным Е. А. Онучиной, по результатам суточной рН-метрии в старшей возрастной группе число больных с щелочными рефлюксами было в 4,6 раза выше, чем в группе зрелого возраста. Тогда как у последних — доля лиц с рН менее 1,2 в теле желудка и менее 4,0 в дистальном отделе пищевода в 5,5 и 2,0 раза превышали таковые у пожилых больных ГЭРБ [14]. Как правило, показатели рН-метрии коррелируют с основными клиническими проявлениями заболевания [10]. То есть интенсивность и частота изжоги коррелируют с длительностью за кислнения среды в пищеводе (общим временем рН меньше 4), общим количеством рефлюксов за сутки. Поэтому для практического применения предлагается использовать суточное мониторирование рН в пищеводе с целью оценки эффективности препаратов, применяющихся для лечения ГЭРБ. Проведенное в динамике, оно позволяет подобрать адекватную дозу антисекреторного препарата и определить наиболее оптимальную схему его назначения.

Для лечения ГЭРБ у пожилых в арсенале врача имеется широкий диапазон лекарственных средств, а именно антациды, ингибиторы протонной помпы (ИПП), алгинаты, прокинетики. Однако наиболее эффективными и безопасными препаратами согласно стандартам признаны ИПП. Несмотря на многообразие лекарственных средств, сделать выбор препарата из группы ИПП достаточно сложно в связи с противоречивыми данными об их сравнительной эффективности у пожилых [15, 16].

Большинство пожилых больных страдает одновременно несколькими хроническими заболеваниями, по поводу которых они вынуждены принимать лекарства из разных групп, что зачастую приводит к полипрагмазии и способствует низкой комплаентности больных [16]. У таких больных сочетание тяжелых сопутствующих заболеваний с ГЭРБ вызывает меньшую клиническую эффективность лекарственных средств, что на фоне неадекватной оценки своего состояния обуславливает самостоятельную отмену препаратов. Для повышения комплаентности к пациенту необходим индивидуальный подход, основанный на анализе клинической картины и данных фиброгастроуденоскопии (ФГДС). Выбор тактики антисекреторной терапии должен приниматься с учетом сопутствующих заболеваний, осложнений, стоимости и безопасности лечения.

Часть медикаментов, принимаемых по поводу других заболеваний, обладает расслабляющим действием на гладкую мускулатуру пищевода (антихолинэргические препараты, β -блокаторы, нитраты, седативные и снотворные средства, эуфиллин и др.), что усугубляет продолжительность рефлюксов, увеличивает их число, а также усиливает риск перекрестных реакций и нежелательных лекарственных реакций. Большинство из этих препаратов являются жизненно необходимыми и не подлежат отмене. В связи с этим приобретает большое значение межлекарственное взаимодействие, обуславливающее риск развития нежелательных лекарственных реакций, который у пожилых в 5–7 раз выше, чем у молодых. Все ИПП метаболизируются в печени с участием изоформ цитохрома Р-450. Среди них пантопразол обладает самой низкой аффинностью к цитохрому Р-450, что объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола по сравнению с другими ИПП. Поэтому пантопразол является препаратом выбора у больных, получающих несколько лекарственных препаратов. Поскольку при его приеме отсутствует лекарственное взаимодействие с карбамазепином, дигоксином, глибенкламидом, метопрололом, нифедипином, варфарином, диазепамом, диклофенаком, L-тироксином, напроксеном, пироксикамом, теofilлином [17].

Среди пожилых больных подавляющее большинство страдает ИБС. Согласно стандартам лечения больным ИБС после операции на сердце и сосудах назначается антиагрегантная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой. Для того чтобы снизить риск желудочно-кишечного кровотечения, в целях профилактики назначают ИПП. Наиболее часто применяемый при этом омепразол снижает антиагрегантную активность клопидогрела и повышает риск возникновения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, необходимости повторных коронарных вмешательств и коронарной смерти [18] в отличие от пантопразола, у которого отсутствует значимое влияние на фармакокинетику клопидогрела.

Одним из критериев эффективности лечения является оценка качества жизни (КЖ). По данным опросника у всех пожилых пациентов с ГЭРБ снижена самооценка собственного психического и физического здоровья [19].

У больных снижается уровень общения, появляются тревожные переживания, ограничивается выполнение повседневной работы, за счет ухудшения эмоционального благополучия. После проведения курсового лечения с последующей поддерживающей терапией у всех больных отмечено достоверное улучшение самочувствия [20]. Проведенный анализ взаимосвязи выраженности клинических симптомов и уровня КЖ показал прямую достоверную корреляционную связь между выраженностью основного клинического симптома (изжога) и интегральными показателями КЖ физическим и психическими компонентами здоровья. При сравнительной оценке фармакоэкономической эффективности лечения омепразолом и пантопразолом Е. В. Мотузовой наиболее затратной по общей стоимости была схема постоянного приема пантопразола. Однако только данная схема приводила к поддержанию КЖ на уровне здоровых лиц, что подтверждает результативность приема препарата [21].

Кроме лечения антисекреторными препаратами больные ГЭРБ получают терапию сопровождения, а именно антациды и прокинетики. Основными показаниями для назначения антацидов являются индивидуальная непереносимость ИПП и развитие нежелательных лекарственных реакций при их приеме, а также наличие дуоденогастрального рефлюкса [22]. В целом эффект антацидов признан малоэффективным в силу коротких временных рамок действия. Они остаются в арсенале «по требованию» для быстрого контроля симптомов после нарушения диеты или физических упражнений, а также лицам с редкими (не более 4 в месяц) эпизодами изжоги без эндоскопических признаков эзофагита [23] и не используются для систематического курсового лечения пациентов.

Такие препараты, как прокинетики, играют вспомогательную роль и применяются в комбинации с блокаторами протонной помпы при эндоскопически негативной форме ГЭРБ, катаральном эзофагите и экстраэзофагеальных проявлениях ГЭРБ.

После завершения основного курса лечения пациентам назначается поддерживающая терапия. По данным, полученным А. А. Машаровой, среди больных ГЭРБ клинические признаки ремиссии имели 76,9%. Причем при ежедневной поддерживающей терапии с двукратным приемом ИПП клинико-

эндоскопическая ремиссия составила 92,4% случаев в общей группе пациентов. У больных старше 60 лет ремиссия определялась у 88,3% и 94,4% моложе 60 лет. Однако режим терапии «по требованию», оправданный у больных моложе 60 лет (ремиссия 66,7%), продемонстрировал низкую эффективность у больных старше 60 лет (ремиссия 35%), особенно у больных с коротким анамнезом 10%. Т. е. наиболее рациональным режимом поддерживающей терапии у пожилых является двукратный прием ИПП в средней терапевтической дозе. Режим «по требованию» у больных старше 60 лет не приемлем [6].

Курация пожилого больного является сложной задачей. Выбор препаратов для лечения требует особого подхода в связи с возрастными особенностями моторики и тропики, множеством сопутствующих заболеваний. ■

Литература

1. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Щекина М. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века // Лечащий Врач. 2004. № 4. С. 10–14.
2. Ворошилова И. И. Медико-социальная адаптация пожилых и старых людей как фактор устойчивого развития российского социума (на примере Сахалинской области). Саяногорск: СФУ, 2011. 120 с.
3. Лазебник Л. Б. Диагностика и лечение ГЭРБ у пожилых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 16–20.
4. Старостин Б. Д. Фармакоэкономические аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2000. № 5. С. 50–54.
5. Машарова А. А., Бордин Д. С. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 1–4.
6. Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 48 с.
7. Джулай Г. С., Секарева Е. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей / Под ред. проф. В. В. Чернина. Тверь. 2010. 48 с.
8. Васильев Ю. В. Боль за грудиной: дифференциальная диагностика и лечение // Consilium medicum. 2002. Приложение № 3. С. 3–5.
9. Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена // Лечащий Врач. 2010. № 7. С. 86–88.
10. Трухманов А. С. Гастроэзофагеальная рефлюкс-

ная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 41 с.

11. Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., Алексеева Е. П., Юренев Г. Л. Бронхолегочная и орофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2007. № 1. С. 35–41.
12. Гончаренко А. Ю. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
13. Онучина Е. В. Клинические проявления, факторы риска и эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Красноярск, 2011. 48 с.
14. Машарова А. А., Ким В. А. Ингибиторы протонной помпы в лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от теории к практике // Справочник поликлинического врача. 2006. № 8. С. 55–58.
15. Katz P. O., Zavala S. Proton pump inhibitors in the management of GERD // J Gastrointest Surg. 2010; 14: 62–6.
16. Бельмер С. В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора. Больной с изжогой: тактика врача общей практики // Лечащий Врач. 2009. № 7. С. 14–17.
17. Машарова А. А., Бордин Д. С., Кожурина Т. С., Янова О. Б., Ким В. А., Зеленикин С. А. Преимущества пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий врач. 2010. № 7. С. 78–81.
18. Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor // Clin Drug Investig. 2009; 29. Suppl 2: 3–12.
19. Cuisset T., Frere C., Quilicci J. et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose // J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 1149–1153.
20. Голубев Н. Н., Маев И. В., Мотузова Е. В., Самсонов А. А., Трухманов А. С. Положительный опыт применения антацида Маалокс у больных с впервые выявленной неэрозивной рефлюксной болезнью // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения, 2008. Т. 10, № 2. С. 50–55.
21. Мотузова Е. В. Сравнительная оценка клинической и фармакоэкономической эффективности терапии НЭРБ ИПП. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
22. Tytgat G. N., Headings R. C., Muller-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. // Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: P. 291–301.
23. Sacco L. S., Orlando R. C., Levinson S. L. et al. Double-blind controlled trial of bethanechol and antacid versus placebo and antacid in the treatment of erosive esophagitis // Gastroenterology. 1982; 82: 1369–1373.

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 диареи⁴**

 **начинает действовать уже через 15 минут⁵**



L.RU.CC.07.2014.0459

Реклама.

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 - Фитофармакология 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 эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также 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 реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

Информация для медицинских и фармацевтических работников

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

Таблица

Уровни доказательности для оценки эффективности терапии, профилактики, этиологии, вреда здоровью*

Уровень	Описание
1a	Систематический обзор (однородный*) рандомизированных клинических исследований
1b	Индивидуальное клиническое исследование (с узким доверительным интервалом)
1c	Все или ничего**
2a	Систематический обзор (однородный*) когортных исследований
2b	Индивидуальное когортное исследование (включая низкокачественные рандомизированные клинические исследования)
2c	Исследование исходов лечения, популяционные исследования
3a	Систематический обзор (однородный*) исследований случай-контроль
3b	Индивидуальное исследование случай-контроль
4	Серии наблюдений (а также низкокачественные когортные исследования и исследования случай-контроль)
5	Экспертное мнение без явной критической оценки или основанное на данных физиологии, лабораторных исследований или общеизвестных истинах

*Примечание. * Под однородным понимается такой систематический обзор, в котором не выявлено значительных вариаций (гетерогенности) направлений и степеней результатов, полученных в индивидуальных исследованиях. Не все систематические обзоры со статистически значимой гетерогенностью являются сомнительными, равно как и не каждая сомнительная гетерогенность может быть статистически значимой. В том случае, если выявлена сомнительная гетерогенность исследований, она обозначается знаком «-» (минус) после указания соответствующего уровня (например, 2b-).*

***Это условие выполняется, если до появления препарата все пациенты умирали, а на фоне его применения часть пациентов выживают, либо до появления препарата часть пациентов умирали, а на фоне его применения не умер ни один.*

* О. В. Косивцова. Лечение мигренозного приступа: по рецепту или без // *Лечащий Врач*. 2014. № 6.

Таблица

Связь между уровнями доказательности и уровнями рекомендаций*

Уровень рекомендации	Описание
A	Непротиворечивые исследования уровня 1
B	Непротиворечивые исследования уровней 2 или 3 или экстраполяции из исследований уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяции из исследований уровней 2 или 3
D	Доказательства уровня 5 или противоречивые исследования любого уровня

Примечание. Под экстраполяцией понимается распространение полученных данных на ситуации, которые потенциально имеют клинически значимые различия с ситуацией, наблюдавшейся в исходном исследовании (источник: Centre for evidence-based medicine: <http://www.cebm.net/>).

* О. В. Косивцова. Лечение мигренозного приступа: по рецепту или без // *Лечащий Врач*. 2014. № 6.

Клинико-морфологические варианты ГЭРБ у детей*

Таблица

Клинический диагноз	Клиническая картина	ФЭГДС	СГПОД	Гистология	Внепищеводные проявления
ГЭРБ, типичная форма	+	+	+/-	+	+/-
ГЭРБ, эндоскопически негативная форма	+	-	-	+/-	+/-
ГЭРБ, пищевод Барретта	+/-	+	+/-	Метаплазия кишечная +, дисплазия +/-	+/-
Рефлюкс-эзофагит, бессимптомная форма	-	+	+/-	+	-
Рефлюкс-эзофагит, метапластическая форма	+/-	+	+/-	Метаплазия желудочная +	-

* С. В. Бельмер, В. Ф. Приворотский. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года // Лечащий Врач. 2013. № 8.

Рекомендации больным ГЭРБ по изменению образа жизни*

Таблица

Рекомендации	Комментарии
1. Спать с поднятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см)	Уменьшает продолжительность закиснения пищевода
2. Диетические ограничения: <ul style="list-style-type: none"> • снизить содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты); • повысить содержание белка; • снизить объем пищи; • избегать раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мята, лук, чеснок, алкоголь и др.) 	Жиры снижают давление НПС Белки повышают давление НПС Уменьшается объем желудочного содержимого и рефлюксы Прямой повреждающий эффект. Кроме того, кофе, чай, шоколад, мята, алкоголь снижают давление НПС.
3. Снизить вес при ожирении	Избыточный вес — предполагаемая причина рефлюкса
4. Не есть перед сном, не лежать после еды	Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении
5. Избегать тесной одежды, тугих поясов	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
6. Избегать глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении (поза «огородника»), поднятия руками тяжестей более 8–10 кг на обе руки, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
7. Избегать приема ряда лекарств: седативных, спазмолитиков, транквилизаторов, антагонистов Ca, теофиллина, холинолитиков	Снижают давление НПС или замедляют перистальтику пищевода
8. Прекратить курение	Курение значительно уменьшает давление НПС

* С. В. Бельмер, В. Ф. Приворотский. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года // Лечащий Врач. 2013. № 8.



Рис. Монреальская классификация проявлений ГЭРБ (* С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему // Лечащий Врач. 2013. № 7)

Варианты возникновения желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве и пути их решения

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Желтухи во время беременности могут быть обусловлены заболеваниями, различными по этиологии, по степени тяжести и прогнозу для матери и плода. Дифференциальный диагноз желтухи у беременных чрезвычайно важен. Рассмотрены возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у беременных.

Ключевые слова: беременные, желтуха, холестаз, дифференциальная диагностика, урсодезоксихолевая кислота.

Abstract. Jaundice during pregnancy can be conditioned by the diseases which differ by aetiology, by the degree of severity and forecast for the mother and the child. The differential jaundice diagnosis in the pregnant is extremely important. Possibilities of ursodeoxycholic acid application in the pregnant were considered.

Keywords: pregnant, jaundice, cholestasis, differential diagnostics, ursodeoxycholic acid.

Под желтухой понимают желтое окрашивание кожи, склер и слизистых оболочек в результате пропитывания тканей желчным пигментом — билирубином. Желтуха у беременных встречается с частотой 1 на 1500 родов и является симптомом различных по этиологии и патогенезу заболеваний. У беременных желтухи наиболее часто обусловлены патологией печени (так называемые печеночные желтухи), реже наблюдаются подпеченочные (обтурационные) и надпеченочные (гемолитические анемии) желтухи. Желтухи у беременных принято разделять на две большие группы: желтухи, обусловленные патологией беременности, и желтухи, связанные с сопутствующими заболеваниями, как остро возникшими на протяжении беременности, так и предшествовавшими ей.

К первой группе относятся желтухи у беременных, обусловленные патологией беременности: внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, желтуха на фоне преэклампсии, желтуха при чрезмерной рвоте беременных.

Желтухи, обусловленные различными сопутствующими заболеваниями, встречающимися на протяжении беременности, возникающие во время беременности: острые гепатиты вирусные (обусловленные вирусами гепатита А, В, С, D, E, вирусами желтой лихорадки, Эпштейна–Барр, простого герпеса I и II типа, цитомегаловирусом), лекарственные, токсические (алкоголь), обструкция общего желчного протока (механическая желтуха), некоторые бактериальные, паразитарные инфекции, сепсис, а также заболевания, предшествующие беременности: хронические заболевания печени различной этиологии, гемолитические анемии, семейные негемолитические гипербилирубинемии и некоторые другие.

Внутрипеченочный холестаз беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (ранее применявшиеся термины — «холестатический гепатоз бере-

менных», «доброкачественный рецидивирующий холестаз беременных», «идиопатическая желтуха беременных», «зуд беременных») — вторая по частоте (после острого вирусного гепатита) причина возникновения желтухи у беременных, обуславливающая до 20–25% ее случаев. Этиология ВХБ неизвестна; предполагается, что в основе заболевания лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены. ВХБ характеризуется: началом, как правило, в III триместре (реже — во II триместре); нарастанием клинических проявлений к родам и исчезновением их сразу после родов; рецидивирующим характером (не всегда) при повторных беременностях; нередко наличием кожного зуда во время беременностей у матери, сестер. Основное клиническое проявление ВХБ — кожный зуд, опережающий появление желтухи (желтуха может не развиваться). Желтуха, как правило, не интенсивная, сопровождается потемнением мочи, осветлением кала. Общее состояние больных не страдает. Характерно не более чем 5-кратное повышение уровня билирубина сыворотки крови, повышение уровней щелочной фосфатазы (ЩФ) в 7–10 раз, γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ), желчных кислот; лишь небольшое повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Гистологические изменения в печени представляют собой простой холестаз. Прогноз состояния благоприятный, однако увеличивается частота преждевременных родов, в связи с нарушением всасывания витамина К возможна гипопротромбинемия и увеличение риска послеродовых кровотечений.

Диагностика ВХБ, как правило, не вызывает больших затруднений, особенно при наличии анамнестических данных о рецидивирующем характере холестаза или наследственной предрасположенности. Круг состояний, с которыми должен проводиться дифференциальный диагноз, ограничен заболеваниями, характеризующимися синдромом холестаза: обтурационной желтухой, холестатической формой острого вирусного гепатита, лекарственным гепатитом, некоторыми формами хрониче-

ских заболеваний печени. Обтурационная желтуха исключается на основании клинической картины (отсутствие при ВХБ болевого абдоминального синдрома) и результатов ультразвукового исследования желчевыводящих путей. Острый вирусный гепатит помогают исключить незначительное при ВХБ изменение показателей цитолиза (АСТ/АЛТ), отсутствие сывороточных вирусных маркеров. Наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз ВХБ с дебютом во время беременности до того латентно протекавшего хронического заболевания печени (ХЗП) (первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, хронического гепатита с синдромом холестаза). Нередко диагноз ХЗП может быть установлен лишь после разрешения беременности на основании нехарактерного для ВХБ сохранения клинических и лабораторных признаков холестаза и на основании морфологического исследования печени. Проведение биопсии печени во время беременности в таких случаях, как правило, не требуется, так как не влияет на тактику ведения беременной (и при ВХБ, и при хроническом заболевании печени прерывание беременности в III ее триместре не показано, уменьшение проявлений холестаза может быть достигнуто назначением холестирамина).

Следует подчеркнуть, что при холестатических формах поражения печени, а также хроническом гепатите различной этиологии (аутоиммунном, вирусном или лекарственном), сопровождающемся синдромом холестаза, нарастание проявлений холестаза, обусловленное влиянием эстрогенов, наблюдается во II–III триместрах. Нарастание признаков холестаза у беременных приводит к увеличению риска недонашивания плода, мертворождений.

Внутрипеченочный холестаз беременных характеризуется развитием клинических и лабораторных (с высоким уровнем желчных кислот в сыворотке крови) признаков холестаза, развивающихся, как правило, в III триместре беременности и полностью исчезающих после родов. Известно, что некоторые применявшиеся ранее при этом состоянии симптоматические средства (в том числе холестирамин) облегчали кожный зуд у матери, но никак не влияли на прогноз для плода, то есть не снижали риск преждевременных родов и мертворождений.

В качестве основного патогенетического средства при внутрипеченочном холестазе применяется урсодезоксихолевая кислота.

Урсодезоксихолевая кислота — это естественная нетоксичная гидрофильная желчная кислота, являющаяся составной частью пула желчных кислот человека. Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты многообразны и до конца не изучены. Основными являются цитопротективный и холеретический эффекты, обусловленные изменением пула желчных кислот с вытеснением урсодезоксихолевой кислотой токсичных первичных желчных кислот (таких как хенодесоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая), всасывание которых в кишечнике тормозится. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота обладает иммуномодулирующим действием. Показано, что ее применение приводит к снижению экспрессии антигенов системы гистосовместимости I и II классов на гепатоцитах, клетках билиарного эпителия, к снижению продукции провоспалительных цитокинов. Урсодезоксихолевая кислота обладает также антиапоптотным и антиоксидантным эффектами. Благодаря торможению всасывания холестерина в кишечнике, подавлению его синтеза в печени и уменьшению секреции в желчь урсодезоксихолевая кислота снижает насыщенность желчи холестерином; она повышает растворимость холестерина в желчи и снижает литогенный индекс желчи.

В последнее десятилетие проведен целый ряд исследований (в том числе контролируемых, включивших десятки

беременных женщин) клинического и биохимического эффекта урсодезоксихолевой кислоты при этом состоянии. При биохимических исследованиях показано, что общий уровень желчных кислот и, в первую очередь, уровни токсичных конъюгированных холевой и дезоксихолевой кислот существенно ниже у леченных урсодезоксихолевой кислотой женщин не только в сыворотке крови, но и в пуповинной крови и амниотической жидкости, а также в молозиве по сравнению с соответствующими уровнями у нелеченных женщин с холестазом беременных. Применение урсодезоксихолевой кислоты в III триместре беременности не только облегчает зуд и улучшает состояние матери, не вызывая при этом нежелательных лекарственных реакций, но и существенно улучшает прогноз для плода.

Острая жировая дистрофия печени беременных

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ) — синдром Шихана (прежде применявшееся название — «острый жировой гепатоз беременных») — редкое, встречающееся с частотой 1 на 13 000 родов, осложнение беременности. Этиология неизвестна; иногда отмечается связь с применением тетрациклина. Развивается, как правило, у молодых первородящих в III триместре беременности (в сроки от 30 до 38 недель). Характерно внезапное начало с рвоты и болей в животе, затем появляется желтуха, лихорадка, наблюдается развитие фульминантной печеночной и острой почечной недостаточности, нарушений свертывания крови (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) у 75% больных), желудочно-кишечных и маточных кровотечений; состояние часто сочетается с гестозом. При лабораторных исследованиях характерны: лейкоцитоз до 20–30 тыс., значительное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, тяжелая гипогликемия, значительное снижение уровня альбумина, умеренное повышение уровней билирубина, сывороточных аминотрансфераз. Гистологически выявляется мелкокапельное ожирение гепатоцитов без значимых некрозов и воспаления, однако биопсия печени, как правило, невозможна из-за выраженных нарушений свертывания крови. Состояние характеризуется высокой смертностью для матери и плода; прогноз может быть улучшен только как можно более ранней диагностикой состояния и родоразрешением (кесарево сечение). Заболевание может прогрессировать в течение 1–2 дней после родоразрешения, затем состояние улучшается. Повторные беременности не противопоказаны, так как рецидивы ОЖДПБ не наблюдаются.

Наиболее важен дифференциальный диагноз с фульминантной формой острого вирусного гепатита, так как тактика ведения при этих заболеваниях различна. Дифференциальный диагноз основывается на клинико-лабораторных особенностях ОЖДПБ (характерны время и симптомы начала болезни, лейкоцитоз и высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при относительно низких уровнях билирубина и АСТ/АЛТ), отсутствии сывороточных вирусных маркеров. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени может быть полезным, выявляя картину стеатоза уменьшенной в размерах печени. Это исследование позволяет также исключить обтурационный характер желтухи, наличие которой может подозреваться на основании выраженных болевого абдоминального и диспепсического синдромов, лейкоцитоза.

Желтуха при преэклампсии

При тяжелых гестозах наблюдается поражение печени, причина которого — микроангиопатии как часть генерализованных сосудистых нарушений. Гистологически выявляются

фибриновые тромбы в синусоидах, преимущественно центрально-дольковые некрозы и геморрагии; воспалительная реакция отсутствует.

Характерно появление признаков поражения печени на фоне развернутой клинической картины гестоза. Как правило, наблюдаются только лабораторные изменения (повышение ЩФ, АСТ/АЛТ, небольшая тромбоцитопения). В тяжелых случаях развивается умеренная желтуха (гипербилирубинемия в пределах 5–6-кратного превышения нормы за счет конъюгированного и неконъюгированного билирубина), сочетающаяся с развитием ДВС-синдрома, внутрисосудистого гемолиза, тромбоцитопатии, так называемый HELLP-синдром (по первым буквам основных проявлений — haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count). Максимальные изменения лабораторных показателей отмечаются в первые 2 дня после родов. Клинически состояние проявляется, помимо симптомов преэклампсии и эклампсии, болевым абдоминальным синдромом (у 65–90% больных), тошнотой и рвотой (до 50%), осложнениями ДВС-синдрома и может напоминать ОЖДПБ. Состояние может иногда сочетаться с ОЖДПБ, что доказано морфологически обнаружением (помимо характерных фибриновых тромбов, некрозов и геморрагий) мелкокапельного ожирения гепатоцитов. Редким и очень тяжелым осложнением поражения печени при эклампсии является образование подкапсулярной гематомы с разрывом печени, развитием внутрибрюшного кровотечения.

Как и при ОЖДПБ, наиболее важен дифференциальный диагноз с острым вирусным гепатитом, исключить который помогает четкая связь состояния с прогрессированием гестоза, отсутствие продромального периода, как правило, менее высокий уровень повышения АСТ/АЛТ, отсутствие сывороточных маркеров вирусов. Дифференциальный диагноз тяжелого поражения печени при преэклампсии, эклампсии с ОЖДПБ может быть крайне затруднен (особенно учитывая возможность сочетания этих состояний), однако он не имеет практического значения, так как и в том, и в другом случае тактика ведения беременной одинакова и заключается в срочном родоразрешении.

Желтуха при чрезмерной рвоте беременных

Желтуха при чрезмерной рвоте беременных связана с транзиторными функциональными изменениями печени, обусловленными нарушением питания, катаболизмом белка, обезвоживанием. Механизм гипербилирубинемии не вполне ясен. Какие-либо специфические гистологические изменения в печени при рвоте беременных отсутствуют. Развитие желтухи наблюдается в I триместре беременности на фоне продолжительного периода ежедневной многократной рвоты, похудания, обезвоживания; характерно небольшое повышение уровней билирубина (как конъюгированного, так и неконъюгированного), АСТ/АЛТ, ЩФ, снижение уровня альбумина в сыворотке крови с быстрой нормализацией показателей после прекращения рвоты и восстановления питания. Состояние, как правило, имеет хороший прогноз, не требует прерывания беременности. При типичной клинической картине диагностика состояния не вызывает затруднений. Однако при выраженных отклонениях печеночных проб требуется исключение острого вирусного гепатита или обострения предшествовавшего беременности нераспознанного хронического гепатита. В сложных случаях при подозрении на сочетание рвоты беременных и обострения хронического гепатита показана пункционная биопсия печени, результат которой может повлиять на тактику ведения беременной (определение показаний к прерыванию беременности, к терапии ХЗП).

Среди интеркуррентных заболеваний печени, встречающихся на протяжении беременности, основная роль в развитии желтухи принадлежит острому вирусному гепатиту (ОВГ), который обуславливает до 40–50% случаев желтухи у беременных. ОВГ может наблюдаться в любые сроки беременности, клиническая картина его чрезвычайно разнообразна (от безжелтушных клинически латентных форм до тяжелого фульминантного гепатита), что обуславливает трудности дифференциального диагноза и необходимость дифференцировать ОВГ со всеми этиологическими формами желтухи, встречающимися у беременных. В то же время правильная и своевременная диагностика ОВГ имеет особенно важное значение в связи с особенностями тактики ведения беременных при этом состоянии. Известно, что прерывание беременности и роды утяжеляют течение ОВГ, поэтому ведение должно быть направлено на пролонгирование беременности, предупреждение преждевременных родов.

В диагностике ОВГ могут иметь значение эпидемиологические данные (факторы риска инфицирования), наличие четкого продромального периода, характерный для ОВГ очень высокий уровень сывороточных аминотрансфераз, выявление характерных для острой инфекции сывороточных маркеров вирусов гепатита: анти-HAV IgM при ОВГ-A; HBeAg, HBcAb суммарные и IgM, HBeAg, HBV DNA при ОВГ-B; анти-дельта IgM, HDVRNA при ОВГ-D; HCVRNA при ОВГ-C, анти-HEV при ОВГ-E (диагностическое значение анти-HEV еще недостаточно изучено), сывороточных и тканевых маркеров других гепатотропных вирусов. Важно тщательное исключение всех других возможных причин желтухи у беременных.

Подпеченочные желтухи у беременных

Подпеченочные желтухи у беременных наиболее часто являются следствием обтурации общего желчного протока, другие причины (опухоли, стриктуры) — крайне редки. Во время беременности желчь становится более литогенной, затрудняется опорожнение желчного пузыря; имеются наблюдения образования камней в желчном пузыре во время беременности. Несмотря на это симптомы желчнокаменной болезни относительно редки во время беременности. Холедохолитиаз составляет не более 6% среди причин желтух у беременных. Обтурационная желтуха при желчнокаменной болезни чаще развивается после приступа острой боли в верхней половине живота, часто сопровождающегося рвотой, лихорадкой; при исследовании анализа крови выявляется лейкоцитоз; стеркобилин в кале отсутствует или реакция слабоположительная (при неполной обтурации); в моче определяется билирубин (желчные пигменты); в первые же дни отмечается нарастающий биохимический синдром холестаза, цитолитический синдром (повышение АСТ/АЛТ) может быть резко выраженным. Развитие холестатической желтухи во время беременности (даже в отсутствие типичной клиники желчной колики) всегда требует исключения механической природы холестаза с помощью немедленного применения ультразвукового исследования (УЗИ).

Ферментопатические гипербилирубинемии редко являются проблемой во время беременности. При наиболее частой форме ферментопатических гипербилирубинемий — болезни Жильбера, характеризующейся повышением уровня неконъюгированного билирубина, во время беременности наблюдается снижение уровня билирубинемии. Это объясняют индукцией печеночной глюкоронилтрансферазы эстрогенами. В редких случаях, когда неконъюгированная гипербилирубинемия впервые выявляется во время беременности, дифференциальный диагноз должен проводиться с неактивным хроническим гепатитом, стертой формой гемолитической анемии. Другие формы семейных неге-

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний
печени и желче-
выводящих путей

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии
с Европейским стандартом GMP

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическое лечение*)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (*муковисцидоз*)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза



молитических билирубинемий крайне редки у беременных. Из них только при синдроме Дабина—Джонсона, характеризующемся повышением уровня конъюгированного и неконъюгированного билирубина, билирубинемия увеличивается к концу беременности, а латентные формы могут впервые проявиться желтухой во время беременности. Диагноз достоверен только при подтверждении данными биопсии печени (структура долек сохранена, в гепатоцитах — отложения пигмента темно-кирпичного цвета).

Надпеченочные желтухи

Надпеченочные желтухи (гемолитические анемии) нередко встречаются во время беременности. Дифференциальный диагноз от других форм желтухи, как правило, не сложен, основывается на наличии анемии различной степени выраженности, признаках раздражения красного ростка костного мозга с ретикулоцитозом, гипербилирубинемией за счет повышения уровня неконъюгированного билирубина (уровень конъюгированного билирубина может быть слабо повышен), темной окраски кала за счет стеркобилиногена, не измененных уровнях показателей холестаза и цитолиза. Следует иметь в виду возможность аутоиммунной гемолитической анемии на фоне аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, возможность развития гемолитических кризов при болезни Вильсона—Коновалова.

Хронические заболевания печени

Хронические заболевания печени (хронические гепатиты и циррозы печени различной этиологии — вирусные ХЗП, аутоиммунный гепатит, лекарственные и алкогольные поражения печени, первичный билиарный цирроз, поражение печени при первичном склерозирующем холангите, болезнь Вильсона—Коновалова и некоторые другие) могут длительно протекать латентно или проявляться только внепеченочными синдромами, что часто затрудняет их своевременную диагностику. Нередки наблюдения манифестации во время беременности предшествовавшего ей, но нераспознанного ХЗП.

Для первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита характерно обострение или появление впервые клинических признаков холестаза (кожного зуда, желтухи) во время беременности, что обусловлено действием эстрогенов. Дифференциальный диагноз проводится с ВХБ, лекарственным гепатитом, холестатической формой ОВГ. В отличие от холестатической формы желтухи при некоторых ХЗП, которая не связана с риском для жизни беременной, нехолестатическая (печеночно-клеточная) желтуха при обострении ХЗП вирусной этиологии, аутоиммунном гепатите свидетельствует о тяжелом поражении паренхимы печени, является неблагоприятным прогностическим признаком (возможность развития печеночной недостаточности, комы). Дифференциальный диагноз проводится с ОВГ, ОЖДПБ, гемолитической желтухой и другими заболеваниями.

ХЗП может быть заподозрено на основании данных анамнеза, ретроспективной оценки некоторых симптомов, которые могли быть проявлением нераспознанного к моменту беременности заболевания печени (ОВГ, эпизоды желтухи в анамнезе, наличие суставного синдрома, рецидивов сосудистой пурпуры или других наиболее частых внепеченочных проявлений ХЗП), выявления увеличенной плотной печени, спленомегалии, свойственных циррозу печени признаков портальной гипертензии при УЗИ, эзофагогастроскопии. В сложных дифференциально-диагностических случаях, особенно когда результат исследования может повлиять на тактику ведения

больной, для уточнения диагноза ХЗП показано проведение пункционной биопсии печени.

Менее изучено применение урсодезоксихолиевой кислоты у беременных по поводу хронических заболеваний печени. Наблюдений применения препарата на протяжении первого триместра беременности пока недостаточно, чтобы делать выводы о полной его безопасности. Мы располагаем лишь единичными собственными наблюдениями применения на протяжении всей беременности у больных первичным склерозирующим холангитом без отрицательных эффектов для плода.

Следует подчеркнуть, что при холестатических формах поражения печени, а также хроническом гепатите различной этиологии (аутоиммунном, вирусном или лекарственном), сопровождающемся синдромом холестаза, нарастание проявлений холестаза, обусловленное влиянием эстрогенов, наблюдается во II—III триместрах. Нарастание признаков холестаза у беременных приводит к увеличению риска недонашивания плода, мертворождений. Данные литературы и наш собственный опыт позволяют утверждать, что при этих и некоторых других формах поражения печени, сопровождающихся нарастанием признаков холестаза во время беременности, урсодезоксихолиевая кислота может успешно применяться по крайней мере во II—III триместрах.

Таким образом, желтухи во время беременности могут быть обусловлены заболеваниями, различными не только по этиологии, но и по степени тяжести и, соответственно, прогнозу для матери и плода. Дифференциальный диагноз желтухи у беременных чрезвычайно важен, так как тактика ведения и лечения, обеспечивающая успешный для матери и плода исход беременности, при различных заболеваниях, протекающих с желтухой, различна. ■

Литература

1. Кузьмин В. Н., Адамян Л. В. Варианты клинического течения, диагностика и лечебная тактика острого жирового гепатоза беременных // *Акушерство и гинекология*. 2009, № 1, с. 25—29.
2. Кузьмин В. Н., Серобян А. Г. Острый жировой гепатоз беременных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008, т. 7, № 1, с. 83—87.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Печень при беременности. В кн: *Заболевания печени и желчных путей*. М., 1999. С. 540—549.
4. Шехтман М. М. Экстрагенитальная патология и беременность. Медицина, 1987. 295 с.
5. Aggarwal R., Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection // *BMJ*. 2004. Vol. 329. P. 1080—1086.
6. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy // *Clin Liver Dis*. 2007, Nov; 11 (4): p. 945—963.
7. Riely C. A. Liver disease in pregnant patient // *Am. J. Gastroenterol*. 1999. Vol. 94. P. 1728—1732.
8. Steven M. M. Pregnancy and liver disease // *Gut*. 1981. Vol. 22. P. 592—614.
9. Lorente S., Montoro M. A. Cholestasis of pregnancy // *Gastroenterol Hepatol*. 2007, 30 (9), p. 541—548.
10. Pusi T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis in pregnancy // *Orphanet. J. Rare. Dis*. 2007, 2, p. 26.
11. Glantz A. et al. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine // *Hepatology*. 2008, vol. 47, № 2, p. 544—551.
12. Ropponen A. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy. University of Helsinki, Finland, 2006, p. 58.
13. Hay J. E. et al. Liver disease in pregnancy // *Hepatology*. 2008, March, p. 1067—1076.
14. Juling L. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2006, p. 350—359.
15. Gurung V. et al. Pilot study for a trial of ursodeoxycholic acid and/or early delivery for obstetric cholestasis // *BMC pregnancy and Childbirth*. 2009, p. 1—12.

Заболевания билиарного тракта, ассоциированные с высокой литогенностью желчи

Е. Ю. Плотникова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

В. Н. Золотухина**, кандидат медицинских наук

Т. Ю. Грачева*, доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Багмет***, доктор медицинских наук, профессор

А. П. Рубан****

* ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

** МБУЗ ГКБ № 2, Кемерово

*** ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ, Ростов-на-Дону

**** МБУЗ ГП № 4, Ростов-на-Дону

Резюме. Рассматриваются заболевания, ассоциированные с повышенной литогенностью желчи, — билиарные дисфункции, хронический холецистит, описторхоз, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром. Проанализированы причины повышения литогенности желчи, методы диагностики и лечения.

Ключевые слова: билиарные дисфункции, хронический холецистит, описторхоз, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, литогенность желчи.

Abstract: The diseases associated with excessive gall lithogenicity — bilious dysfunctions, chronic cholecystitis, opisthorchosis, cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome were considered. The causes of the increase of gall lithogenicity, diagnostic and treatment methods were analysed.

Keywords: bilious dysfunctions, chronic cholecystitis, opisthorchosis, cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, gall lithogenicity.

Блезни желчного пузыря и желчевыводящих путей — билиарные дисфункции, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром — широко распространенные заболевания органов пищеварения [1]. Патология желчевыводящих путей это актуальная проблема настоящего времени, значение которой определяется не только медицинскими, но и социальными аспектами, в связи с высокой частотой выявляемости в наиболее трудоспособном возрасте, высокими показателями временной и стойкой нетрудоспособности [2, 3].

Эпидемиологические и клинические результаты исследований свидетельствуют о высокой распространенности функциональных нарушений пищеварительного тракта в популяции, наиболее частыми из которых являются билиарные дисфункции или дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП). Несмотря на давний интерес специалистов к данной проблеме, многие вопросы продолжают оставаться на повестке дня, приобретая особую актуальность. Она объясняется рядом причин. Во-первых, стабильно высоким уровнем дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди в структуре болезней органов пищеварения: по частоте встречаемости они занимают второе ранговое место и следуют за хроническим гастродуоденитом. Во-вторых, сложностью дифференциального диагноза, заключающейся в потенциальном многообразии причин,

вызывающих функциональные нарушения билиарной системы. В-третьих, не совсем правильным пониманием причин возникновения у пациентов, имеющих функциональные изменения в желчевыводящей системе, субъективных симптомов и ошибочным выставлением этим пациентам таких диагнозов, как «хронический холецистит», «хронический панкреатит». В-четвертых, отсутствием стандартов лечения, что, бесспорно, затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики. По данным А. М. Ногаллера «чистая» форма дисфункций наблюдается в 12,5% всех заболеваний желчевыводящих путей [4]. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта могут быть связаны с первичным уменьшением мышечной массы желчного пузыря и сфинктера Одди и со снижением чувствительности рецепторного аппарата к нейрорегуляторной стимуляции. Такие нарушения встречаются редко (10–15%). По мнению Н. А. Скуя большинство больных в возрасте до 30 лет, обращающихся в поликлинику с жалобами на боль в области правого подреберья, страдают дискинезией желчевыводящих путей [5]. Для обозначения этих состояний принят термин «дисфункциональные расстройства билиарного тракта» (Римский консенсус III, 2006) [6].

«Дискинезия в чистом виде в большинстве случаев предшествует холециститу», — писал М. С. Маслов [7]. В отечественной литературе ДЖВП обычно описывались как заболевания, заметно уступающие по частоте хроническим бескаменным холециститам, в том числе и среди лиц молодого возраста [8–10]. Однако в последние годы в связи

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

с отрицанием решающего диагностического значения обнаружения лейкоцитов в желчи из дуоденального содержимого и внедрения многомоментного дуоденального зондирования в клиническую практику значительно чаще стали диагностироваться функциональные нарушения желчевыведительной системы [11].

Существует стадийность развития патологии билиарной системы (дискинезия — дисхолия — воспаление). В отечественной литературе выделяют хронический бескаменный холецистит (ХБХ) как воспалительное заболевание, характеризующееся поражением стенки желчного пузыря, в развитии которого основную роль играет инфекция [12]. Хронический бескаменный холецистит ассоциируется преимущественно с условно-патогенной микрофлорой (эшерихии, стрептококки, стафилококки, клостридии и др.), которые проникают в желчный пузырь лимфогенным, гематогенным и контактным (из двенадцатиперстной кишки) путем. Наиболее часто характеризуется поражением шеечного отдела желчного пузыря, богатого лимфатическими коллекторами, тесно соприкасающимися с брюшиной [13]. Дополнительные факторы включают: функциональные нарушения нервно-мышечного аппарата желчного пузыря и желчевыводящих путей с явлениями гипо- и атонии, холестероз стенки желчного пузыря, нервно-психические перенапряжения, гиподинамию, нерегулярный прием пищи и несбалансированное питание (однообразная редуцированная пища с малым холеретическим эффектом), панкреатобилиарный рефлюкс, наследственные факторы, паразитарные заболевания (лямблиоз, описторхоз, амебиаз, аскаридоз), эндокринные расстройства (ожирение, дисменореи, нерегулярная половая жизнь). В отечественной терапевтической практике, особенно в поликлиническом звене, нередко наблюдается гипердиагностика ХБХ, он был и остается одним из частых диагнозов при боли в правом подреберье или без таковой по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) [14].

К факторам, вызывающим нарушение функционирования печени и желчевыводящих путей (ЖВП), а также обладающим канцерогенным воздействием, относятся печеночные трематоды. Возбудитель описторхоза человека — *Opisthorchis felinus* был открыт К. Виноградовым, профессором Томского университета, более 100 лет назад [15]. Тем не менее проблема описторхоза и сегодня не решена — он остается весьма распространенным заболеванием с упорным, рецидивирующим течением. На сегодняшний день в мире насчитывается около 21 млн человек, инфицированных данными видами паразитов [16]. Существенные отклонения в биохимическом составе желчи установлены в работе Ю. А. Тиличенко [17], наиболее значимым оказалась уменьшение концентрации желчных кислот, отмеченное практически у всех больных хроническим описторхозом, а литогенность желчи была в 3 раза выше, чем у здоровых людей.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, холелитиаз) рассматривается как полиэтиологическое дистрофически-дисметаболическое заболевание гепатобилиарной системы с преимущественным формированием камней в желчном пузыре [18, 19]. Желчные камни бывают: холестериновые (содержание холестерина 70% и выше), пигментные (билирубиновые), кальциевые (известковые) и/или смешанные. Холестериновые и черные пигментные камни формируются преимущественно в желчном пузыре (ЖП), а коричневые — в желчных протоках. Во всех случаях патофизиологические нарушения заключаются в избыточной насыщенности желчи осадком [20, 21]. Ю. Х. Мараховский предлагает другое определение ЖКБ и желчных камней: ЖКБ — расстройство деятельности организма, проявляющееся в формировании так называемых желчных камней в билиарном дереве; желчный камень — не свойственная нормальному состоянию структура или масса, организованная из плохо растворимых в желчи макромолекулярных веществ, которая обнаруживается в ЖП или билиарном дереве, состоящая в большинстве случаев (обычно) из холестерина [22]. ЖКБ — одно из наиболее распространенных заболеваний человека. В развитых странах ЖКБ выявляется в среднем у 10–15% взрослого населения. В России среди различных контингентов обследованных распространенность ЖКБ колеблется в пределах 3–12%. У женщин ЖКБ встречается в 3–4 раза чаще, чем у мужчин. Заболеваемость как среди мужчин, так и среди женщин постепенно увеличивается с возрастом, достигая максимума к 60 годам. Среди детей частота выявления ЖКБ составляет около 5%. Распространенность этих типов камней во многом зависит от страны. В Европе и в России в 80–90% у больных встречаются холестериновые камни [23].

Возникновение холестеринового холелитиаза обусловлено различными факторами и их сочетаниями [24–28]. Факторы, способствующие образованию желчных камней, делятся на:

1) генетические: семейная предрасположенность, аномалии развития билиарного тракта, ферментативные дефекты синтеза солюбилизаторов;

2) демографические: белая раса, географическое место проживания, женский пол, пожилой возраст;

3) диетические: пища, бедная растительными волокнами и белками, а также с избытком углеводов и животных белков, голодание и низкокалорийные диеты с редукцией массы тела;

4) медицинские: ожирение, беременность, цирроз печени, сахарный диабет, кишечная дисмоторика, дислипотеидемия, стаз желчи в желчном пузыре, воспалительные заболевания кишечника (илеоцекальная локализация), инфекция с поражением слизистой оболочки билиарного дерева, ятрогения: парентеральное питание, применение препаратов с гипохолестеринемическим действием, диуретиков, контрацептивных препаратов на основе прогестинов, а также эстрогенов и их аналогов.

Литогенность желчи — наиболее характерный признак образования холелитиаза. В литературе описываются многочисленные факторы, приводящие к изменению литогенного свойства желчи. Количество предполагаемых «пусковых механизмов» также многочисленно: нарушение равновесия в системе ферментов ГМГ-КоА-редуктазы и 7 α -гидроксилазы, регулирующих синтез холестерина, и превращение его в желчные кислоты, снижение уровня цитохрома P450, участвующего в процессах гидроксирования, изменение в содержании лизолецитина, холестерина, муцина, таурохолатата и др. [29, 30]. На современном этапе изучения этиопатогенеза ЖКБ не потеряли своей значимости три классические теории литогенеза, сформировавшиеся к середине 60-х годов нашего столетия: теория нарушения липидного обмена, воспалительная, застоя желчи. Литогенные свойства желчи могут изменяться в широких пределах как на протяжении суток, так и в течение жизни человека [31]. При наличии перенасыщенной холестерином желчи камни образуются не всегда, перенасыщен-

ная холестерином желчь способствует росту, но не нуклеации конкрементов. Гипотоническая дисфункция желчного пузыря способствует процессу нуклеации и преципитации кристаллов моногидрата холестерина. Известно, что образование желчных камней — процесс динамический, при котором выпадение кристаллов холестерина чередуется с их частичным растворением [32]. Однажды образованный камень не сохраняет своей первоначальной структуры. Внутри него постоянно идут процессы формирования с увеличением содержания плохо растворимого безводного холестерина. Имеется немало свидетельств о спонтанном растворении конкрементов желчного пузыря [33, 34]. Рост желчных камней варьирует от 1 до 4 мм в год, камни растут у 70% больных, а новые — образуются только у 14% пациентов. В ряде случаев происходит сочетанное образование желчных и почечных камней, этот процесс изучается в рамках системного синдрома [35].

D. M. Smoll описал 5 стадий развития холестериновой ЖКБ: I стадия включает генетические, биохимические и метаболические дефекты, которые могут привести к продукции перенасыщенной холестерином желчи; II стадия — химическая, в которой происходит продукция перенасыщенной желчи; исследуя состав желчи и накладывая результаты исследования на треугольные координаты Адмиралда–Смолла (рис. 1), можно определить «литогенность желчи»; III стадия — физическая, включающая изменение состояние желчи от простой водянистой фазы, перенасыщенной холестерином, до образования кристаллов холестерина; IV стадия включает рост маленьких кристаллов в макроскопические камни, а V стадия — появление клинических симптомов холелитиаза [36]. Если пересечение координат находится в «зеленой зоне», опасности камнеобразования нет, в противном случае желчь является литогенной.

В 2006 г. Piero Portincasa, Antonio Moschetta и Giuseppe Palasciano показали, что зона литогенности желчи по степени потенциального риска образования желчных камней также неоднородна. В ее составе можно выделить несколько областей, качественно отличающихся по коллоидно-агрегатному состоянию холестерина (рис. 2). В зависимости от соотношения веществ в желчи холестерин может пребывать в кристаллическом виде или в составе надмолекулярных структур: мицелл и везикул. Желчь наиболее устойчива к кристаллизации, если холестерин находится в монофазном состоянии в составе мицелл (зона А). Одновременное пребывание холестерина в различных фазах — в виде мицелл, везикул и кристаллов ведет к неустойчивости желчного коллоида и к риску отложения желчных камней. Наиболее высок этот риск при трехфазном состоянии холестерина (зона D — кристаллы + мицеллы + везикулы) [29].

Существует много различных классификаций желчно-каменной болезни, чаще всего отечественные клиницисты пользуются классификацией А.А.Ильченко [23]. Но еще в 1988 г. академик Х.Х.Мансуров предложил простую и доступную классификацию по стадиям, которая не утратила своего значения и сегодня [37]:

А. Доклиническая. Сюда можно отнести лиц, у которых имеет место генетически обусловленный или вызванный внешними причинами дефект в обмене холестерина, желчных кислот или фосфолипидов. Другие проявления болезни на данной стадии отсутствуют, а потому диагностика такого дефекта очень сложна: рекомендуется

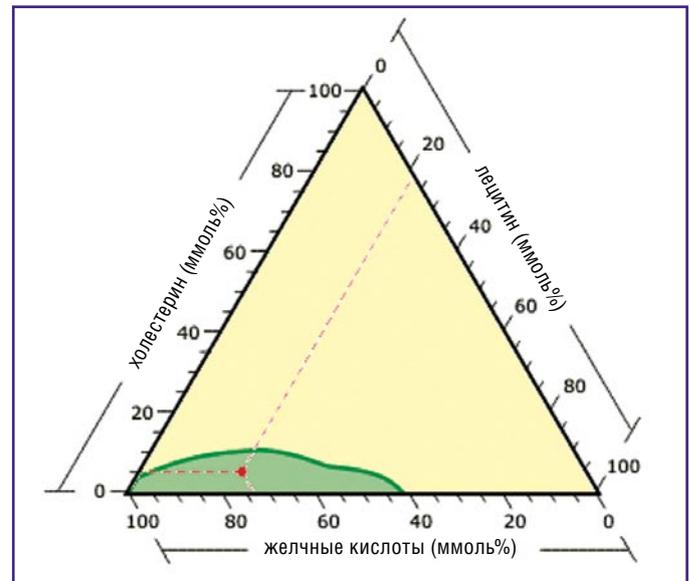
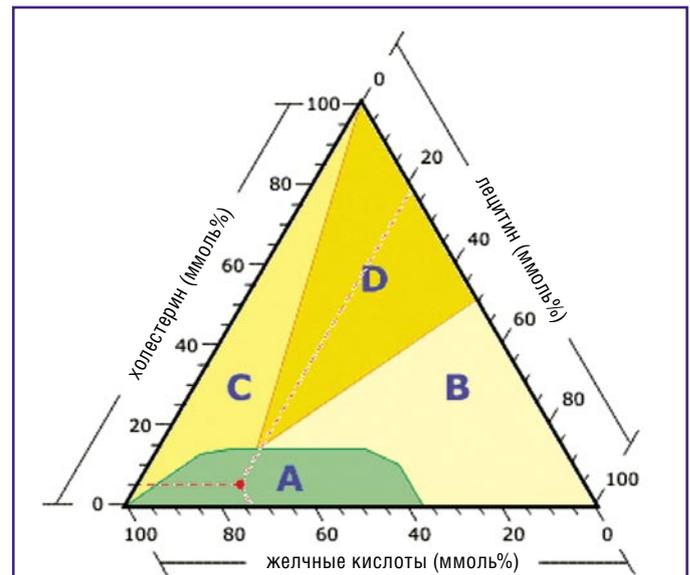


Рис. 1. «Треугольник» Адмиралда–Смолла литогенности желчи



А — безопасная зона — однофазное состояние холестерина: мицеллы; В — зона слабого риска — двухфазное состояние холестерина: мицеллы + везикулы; С — зона умеренного риска — двухфазное состояние холестерина: мицеллы + кристаллы; D — зона высокого риска — трехфазное состояние холестерина: мицеллы + везикулы + кристаллы

Рис. 2. «Зоны» литогенности желчи

исследование активности печеночного фермента ГМГ-Ко-А-редуктазы, регулирующей скорость синтеза холестерина, и холестерин-7 α -гидроксилазы, регулирующей скорость синтеза желчных кислот. Лечение или устранение рассматриваемого дефекта в метаболизме липидов желчи еще не разработано. В будущем возможно применение генной инженерии или заместительной (ферментной) терапии.

Б. Клиническая стадия, которую целесообразно разделить на три периода:

- 1 — период нарушения физико-химических свойств желчи. Характерно выделение печенью литогенной желчи (с избытком холестерина). И хотя возможны местные воспалитель-

ные изменения в стенке желчного пузыря, клинические проявления желчнокаменной болезни, как правило, отсутствуют; может быть снижена моторика желчного пузыря. Этот период наиболее благоприятен для консервативного лечения, включающего оптимизацию желчевыделения, снижение литогенности желчи и т. д.

- 2 — период образования желчных камней диаметром до 5 мм (микролитов). Этот период наступает, если физико-химические изменения желчи не устраняются и присоединяются другие факторы, способствующие камнеобразованию (воспаление слизистой желчного пузыря, ухудшение его моторики, нарушение кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот и т. д.). В это время формирование желчных камней может протекать еще без ярких клинических проявлений. В этом периоде также проводится консервативное лечение, в частности, хелотерапия и т. д.
- 3 — период образования макролитов (более 5 мм). В это время происходит агломерация (слипание) микролитов в макролиты, усугубляется воспаление и дисмоторика желчного пузыря. В эту фазу могут появляться периодические ноющие боли, чувство тяжести в правом подреберье, горький привкус во рту, чаще возникающие после погрешности в диете, хотя клинические проявления ЖКБ являются неспецифичными. В этом периоде рекомендована симптоматическая терапия. В этой стадии проводится отбор больных для альтернативных методов лечения ЖКБ, например, для литотрипсии или контактного растворения камней.

В. Хирургическая стадия наступает при обтурации (закупорке) желчевыводящих путей конкрементом. Как правило, таким больным показано хирургическое вмешательство.

На современном этапе существуют физико-химические и инструментальные методы диагностики холестеринового холелитиаза. Классические методы исследования больных (жалобы, анамнез, пальпация, перкуссия и аускультация брюшной полости) также сохраняют свою практическую значимость, однако позволяют поставить только предварительный диагноз. В клинической практике применяется хромодиагностический и многофракционный методы дуоденального зондирования с микроскопическим и биохимическим исследованием желчи [38]. Это позволяет четко разграничить отдельные порции желчи, оценить функциональную способность желчного пузыря и желчевыводящих путей. Высокоэффективным методом инструментальной диагностики ЖКБ и ее осложнений является ультразвуковое исследование, позволяющее диагностировать заболевание в 95–98% случаев, а также динамическое УЗИ, которое может дать информацию о моторно-эвакуаторных возможностях желчного пузыря и холедоха [39]. В более сложных диагностических ситуациях применяют магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) и эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ).

Авторы данной статьи провели большое исследование по определению литогенности желчи у пациентов с различной патологией билиарного тракта. В процессе исследования с 2000 по 2007 год наблюдались 343 больных с различной патологией билиарного тракта, из них 94 (64 женщины и 30 мужчин) пациента с дисфункцией желчевыводящих путей по гипомоторному (гипоДЖВП) типу, 122 больных хроническим бескаменным холециститом, который протекал в сочетании с хроническим описторхо-

зом у 63 (ХБХО) (11 мужчин и 52 женщин) и 59 (7 мужчин и 52 женщин) пациентов с ХБХ без сочетания с гельминтозом, 127 (16 мужчин и 111 женщин) пациентов, из них 65 пациентов с ЖКБ и 62 пациента с ЖКБ после холецистэктомии (ПХЭ), группу сравнения составили 100 практически здоровых человека аналогичного пола и возраста. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 года с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА и РостГМУ МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. От каждого пациента было получено информативное согласие на участие в исследовании. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$.

Для оценки состояния желчевыводящей системы использовался комплекс диагностических методов исследования больных. Для получения желчи больным проводилось фракционное хроматическое минутированное дуоденальное зондирование. Изучался микроскопический и биохимический состав желчи. Биохимическое исследование включало определение в порции В билирубина (в группе ПХЭ в порции С), холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. Для оценки коллоидной стабильности желчи рассчитывали индексы литогенности: холато-холестериновый коэффициент (ХХК), индекс Рубенса (отношение концентрации холестерина к концентрации фосфолипидов желчи — ФХК) [38]. Литогенность желчи увеличивалась по мере утяжеления патологии от билиарной дисфункции до желчнокаменной болезни, при этом холецистэктомия практически не влияла на коллоидную стабильность желчи. Результаты исследования литогенности желчи представлены в табл.

В следующей части нашего исследования мы наблюдали 54 пациента с диагнозом «постхолецистэктомический синдром» в возрасте от 21 до 66 лет, которым была проведена холецистэктомия от 2 до 17 лет назад при бессимптомной желчнокаменной болезни, контрольную группу составили 35 человек без патологии билиарного тракта.

При фракционном дуоденальном зондировании были выявлены косвенные признаки дуоденальной гипертензии у 14 пациентов (увеличение объема и напряжения порции А) ($p \leq 0,05$), недостаточность сфинктера Одди у 24 человек, гипертонус сфинктера Одди был выявлен у 1 человека, у остальных функция сфинктера Одди была сохранена. Только у 7 пациентов объем и напряжение порции С были в пределах нормы, у остальных эти данные были значительно выше ($p \leq 0,05$) контроля — $136,5 \pm 3,24$ мл и $34,5 \pm 0,92$ соответственно, что косвенно указывало на билиарную недостаточность. У пациентов группы ПХЭС отмечалось статистически значимое снижение желчных кислот ($p \leq 0,05$) у всех обследуемых и снижение холестерина и билирубина ($p \leq 0,05$), индексы литогенности были изменены ($p \leq 0,05$) в сторону повышения литогенности желчи — ХХК при ПХЭС был $3,99 \pm 0,11$, а в контрольной группе $10,3 \pm 0,21$. При динамическом УЗИ

Индексы литогенности пузырной желчи у пациентов с различной патологией билиарного тракта, $M \pm m$		
	ХХК	Индекс Рубенса (ФХК)
Группа сравнения, n = 101	10,96 ± 0,2	0,49 ± 0,31
ГиподЖВП, n = 94	9,44 ± 0,1*	0,52 ± 0,02
ХБХ, n = 59	8,92 ± 0,23*	0,62 ± 0,01*
ХБХО, n = 63	6,30 ± 0,31*	0,79 ± 0,03*
ЖКБ, n = 65	3,7 ± 0,2*	0,55 ± 0,02*
ПХЭ, n = 62	3,99 ± 0,11*	0,54 ± 0,02*

Примечание. * $p < 0,05$ — в сравнении с контролем.

холедоха — диаметр холедоха у всех пациентов не превышал 8 мм. На фоне коррекции препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан) 12 мг/кг массы тела в течение 6 месяцев и мебеверина по 200 мг 2 раза в сутки в течение месяца — через 6 месяцев напряжение и объем порции С статистически значительно уменьшился до $57,5 \pm 4,78$ ($p \leq 0,05$), а ХХК увеличился до $8,9 \pm 0,19$, что указывало на хорошее снижение литогенности желчи.

Механизм действия УДХК является многофакторным, при лечении пациентов с ПХЭС очень важными представляются ее холеретический и литолитический эффекты.

Холеретический эффект. УДХК является гидрофильной, в то время как многие другие желчные кислоты являются гидрофобными и, следовательно, оказывают цитотоксическое действие на гепатоциты. Эти гидрофобные желчные кислоты токсичны для гепатобилиарной системы, вызывая апоптоз, некроз и фиброз. УДХК конкурирует с доминирующими эндогенными желчными кислотами при всасывании в подвздошной кишке за счет своей гидрофильности [40]. Стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой а-протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот. Индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Литолитический эффект УДХК связан со снижением литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждением образования и растворением холестериновых камней. УДХК увеличивает удельный вес желчных кислот в желчи, снижая перенасыщение холестерином и растворяет камни [41]. УДХК не влияет на синтез холестерина, но уменьшает всасывание его в кишечнике [42]. УДХК способствует мицеллярной солюбилизации за счет образования жидкой кристаллической фазы [43]. Заслуживают внимания некоторые особенности клинического действия УДХК. Оказалось, что она четко уменьшает проявления «билиарной диспепсии», снижает частоту и выраженность приступов печеночной колики и устраняет диспепсические явления, подчас достаточно ярко представленные у таких больных с ПХЭС [44].

При решении вопроса о назначении миотропной терапии мы столкнулись с необходимостью применения препарата, который селективно снимал бы патологический спазм сфинктера Одди, при этом не вызывая его атонии. Таким препаратом был выбран миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид. Достоинствами препарата на основе мебеверина гидрохлорида, повлиявшими на его выбор, являлись:

- релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, значительно, в 20–40 раз, превышающая эффект от папаверина, достигаемая за счет снижения проницаемости клеток гладкой мускулатуры для Na^+ ;
- нормализующее, эукинетическое, влияние на гладкую мускулатуру кишечника, способствующее устранению функционального дуоденостаза, гиперперистальтики, спазмофилии, без развития вторичной гипотонии, за счет непрямого уменьшения оттока K^+ ;
- мебеверин метаболизируется в тонкой кишке и поступает в печень, а затем в системный кровоток уже в виде неактивного метаболита, не оказывая никакого системного эффекта.

Эффект после приема мебеверина возникает быстро (через 20–30 минут) и продолжается в пределах 12 часов, что делает возможным его двукратный прием в сутки (продолжительная форма), при этом для пожилых пациентов не требуется коррекции доз. Препарат мебеверина гидрохлорида у данных больных может применяться длительно, что особенно важно для пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после перенесенной холецистэктомии.

Еще более физиологичен в данной ситуации препарат гимекрамон, который является прямым агонистом холецистокинина и восстанавливает физиологию желчного пузыря и сфинктера Одди. Он также показан пациентам с вышеописываемой патологией билиарного тракта [45].

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после операции холецистэктомии, дает возможность подобрать адекватную терапию и в результате существенно улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы [46].

Известно, что желчный пузырь выполняет ряд функций (депонировать, эвакуаторную, концентрационную, всасывающую, секреторную, вентильную, гормональную и другие), которые обеспечивают синхронность работы сфинктерного аппарата билиопанкреатодуоденальной зоны. Утрата функционирующего органа и его физиологической роли требует времени для адаптации организма к новым условиям, связанным с исключением пузырной желчи из процессов пищеварения и изменением внешнесекреторной функции печени вследствие холецистэктомии. Удаление ЖП приводит к неизбежной функциональной перестройке желчевыводящей системы, затрагивающей сложный комплекс нейрогуморальных взаимоотношений, наступающих вследствие выпадения физиологической функции ЖП, и является эффективным компенсаторным механизмом,

способствующим замедлению тока желчи и концентрации ее в протоках. При нарушении адаптивно-компенсаторных возможностей гепатобилиопанкреатодуоденальной системы в связи с отсутствием ЖП возникают предпосылки для прогрессирования ПХЭС. У некоторых прооперированных больных такой адаптации не происходит вовсе и развиваются многообразные клинические проявления ПХЭС. Сегодня с желчнокаменной болезнью живет значимая часть популяции, в том числе те, кому был поставлен диагноз, и те, кому диагноз неизвестен. Большая часть этих пациентов подвергается лапароскопической холецистэктомии, которая является «золотым стандартом» 21 века в лечении ЖКБ и калькулезного холецистита. Однако существование постхолецистэктомического синдрома [47, 48], включающего хронический абдоминальный дискомфорт, щелочной рефлюкс-гастрит, диспепсию и стеаторею, определяет необходимость стараться сохранить желчный пузырь, особенно при его сохраненной функции. На сегодняшний день стали появляться сообщения о результатах более физиологичной операции, сохраняющей желчный пузырь, — холецистолитотомии, с рецидивами ЖКБ не более 1,2% случаев [49–53]. По данным авторов данный метод является эффективным с минимальной инвазивностью, сохраняет желчный пузырь, а в сочетании с последующим курсовым применением УДХК позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания и восстановления хорошего качества жизни пациентов [54].

В заключение нужно отметить, что патология билиарного тракта, ассоциированная с высокой литогенностью желчи, является серьезным метаболическим заболеванием. Биохимическая «докаменная» стадия желчнокаменной болезни существует, ее следует выявлять своевременно. Необходима ранняя диагностика желчного литогенеза для его консервативного лечения и профилактики осложнений. В случае формирования холелитиаза подход к лечению должен быть индивидуальным и комплексным и направлен на максимально возможное сохранение желчного пузыря. ■

Литература

1. *Stinton L. M., Myers R. P., Shaffer E. A.* Epidemiology of gallstones // *Gastroenterol Clin North Am.* 2010. 39. P. 157–169.
2. *Окококов А. Н.* Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Медицинская литература, 2000. 560 с.
3. *Решетняк В. И., Логинов А. С., Чебанов С. М.* Современное представление о желчеобразовании и желчевыделении // *Российский гастроэнтерологический журнал.* 1995. № 7. С. 54–65.
4. *Ногаллер А. М.* Заболевание желчного пузыря и желчных путей. М.: Медицина, 1969. 376 с.
5. *Скуя Н. А.* Желчнокаменная болезнь — патогенез, профилактика и лечение // *Современные аспекты практической гастроэнтерологии.* Рига, 1983. С. 100–113.
6. *Пиманов С. И., Сливочник Н. Н.* Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. Витебск: Издательство ВГМУ, 2006. 160 с.
7. *Маслов М. С.* Болезни печени и желчных путей у детей. Л., 1951. 214 с.
8. *Витебский Я. Д.* О так называемых дискинезиях желчных путей // *Терап. архив.* 1981. Т. 53. № 10. С. 86–88.
9. *Ильченко А. А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. М., 2006. 448 с.
10. *Самсонов А. А., Никушкина И. Н.* Диагностика и терапия функциональных расстройств билиарного тракта // *Фарматека.* 2013. № 6. С. 98–104.
11. *Максимов В. А., Далидович К. К., Чернышев Л. А., Мельников В. Л.* Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. Пенза: Информационно-издательский центр ПГУ, 2005. 228 с.
12. *Галкин В. А.* Хронический некалькулезный холецистит. М.: Медицина, 1986. 126 с.
13. *Коньков А. В.* Хронический холецистит: клинико-патогенетические и диагностические аспекты. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2004. 34 с.
14. *Ногаллер А. М.* Правомерен ли диагноз «хронический бескаменный холецистит»? // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 1997. Т. 1, № 4. С. 168–171.
15. *Яблоков Д. Д.* Описторхоз человека. Томск, 1979. 238 с.
16. *Schuster R. K.* Opisthorchiidosis — a review // *Infect. Disord. Drug. Targets.* 2010. 10 (5). P. 402–415.
17. *Тиличенко Ю. А.* Клинико-функциональная характеристика изменений желчевыводящей системы у больных хроническим описторхозом и их этапно-восстановительное лечение. Дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1991. 120 с.
18. *Арипов У. А., Исмаилов У. С.* Изменение химического состава желчи при билиарной гипертензии // *Анналы хирургической гепатологии.* 2002. Т. 7. № 2. С. 39–44.
19. *Marschall H. U., Einarsson C.* Gallstone disease // *J Intern Med.* 2007. 261 (6). P. 529–542.
20. *Weerakoon H. T., Ranasinghe J. G., Navaratna A., Sivakanesan R., Galketiya K. B., Rosairo S.* Can the type of gallstones be predicted with known possible risk factors? A comparison between mixed cholesterol and black pigment stones // *BMC Gastroenterol.* 2014. May 6. P. 14–88.
21. *Ильченко А. А.* Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // *РМЖ. Болезни органов пищеварения.* 2010. № 28. С. 1707–1713.
22. *Мараховский Ю. X.* Профилактика и ранняя диагностика желчнокаменной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. Т. 13. № 1. С. 81–92.
23. *Ильченко А. А.* Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
24. *Лейшнер У.* Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. 259 с.
25. *Li-Ying Chen, Qiao-Hua Qiao, Shan-Chun Zhang, Yu-Hao Chen, Guan-Qun Chao, Li-Zheng Fang.* Metabolic syndrome and gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2012. Aug 21. 18 (31). P. 4215–4220.
26. *Shaffer E. A.* Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21 st century? // *Curr Gastroenterol Rep.* 2005. 7. P. 132–140.
27. *Nervi F., Miquel J. F., Alvarez M., Ferreccio C., García-Zattera M. J., González R., Pérez-Ayuso R. M., Rigotti A., Villarreal L.* Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population // *J Hepatol.* 2006. 45. P. 299–305.
28. *Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H. H., Palasciano G., van Erpecum K. J., Moschetta A., Wang D. Q.* Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis // *Hepatology.* 2008. Jun; 47 (6). P. 2112–2126.
29. *Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G.* Cholesterol gallstone disease // *Lancet.* 2006. 368. P. 230–239.
30. *Гордиенко А. В.* Холестериновый холелитиаз (особенности патоморфогенеза, диагностики, течения и лечения): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб, 1999. 52 с.
31. *Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А.* О патогенезе желчного камнеобразования и его профилактика при заболеваниях желчевыводящих путей // *Тер. архив.* 1999. № 2. С. 44–48.
32. *Heuman D. M., Moore E. W., Vlahcevic Z. R.* Pathogenesis and dissolution of gallstones. In: Zakim D., Boyer N. D., editors. *Hepatology, a Textbook of Liver Disease/2 nd ed.* Philadelphia: Saunders. 1990. P. 1480–1516.
33. *Smelt A. H.* Triglycerides and gallstone formation // *Clin Chim Acta.* 2010. 411. P. 1625–1631.
34. *Festi D., Dormi A., Capodicasa S., Staniscia T., Attili A. F., Loria P., Pazzi P., Mazzella G., Sama C., Roda E.* et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL

- project) // World J Gastroenterol. 2008. 14. P. 5282–5289.
35. *Ahmed M. H., Barakat S., Almobarak A. O.* The association between renal stone disease and cholesterol gallstones: the easy to believe and not hard to retrieve theory of the metabolic syndrome // Ren Fail. 2014. Jul; 36 (6). P. 957–962.
36. *Admirand W. H., Small D. M.* The physico-chemical basis of cholesterol gallstone formation in man // J. Clin. Invest. 1968. Vol. 47. P. 1043–1052.
37. *Мансуров Х.Х.* О ведущих механизмах развития и прогрессирования холестеринового холелитиаза // Клиническая медицина. 1991. № 9. С. 17–21.
38. *Максимов В.А., Чернышов А.Л., Тарасов К.М.* Дуоденальное исследование. М., 1998. 192 с.
39. *Пиманов С.И.* Ультразвуковая диагностика хронического холецистита с использованием холеретической пробы // Терапевт. арх. 1990. Т. 62, № 2. С. 82–84.
40. *Paumgartner G., Beuers U.* Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited [review] // Hepatology. 2002. 36 (3). P. 525–531.
41. *Stiehl A., Czygan P., Kommerell B., Weis H.J., Holtermuller K.H.* Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones // Gastroenterology. 1978. 75. P. 1016–1020.
42. *Salen G., Tint G.S., Shefer S.* Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids // Semin Liver Dis. 1990. 10. P. 181–190.
43. *Park Y.-H., Igimi H., Carey M.C.* Dissolution of human cholesterol gallstones in simulated chenodeoxycholate-rich and ursodeoxycholate-rich biles. An in vitro study of dissolution rates and mechanisms // Gastroenterology. 1984. 87. P. 150–158.
44. *Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.* Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // Терапевт. 2012. № 7. С. 23–33.
45. *Максимов В.А., Бунтин С.Е., Бунтина В.Г., Пугина Т.В., Востокова Г.В., Атяшкина Е.П.* Одестон в лечении физико-химической стадии желчно-каменной болезни // Лечащий Врач. 2008. № 2. С. 76–77.
46. *Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q.* Therapy of gallstone disease: what it was, what it is, what it will be // World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012. 3. P. 7–20.
47. *Troppoli D.V., Cella L.J.* The postcholecystectomy syndrome // Ann Surg. 1953. 137. P. 250–254.
48. *Lum Y.W., House M.G., Hayanga A.J., Schweitzer M.* Postcholecystectomy syndrome in the laparoscopic era // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2006. 16. P. 482–485.
49. *Shen L., Liu Y., Wen H.* The exploration of the value of minimally invasive surgery for preservation of gallbladder with gallbladder wall calculus // Zhong Guo Nei Jing Za Zhi. 2009. 15. P. 572–575.
50. *Liu J.S., Li J.Z., Zhao Q.K.* et al. The analysis of follow-up results of 612 cases of cholecystolithiasis treated with the minimal invasive operation with gallbladder preserved via choledochoscopy // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2009. 47. P. 279–281.
51. *Wei S.* The clinical application of the hard gallbladder endoscope combined with soft choledochoscope in the surgery of laparoscopic microscopic trauma for the removal of calculi and preservation of gallbladder // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2013. Feb; 23 (2). P. 106–108.
52. *Tan Y.Y., Zhao G., Wang D., Wang J.M., Tang J.R., Ji Z.L.* A new strategy of minimally invasive surgery for cholecystolithiasis: calculi removal and gallbladder preservation // Dig Surg. 2013. 30 (4–6). P. 466–471.
53. *Wang T., Chen T., Zou S., Lin N., Liang H.Y., Yan H.T., Li N.L., Liu L.Y., Luo H., Chen Q., Liu W.H., Tang L.J.* Ultrasound-guided double-tract percutaneous cholecystostomy combined with a choledochoscope for performing cholecystolithotomies in high-risk surgical patients // Surg Endosc. 2014. Jul; 28 (7). P. 2236–2242.
54. *De-Kang Gao, Shao-Hua Wei, Wei Li, Jie Ren, Xiao-Ming Ma, Chun-Wei Gu, Hao-Rong Wu.* Totally laparoscopic gallbladder-preserving surgery: A minimally invasive and favorable approach for cholelithiasis // Exp Ther Med. 2015. Feb; 9 (2). P. 395–398.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ОКТАБРЬ XXI РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12–14 октября 2015 года
Москва, пр-т Вернадского, д. 84
РАНХиГС
Тел.: 8 (926) 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net

V МОСКОВСКИЙ ФОРУМ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

14–16 октября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября, Москва, «Крокус Экспо», 65 км МКАД, ст. метро «Мякинино»
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

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

20–22 октября, Москва, Проспект Мира, д.150
(отель «Космос»)
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

НОЯБРЬ IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

6 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ «ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

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

реклама

Место ультразвуковой диагностики при псориатическом артрите у детей

С. Н. Чебышева¹, кандидат медицинских наук
 Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор
 А. В. Мелешкина, кандидат медицинских наук
 Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор
 Т. Я. Шевченко
 А. А. Леонтьева

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

Резюме. Статья посвящена вопросам ультразвуковой диагностики поражения суставов у детей с псориатическим артритом. Проведены оценка и изучение возможности ультразвукового исследования в диагностике псориатического артрита у детей.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, ювенильный идиопатический артрит, ультразвуковая диагностика, дети, поражение суставов.

Abstract. The article is devoted to the issues of ultrasound diagnostics of joint affection in children with the psoriatic arthritis. The aim of this work was to evaluate and explore the feasibility of ultrasound in the diagnostics of psoriatic arthritis in children.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, juvenile idiopathic arthritis, ultrasound diagnostics, children, joint affections.

Заболевания опорно-двигательного аппарата характеризуются широкой распространенностью в популяции. Большинство из них дебютирует в детском возрасте и имеет тенденцию к хроническому течению. Судьба человека с ювенильным артритом (ЮА), начавшимся в раннем возрасте, нередко решается уже на этапе детства или подросткового возраста. Хронический, прогрессирующий характер течения ЮА обуславливает социальную значимость этой проблемы, так как нередко уже в детском и подростковом возрасте приводит к инвалидизации. По этой причине к данной проблеме привлечено пристальное внимание врачей, ученых и медицинской общественности [1].

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается примерно у трети больных псориазом [1–3]. ПсА у взрослых относится к группе серонегативных спондилоартритов. По классификации 1998 г. Дурбан ПсА у детей относится к ювенильному идиопатическому артриту.

При артритах, в частности ПсА, в воспалительный процесс вовлекаются многие ткани сустава, однако начало его часто связано с экссудативным синовитом. В дебюте заболевание выражается отеком синовиальной оболочки, пролиферацией и гипертрофией ворсин. Позднее в процесс включаются периартикулярные мягкие ткани, а суставной хрящ пока остается интактным. В подострой фазе заболевания пролиферация соединительнотканых элементов выступает на передний план [4, 5].

У большинства больных ПсА отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов, хотя артрит чаще встречается у больных тяжелым псориазом. У детей, как правило, артрит предшествует появлению псориаза. Однако даже при наличии у ребенка симптомов этого дерматоза он обычно не столь явно выражен, как у взрослых, поэтому нередко просматривается врачами. Чаще заболевание начинается с моно-, олигоартрита суставов кистей. В последующем у 40–80% детей процесс постепенно распространяется на другие суставы, хотя и в этом случае может носить асимметричный характер [1–3].

У детей классические проявления псориаза — эритематозные папулы, покрытые серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки различной формы. Чаще всего поражается кожа локтей, коленей, паховой области, волосистой части головы. При постановки диагноза псориаза существенны два симптома: признак «стеарина» (при отторжении одной чешуйки появляется белое пятно из-за сухости и ломкости покрова) и признак «Auspits» (появление точечного кровотечения после соскоба чешуйки слой за слоем из-за дермического папилломатоза). Поражаются также и ногтевые пластинки. Ключом к диагнозу является локализация и характер поражения суставов (например, асимметрия поражения, наличие дактилита, поражение дистальных межфаланговых суставов), которые являются основанием для тщательного осмотра паховой области, пупка и волосистой части головы с целью выявления псориатических поражений [1–3].

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно-, олигоартритом (асимметричность — характерная черта этого

¹ Контактная информация: bug@comtv.ru

заболевания). ПсА свойственно также вовлечение в дебюте болезни так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового — V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца кисти — аксиальный, или осевой, артрит. Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, что придает пораженному пальцу сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами, особенно пальцев кистей и стоп, нередко приобретает багровую или багрово-синюшную окраску. Но интересно, что болезненность такого сустава, в том числе и пальпаторная, обычно небольшая [1–3].

Классическая рентгенография в настоящее время еще остается основным методом диагностики дегенеративных и воспалительных заболеваний суставов. Рентгенографическое исследование позволяет хорошо визуализировать и оценить изменения в костных структурах, но мягкотканые элементы малодоступны ей, поэтому в последние годы в диагностике заболеваний опорно-двигательного аппарата широкое применение нашло ультразвуковое исследование (УЗИ). Этот метод высокой достоверности, информативности, неинвазивности (в отличие от артроскопии), доступен и экономичен (по сравнению с КТ и МРТ). Он не имеет противопоказаний, дает возможность проводить многократные повторные исследования, помогает выявить ранние патологические процессы, определить стадию заболевания и осуществлять дифференциальную диагностику заболеваний суставов [4, 5].

В отечественной и зарубежной литературе наиболее освещено УЗИ-исследование ревматоидного артрита (РА). Эхографически в дебюте заболевания обнаруживается увеличение толщины суставного хряща вследствие его набухания, наличие в нем жидкости, выявляются мелкие кисты и эрозии в области субхондральной пластины. При прогрессировании заболевания наблюдаются относительно равномерное истончение суставного хряща, нарастание количества кист и эрозий. При РА довольно часто отмечается увеличение супрапателлярной сумки с избытком жидкости, но количество ее обычно больше, чем при остеоартрозе, она чаще неоднородна, обычно более экзогенна, синовиальная оболочка утолщена до 2–5 мм [4, 5].

На ранних стадиях псориазического артрита изменения прежде всего происходят в мягкотканых структурах, в частности в гиалиновом хряще, синовиальной оболочке. В литературе эти изменения больше всего описаны уже при выраженных проявлениях ПсА, когда уже клинически и рентгенологически относительно легче могут быть определены соответствующие симптомы заболевания. Практически нет работ, связанных с УЗИ-исследованием ПсА в детской практике. Цель нашей работы оценить и изучить возможности УЗИ в диагностике ПсА у детей.

Ультразвуковое исследование проводилось 18 пациентам с ПсА в возрасте от 1 до 17 лет, 11 из них составляли девочки.

9 пациентов заболели в возрасте до 6,5 лет, остальные в подростковом возрасте. Средний возраст начала заболевания 7,4 года (минимальный 4 месяца, максимальный 14 лет). Средняя длительность заболевания составляла 4,4 года.

У 5 наблюдаемых нами детей заболевание началось с поражения кожи (поражение суставов у этих пациентов развилось в среднем через 2,4 года), а у 13 в дебюте наблюдался суставной синдром (поражение кожи у этих детей присоединилось в среднем через 3,9 года).

Таблица

Характеристика УЗИ-симптомов у детей с ПсА

Симптом	Абсолютное число	%
Уменьшение толщины гиалинового хряща	9	11,5
Выпот в суставных сумках	64	82
Однородный	14	18
Включения		
Утолщение синовиальной оболочки	70	90

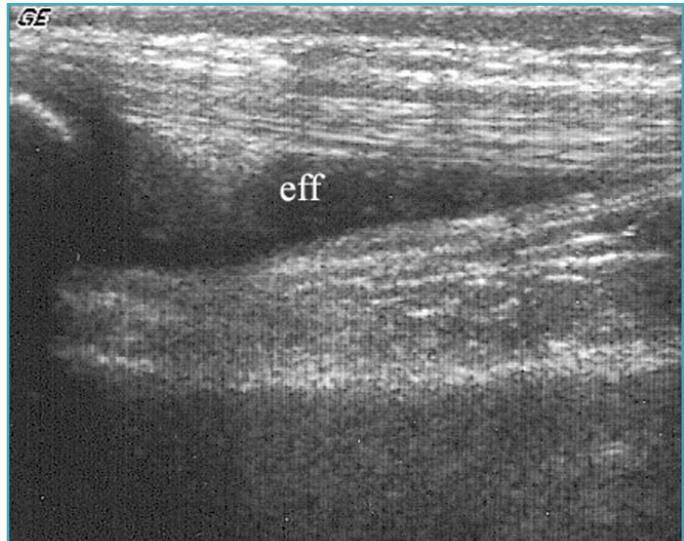


Рис. 1. Коленный сустав. Eff-выпот в супрапателлярной сумке

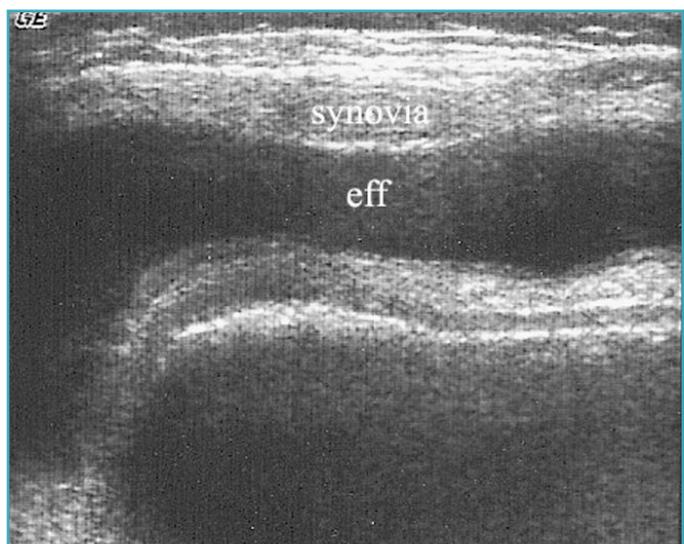


Рис. 2. Коленный сустав. Eff-выпот в суставе. Synovia-утолщенная синовиальная оболочка

В дебюте заболевания у 2 пациентов отмечалась системная форма с отсроченным суставным синдромом, у 9 в дебюте отмечался полиартикулярный суставной синдром, включающий шейный отдел позвоночника, мелкие суставы кистей, тазобедренные суставы, а у 7 детей олигоартикулярный, иногда асимметричный суставной синдром, причем процесс начинался с поражения голеностопных, коленных, проксимальных межфаланговых кистей и тазобедренных суставов.

Мы проводили УЗИ коленных, тазобедренных и голеностопных суставов, с использованием УЗИ прибора экс-

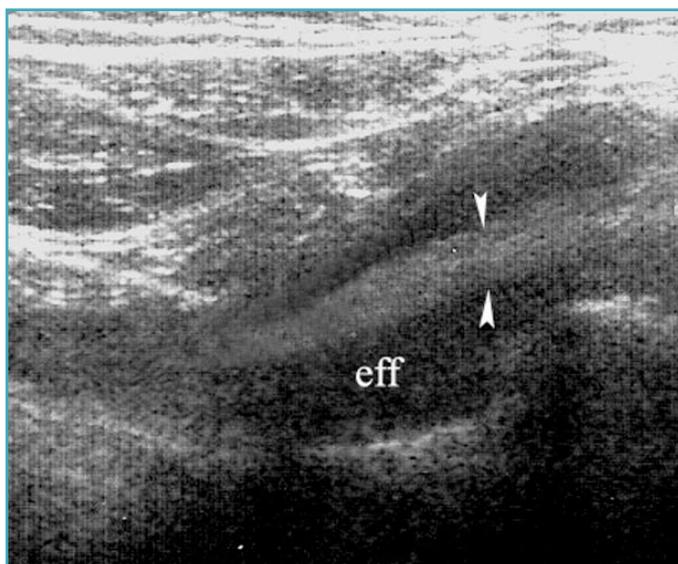


Рис. 3. Тазобедренный сустав. Eff-выпот в полости тазобедренного сустава. Стрелками обозначена утолщенная синовиальная оболочка

пертого класса (Vivid E9) с высокочастотным линейным датчиком. Была проведена артросонография 78 суставов различной локализации. Коленные суставы были вовлечены в процесс у 18 детей, тазобедренные — у 12, голеностопные — у 9 пациентов.

Результаты проведенного исследования показали (табл.), что у больных ПсА выявляется поражение всех анатомических структур сустава с разнообразной ультразвуковой картиной. Наиболее распространенными изменениями в суставах были увеличение количества внутрисуставной жидкости и пролиферация синовиальной оболочки. Появление жидкости в суставах определялось у подавляющего числа пациентов (90%), и только у 10% наблюдаемых детей жидкость в суставной полости отсутствовала. В нашем исследовании преобладал однородный выпот в полость сустава (82%). Неоднородность структуры (18%) была обусловлена выявлением на фоне анэхогенного содержимого гиперэхогенных включений (фибрин). Увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения выявлено в 90% суставов (рис. 1–3). В 11,5% случаях имело место истончение хряща (выявлено у пациентов с длительностью заболевания от 5 лет и более), которое в ряде наблюдений сопровождалось изменением контуров в виде неровности и нечеткости, а в ряде случаев — изменением нормальной эхоструктуры.

Ряд авторов полагает, что первичной мишенью при ПсА является не синовиальная оболочка, а костная ткань и воспаленные энтезы [4, 5]. Ультразвуковая картина изменений связок и сухожилий включала в себя энтезопатии собственной связки надколенника и сухожилия четырехглавой мышцы бедра и теносиновиты [4, 5].

В литературе описано, что при энтезопатиях собственных связок надколенников и сухожилий квадрицепсов преобладает утолщение связки в месте прикрепления, потеря типичной слоистой структуры, появление мелких гиперэхогенных включений. Возможны изменения со стороны кости при энтезопатиях в виде неровности кортикального слоя, а также значительное снижение эхогенности собственной связки надколенника в месте прикрепления кости, с потерей типичной структуры [4, 5]. Обычно это пациенты

с высокой активностью заболевания. В нашей группе исследуемых детей таких не встречалось.

Нам удалось выявить теносиновиты сгибателей пальцев, сгибателей и разгибателей кистей у 4 пациентов. У всех детей появление жидкости в синовиальном влагалище сухожилия сочеталось с сохранением нормальной эхоструктуры самого сухожилия.

Костные эрозии по данным ультразвукового исследования не были нами выявлены, хотя в литературе описаны случаи обнаружения эрозий и большей чувствительности эхографии в выявлении эрозий по сравнению с классической рентгенографией.

Заключение: выставить диагноз псориатического артрита не сложно, если у ребенка имеется поражение кожи. Для диагноза имеет значение асимметричный моно-, олигоартрит, особенно с поражением пальцев кистей или стоп, аксиальный артрит, вовлечение в процесс в дебюте болезни дистальных межфаланговых суставов или суставов-исключений, асимметричный сакроилеит. Определенные трудности возникают при отсутствии у больных кожного процесса. В этих случаях следует тщательно обследовать пациента с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза [1–3]. Для постановки диагноза используются Ванкуверовские диагностические критерии ювенильного псориатического артрита (1989).

Определенный ювенильный ПсА:

- артрит и типичная псориатическая сыпь или
- артрит и наличие хотя бы трех из следующих «малых» признаков:
 - а) изменения ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
 - б) псориаз у родственников 1-й или 2-й степени родства;
 - в) псориазоподобная сыпь;
 - г) дактилит.

Вероятный ювенильный ПсА:

- артрит + хотя бы 2 из малых признаков.

Ультразвуковое исследование является высокоинформативным методом в постановке диагноза ПсА, позволяющим выявить широкий спектр морфологических изменений в суставах больных псориатическим артритом (отмечается корреляция между выраженностью УЗИ-симптомов и тяжестью течения артрита), что позволяет проводить мониторинг и коррекцию терапии. Этот метод может быть использован и как скрининговый для исследования суставов у больных псориазом для выявления начальных симптомов артрита. ■

Литература

1. Чебышева С. Н. Псориатический артрит. В кн: Руководство по детской ревматологии. Под ред. Геппе Н. А., Подчерняевой Н. С., Лыскиной Г. А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 720 с.
2. Бунчук Н. В., Бадюкин В. В., Коротаяева Т. В. Псориатический артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
3. Чебышева С. Н., Жолобова Е. С., Генне Н. А., Мелешкина А. В. Диагностика, клиника и терапия псориатического артрита у детей // Доктор Ру. 2012. № 9 (77). С. 28–33.
4. Абдуллаев Р. Я., Олейник И. А., Спужак М. И. Возможности ультразвуковой диагностики при псориатическом артрите // Международный медицинский журнал. 2008. № 4. С. 95–98.
5. Мач Э. С., Пушкова О. В. Ультразвуковая характеристика артрита коленного сустава при ревматических болезнях // Визуализация в клинике. 2001. № 19. С. 18–21.

Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии

Н. Г. Астафьева¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

И. Э. Михайлова

О. С. Наумова

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Широкая распространенность астмы, изменение тяжести ее течения, неудовлетворенность результатами терапии тяжелой астмы побуждают к углублению исследований по фенотипированию астмы. Индивидуальный подход к диагностике и лечению астмы у подростков всегда должен учитывать физические, социальные, психологические особенности этого возрастного периода.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, фенотипы, диагностика, лечение, профилактика.

Abstract. The prevalence of asthma, severity change, dissatisfaction with the treatment of severe asthma to encourage in-depth study on the phenotyping of asthma. An individual approach to the diagnosis and treatment of asthma in adolescents should always take into account the physical, social, psychological characteristics of this age period.

Keywords: bronchial asthma, teenagers, adolescent, phenotype, diagnostics, therapy, prevention.

Часть 3. Начало статьи читайте в № 4, 6, 2015 год

Оценка ФВД

В связи с возрастными особенностями подросткового периода для фенотипической классификации существенно возрастает роль функциональных методов диагностики. Выявление обструкции центральных и дистальных бронхов необходимо для оценки контроля, тяжести болезни, эффективности противовоспалительной и бронхолитической терапии. У подростков при проведении оценки ФВД должны быть приняты во внимание такие трудности диагностики, как стертый характер клинических проявлений, нередко имеется эквивалент приступов — ночной кашель, типичные приступы могут отсутствовать или иметь кратковременную четкую очерченность, вне приступов признаки бронхиальной обструкции отсутствуют, а при высокой чувствительности к бронхолитикам отмечается полная обратимость бронхиальной обструкции.

Традиционный простой метод измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) с помощью пикфлоуметрии может недооценивать тяжесть бронхиальной обструкции. У детей с БА ПСВ может быть в норме, в то время как бронхиальная обструкция и газообмен ухудшаются. Кроме того, показатели ПСВ не всегда коррелируют с симптомами и другими показателями тяжести заболевания и степени бронхиальной обструкции. По этим причинам показатели ПСВ лучше всего сравнивать с предыдущими наилучшими индивидуальными показателями.

Большинство исследований использовали спирометрию в качестве основного метода оценки обструкции дыхательных путей. Но спирография имеет ограниченные возможности для выявления периферической обструкции дыхательных путей. В связи с изложенным в последние годы все шире используется метод импульсной осциллометрии.

Методом импульсной осциллометрии определяют общее сопротивление дыхательной системы (или так называемый

дыхательный импеданс). Это — сумма сопротивления потоку, оказываемого стенками трахеобронхиального дерева, реактивного сопротивления, обусловленного эластическими свойствами легких и грудной клетки, и инерционного сопротивления воздуха, легких и грудной клетки. Сопротивление потоку, оказываемое стенками трахеобронхиального дерева, отражает состояние дыхательных путей. Увеличение эластического или инерционного сопротивления дыхательных путей приводит к увеличению работы дыхания, поэтому определение реактивного сопротивления, обусловленного эластическими свойствами легких и грудной клетки, также важно для клинической практики. Метод импульсной осциллометрии очень прост — нужно спокойно и равномерно дышать в обычном для пациента темпе на протяжении 0,5–1 мин. Метод позволяет измерить сопротивление периферических и верхних дыхательных путей — внегрудных и центральных внутригрудных дыхательных путей первой генерации, а также сопротивление

¹ Контактная информация: astang@mail.ru

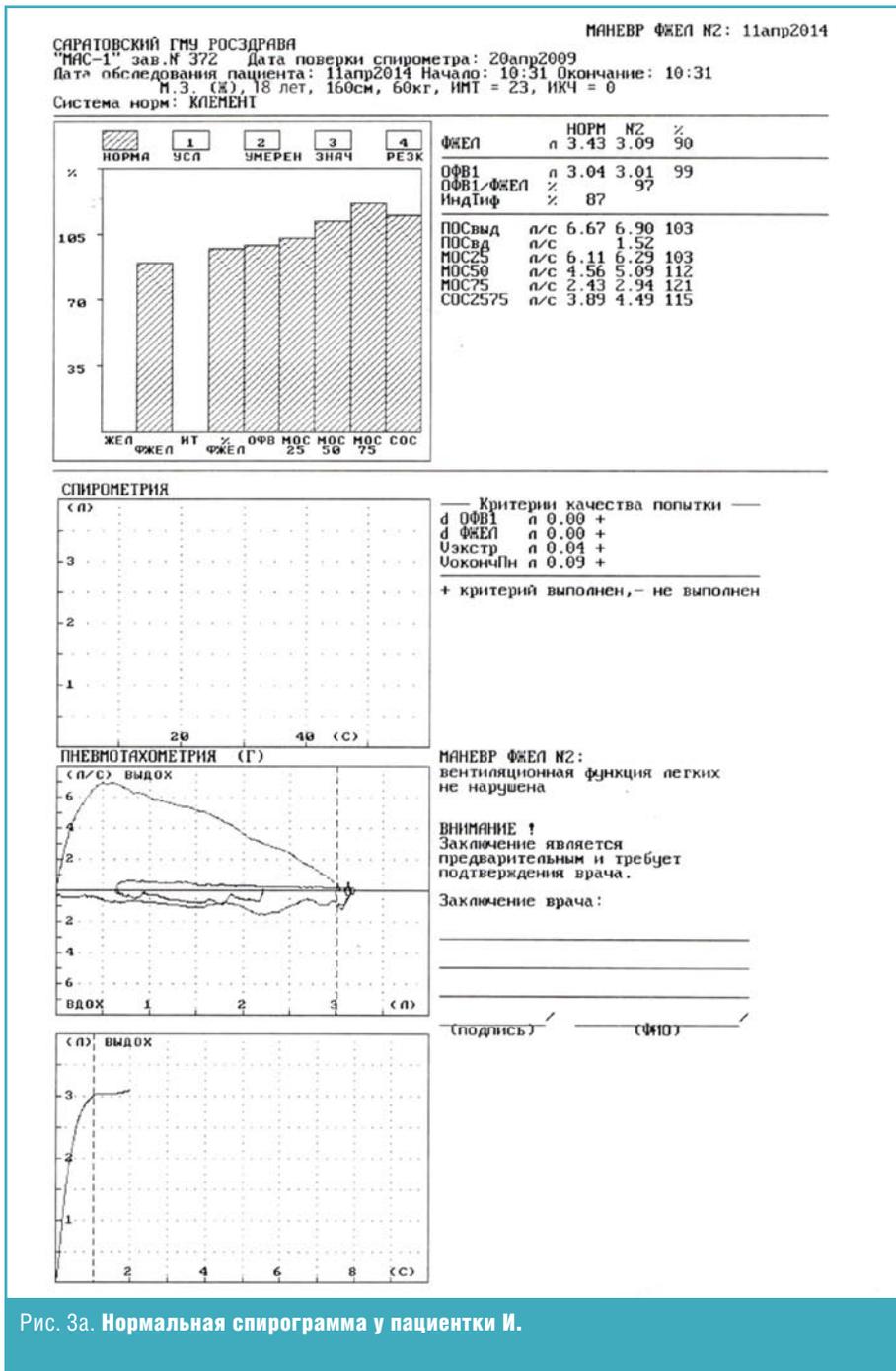


Рис. 3а. Нормальная спирограмма у пациентки И.

внегрудных, центральных и периферических дыхательных путей.

Метод импульсной осциллометрии был успешно использован в когорте BAMSE (большое когортное лонгитудинальное наблюдение за шведскими детьми, родившимися в Стокгольме). При исследовании связи между фенотипами астмы, определяемыми на основе возраста, начала появления и продолжительности симптомов у подростков применялась спирометрия и ИОС. Все изученные фенотипы астмы имели негативную связь с ОФВ₁ в подростковом возрасте. Измерения показали большую чувствительность метода ИОС у подростков [41].

Следует отметить, что, в отличие от кластеров БА у взрослых, степень нарушения легочной функции в педиатрических кластерах значительно меньше.

Нами на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского было обследовано 50 пациентов с бронхиальной астмой подростковой возрастной группы — от 10 до 18 лет.

Всем им проводилось исследование функции внешнего дыхания методами ИОС в сравнении со стандартной спирографией. Определение ФВД проводи-

лось с помощью приборов MasterScreen Pneumo и MasterScreen IOS компании Jaeger и спирометра МАС-1.

Было установлено, что ИОС является чувствительным методом, который позволяет обнаружить изменения даже в тех случаях, когда на обычной спирограмме они еще не видны (рис. 3а, 3б).

Среди обследованных подростков с неуточненным диагнозом БА в 26% случаев ИОС выявляла нарушения бронхиальной проходимости при нормальных значениях ОФВ₁ при спирографическом обследовании (ОФВ₁ ≥ 80%), из них начальные (минимальные) изменения наблюдались у 18% больных и умеренная и выраженная бронхообструкция — у 8% пациентов, причем все выявленные нарушения затрагивали периферические бронхи.

У подростков с выявленными нарушениями бронхиальной проходимости центральная обструкция отмечалась в 20%, периферическая обструкция — в 50% и затрагивающая и центральные и периферические бронхи — у 30% пациентов.

Несмотря на то, что импульсная осциллометрия дает важную информацию о механике дыхания, тем не менее, при решении задач фенотипирования ИОС, безусловно, следует применять в комплексе с иными функциональными, клиническими и другими методами.

ИОС может применяться и в бронходилатационных тестах, мониторинге течения заболевания и эффективности проводимой терапии, что является перспективным для выявления паттерна фиксированной обструкции дыхательных путей у подростков, например, при фенотипе астмы, связанной с ожирением или у подростков-курильщиков.

Курение

Связь между загрязнением окружающей среды табачным дымом (пассивное курение), активным курением и астмой менее изучена у подростков, чем у детей и взрослых. Чтобы исследовать влияние пассивного и активного курения на развитие БА и хрипов у подростков, были проанализированы данные длительного наблюдения 3430 шведских школьников, которые начались в 1996 г., когда дети были в возрасте 7–8 лет. Дети проходили ежегодные анкетные опросы по астме и аллергии, курению и анамнезу курения. В возрасте 16–17 лет у 13,6% мальчиков и 13,0% девочек диагностировали БА; 21,9% и 26,1% соответственно сообщили о жалобах на хрипы в некоторый момент их жизни (стридор); и у 16,5%

и 24,8% соответственно были постоянные хрипы. Исследователи обнаружили, что у лиц, подвергнутых воздействию табачного дыма в окружающей среде, и у постоянных курильщиков распространенность диагностированной БА, появления хрипов была значительно выше. Действительно, после анализа различных факторов, таких как семейный анамнез, анамнез заболевания, аллергоанамнез у 538 исследуемых, подвергнутых воздействию табачного дыма, в 1,3 раза чаще врачи диагностируют БА и в 1,5 раза подростки чаще жалуются на появление хрипов, чем неподверженные данному воздействию. У курильщиков в возрасте 16–17 лет ($n = 123$) в 2 раза чаще был постоянный стридор, чем у некурящих. У курильщиков, которые были также подвержены воздействию табачного дыма ($n = 111$), был самый большой риск для развития астмы и стридора [42].

Нами были выявлены «рискованные формы поведения» и была определена их высокая распространенность. Установлено, что поведенческие факторы риска для здоровья начинают преобладать, особенно в период между 13-м и 15-м годами. Отношение к запрету на курение неоднозначное, и, по-видимому, оно не слишком связано с наличием астмы. Для подростков более важны выгоды, получаемые от курения (принадлежность к определенной группе, самоутверждение, удовольствие), чем его отрицательные последствия, которые к тому же проявляются не сразу, а когда зависимость уже сформирована. При этом большинство курящих подростков стараются «не задумываться» о том, что курение ухудшает течение и прогноз бронхиальной астмы.

Нами было обследовано 107 студентов курильщиков в возрасте от 17 до 18 лет (59 юношей, 48 девушек). Для оценки респираторного здоровья использовали русскоязычную валидизированную версию вопросника DDQ (Differential Diagnosis Questionnaire), позволяющего прогнозировать степень риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), для оценки никотиновой зависимости — тест Фагерстрема; с помощью стандартизированных вопросников оценивали степень мотивации к курению и мотивации к отказу от курения.

Всем обследованным проводили спирографическое исследование (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ФЖЕЛ), определены уровни СО в выдыхаемом воздухе.

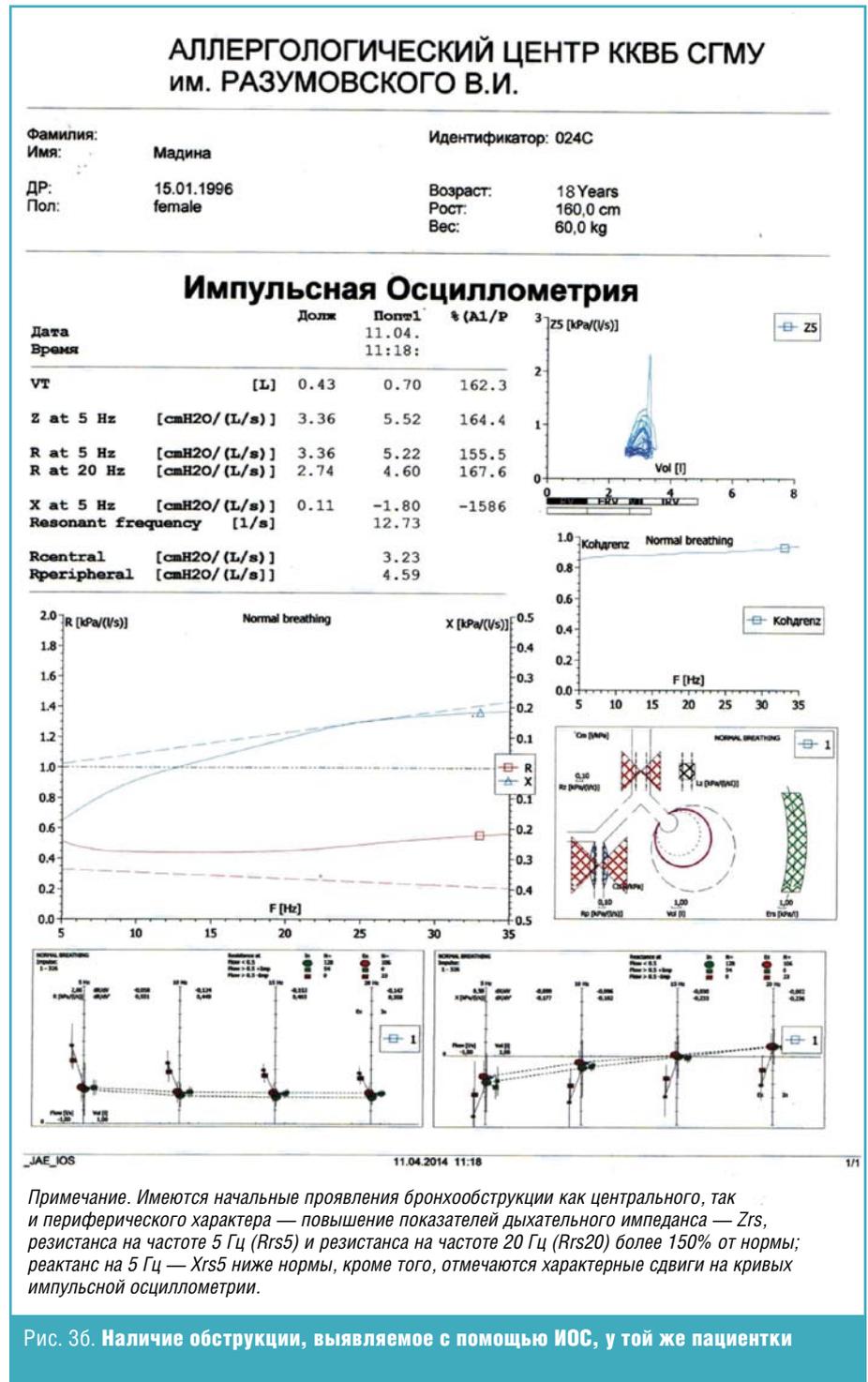


Рис. 36. Наличие обструкции, выявляемое с помощью ИОС, у той же пациентки

Было установлено, что средний возраст начала курения — 14 лет, причем были студенты, начавшие курить с 10 лет.

Легкая степень никотиновой зависимости выявлена у 24 опрошенных курильщиков (22,43%), средняя — у 68 (63,55%), высокая у 11 курильщиков (10,28%).

При проведении спирографического обследования выявлено снижение функции внешнего дыхания: 52–79% от должных величин — 6 человек (5,6%),

80–90% от должных величин — 15 человек (14,02%), 91–99% от должных величин — 28 человек (26,16%).

Таким образом, 49 человек (45,8%) имеют ощутимые, но не осознаваемые проблемы с дыханием.

При определении уровня респираторного здоровья и степени риска развития ХОБЛ (для подростков это может быть вариант фиксированной обструкции дыхательных путей) с помощью вопросника DDQ были выявлены следующие изменения: за послед-

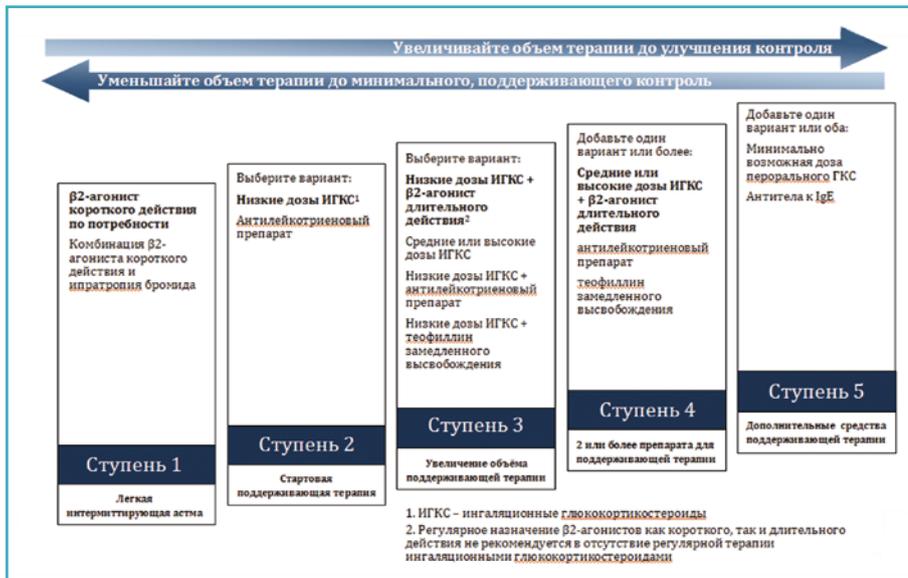


Рис. 4. Ступенчатая терапия астмы в Федеральных клинических рекомендациях [45]

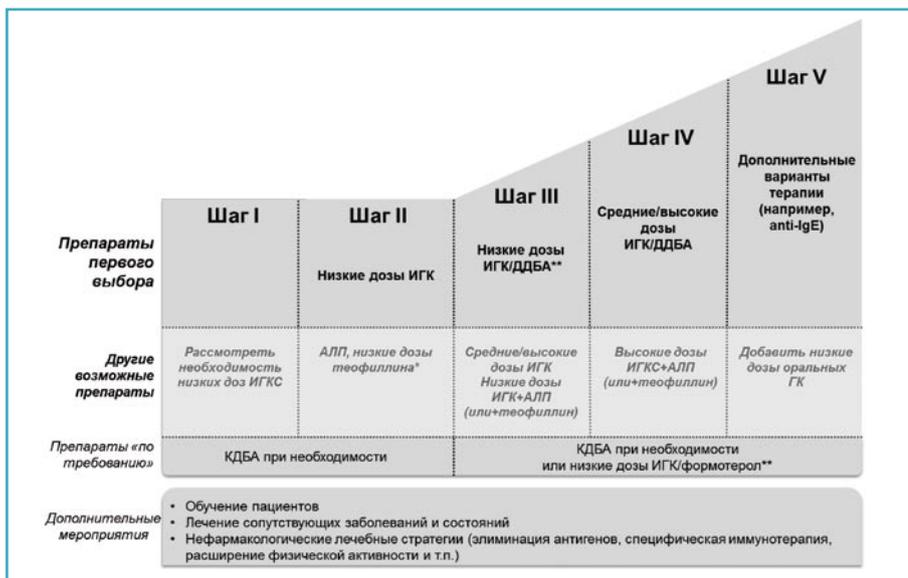


Рис. 5. Шаги терапии в GINA 2014 (взрослые, подростки, дети 6–11 лет) [4]

ний год стали больше кашлять — 28% обследованных; появились проблемы с дыханием за последние 3 года — 7%; были когда-либо госпитализированы из-за болезни органов дыхания — 6%, участились случаи одышки — 47%, простуда быстро переходит на нижние отделы дыхательных путей — 51%, прием лекарств для облегчения дыхания используют 5%. Состояние легких соответствует более старшей возрастной группе (биологический возраст легкого как у лиц в возрасте старше 40–50 лет) — 14 человек (13,1%). Имеют высокую степень риска заболеть ХОБЛ — 2 человека (1,87%).

При оценке мотивации к отказу от курения были получены следующие

результаты: отсутствие мотивации — 6 человек (5,6%), слабая мотивация — 21 человек (19,62%), высокая — 66 опрошенных (61,7%).

Мониторинг опроса отказа от курения через 6 месяцев показал, что самостоятельно избавиться от никотиновой зависимости не смог никто из опрошенных.

Высокий уровень распространенности табакокурения среди подростков связан с ухудшением респираторного здоровья, большинство из курильщиков нуждаются в лечении заболеваний, вызванных курением. Несмотря на высокий уровень мотивации к отказу от курения среди большего числа опрошенных на сегодняшний день есть необходи-

мость разработки программ по отказу от курения, применимых в подростковой практике.

Относительно новый ракурс в ситуации с табакокурением появился в связи с изучением закономерностей эпигенетического наследования — изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов, процессы, которые резко нарушаются при курении. Исследования на животных начали раскрывать роль эпигенетической регуляции экспрессии генов, связанных с развитием аллергических заболеваний дыхательных путей. Эпигенетические механизмы представляют собой перспективное направление научных исследований, которые могли бы, в частности, объяснить наследование и иммунобиологию астмы. Изменения в эпигенетических маркерах были выявлены при астме, в частности, под влиянием загрязнения воздуха и табачного дыма. В нескольких популяционных исследованиях было отмечено их влияние на фенотипы астмы [43].

Таким образом, несмотря на то, в последние годы отмечается снижение распространенности табакокурения во всех странах, в том числе и в России, что ассоциируется с достижением важных результатов в области общественного здравоохранения, сохранении здоровья, уменьшения популяционной смертности, необходимы дальнейшие усилия, направленные на то, чтобы снизить влияние курения на менее изученные эпигенетические механизмы в развитии иммуноопосредованных, аллергических заболеваний и астмы.

Лечение астмы у подростков: восприятие болезни, приверженность к терапии

Тактика терапевтического вмешательства при подростковой астме в соответствии с клиническими рекомендациями [4, 7, 45, 46] не отличается от взрослой возрастной группы (рис. 4 и 5).

Схемы лечения должны быть адаптированы к потребностям и образу жизни подростка и обеспечен мониторинг фармакотерапии и нелекарственного лечения в соответствии с изменяю-

щимися потребностями. У подростков с астмой менеджмент астмы, направленный на достижение контроля, основывается на фундаментальной роли применения иГКС с возможностями индивидуализации терапии на основе клинических и фенотипических особенностей, модифицируемых факторов риска и предпочтений пациентов. Регулярная терапия иГКС рекомендуется, если симптомы БА проявляются более 2 раз в месяц; имеет место хотя бы одно ночное пробуждение из-за БА в течение месяца; при наличии любых симптомов БА в сочетании с любым из факторов риска обострений (наличие за последние 12 месяцев обострения, потребовавшего применения системных глюкокортикоидов; низкий ОФВ₁; интенсивная терапия обострения в прошлом). В качестве начальной поддерживающей терапии БА у больных любого возраста на ступени 2 рекомендуются иГКС в низкой дозе (уровень доказательности А). В качестве альтернативной терапии могут использоваться антилейкотриеновые препараты. При использовании в качестве монотерапии антилейкотриеновые препараты обычно уступают по эффективности низким дозам иГКС. Антилейкотриеновые препараты являются альтернативным средством, в особенности у пациентов, которые не способны или не желают использовать иГКС, в случаях непереносимости иГКС, а также при сочетании БА с аллергическим ринитом (уровень доказательности В). Кроме того, антилейкотриеновые препараты могут рассматриваться как дополнение к иГКС-терапии у больных с БА, вызванной физической нагрузкой, астме курильщиков.

Подросткам, которые нуждаются в добавлении бета2-агонистов длительного действия к терапии иГКС, должны назначаться только препараты с фиксированной комбинацией, содержащие и ингаляционный кортикостероид, и бета2-агонист длительного действия, для обеспечения комплаентности с применением обоих препаратов, что отмечено в рекомендациях Управления контроля качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [47]. Предпочтительные ингаляционные устройства для подростков — дозируемые порошковые ингаляторы (ДПИ) или дозируемые аэрозольные ингаляторы (ДАИ), в том числе ДАИ, активируемый вдохом; в домашних условиях — ДАИ со спейсером,

для терапии при обострениях — небулайзер с мундштуком.

Для лечения тяжелой астмы у подростков рекомендуется антиIgE-терапия (омализумаб). Лечение омализумабом у подростков снижает частоту клинически значимых и тяжелых обострений БА на 38% и 50%; частоту обращений за неотложной медицинской помощью — на 47%. На протяжении года после назначения омализумаба в дополнение к стандартной базисной терапии 49% пациентов не нуждались в пероральном приеме стероидов. На 80% снизилась потребность в бета2-агонистах короткого действия. По сравнению с плацебо омализумаб улучшал качество жизни пациентов с БА на 49%.

Необходимо принять во внимание, что важную роль в лечении астмы, достижении и поддержании контроля могут иметь физические, эмоциональные, когнитивные и социальные изменения, которые происходят в подростковом возрасте. Социальные отношения (между сверстниками, семьей, родителями, школой), восприятие болезни и приверженность к терапии для подростков могут иметь огромное значение.

Не существует единой всеобъемлющей структуры личности, характерной для всех подростков с астмой. При исследовании методом ММРП (многофункциональный психологический тест) наиболее значительными оказываются такие показатели, как депрессия, тревожность, ипохондрия. Характерны также низкая самооценка, снижение уровня социальных контактов, эмоциональные трудности, включающие проблемы энергии и самоуверенности. В поведении и чертах личности больных часто обнаруживаются реакции с защитой эмоциональных, прежде всего агрессивных, побуждений, а также скрытое желание нежности и близости. За агрессивным поведением может скрываться сильная потребность в любви и поддержке. Также всеми исследователями отмечаются такие черты, как чрезмерный или отрицаемый страх.

С другой стороны, социологические опросы подростков с астмой показывают, что почти две трети из них воспринимают астму как не слишком серьезное заболевание, не угрожающее жизни и не требующее особого внимания. Подростки мало знают о причинах возникновения астмы, а многие просто «не задумывались над этим». Хотя нельзя не отметить, что интуитивно ребята нащупывают ответы, близкие к истине:

в качестве причин заболевания часто называют наследственность и индивидуальные особенности организма, в целом экологическую обстановку в целом в городе и в конкретном районе, аллергию и другие заболевания легких (бронхит). Многие подростки справедливо считают заболевание хроническим.

Здоровье у подростков не является приоритетной жизненной ценностью. Большинство подростков переориентировано на восприятие мнения сверстников, поэтому только 22% считают, что они должны получать советы по поддержанию здоровья от родителей, 32% ориентируются на советы врача, 87% на советы своих сверстников, 21% готов прислушаться к мнению тренеров, ни один из опрошенных не отметил роли школьного учителя [48]. Таким образом, в подростковом периоде с целью самоутверждения отмечается четкая тенденция к поиску новых авторитетов, родители отходят на второй план, более того, их часто отвергают как модель для подражания и авторитетного источника разумных советов. Есть сильное желание освободиться от их опеки. Отсюда ошибки в выборе друзей и объектов для подражания, они нередко приводят к алкоголизму, курению и наркотикам. Рискованное поведение влияет на контроль астмы, ухудшая его. С другой стороны, многие подростки, страдающие астмой, стараются скрыть свое заболевание, а зачастую и сами начинают считать себя «неполноценными». В результате такой диссимуляции (сначала сознательное, а потом уже и невольное преуменьшение тяжести своих симптомов или вообще отрицание того, что они бывают) усугубляются проблемы с лечением: ребята стесняются пользоваться ингаляторами вне дома или вообще не берут их с собой в школу или на прогулку [49, 50].

Источниками, провоцирующими неблагоприятное течение астмы, могут выступать внутрисемейные отношения. В каждом пятом случае (20,6%) родители не проявляют заинтересованности в лечебном процессе, в связи с чем затруднены партнерские взаимоотношения «пациент—врач». 44,5% родителей, наоборот, склонны к гипероценке степени тяжести БА подростка, а 3,2% недооценивают проблемы астмы у своего ребенка [51].

Многие дети и их родители не знают, как и какие лекарства необходимо принимать при обострении или приступе бронхиальной астмы. Большинство родителей также не осознают огромного

значения профилактики прогрессирующей астмы [52].

В силу недостаточного знания сущности болезни и современных подходов к лечению снижается или отсутствует мотивация к выполнению рекомендаций врача. Подростки обычно принимают менее половины от назначаемых врачом лекарств. В ряде исследований изучалась приверженность к ИГКС-терапии у подростков при астме. Степень приверженности была ниже 50%. За счет улучшения знаний о методах лечения астмы и стимулирования позитивного восприятия лекарственной терапии приверженность повышается [53].

Некоторыми родителями и подростками тревожно воспринимается переход от педиатра во взрослую медицинскую сеть. Поэтому образовательные программы и индивидуальные беседы с подростком должны поощрять у подростка в процессе перехода восприятие концепции направляемого лечения, самоуправления. В ходе консультаций для подростка должна быть предусмотрена возможность индивидуального расспроса без участия родителей/опекунов, с тем чтобы обсудить наедине с подростком такие чувствительные вопросы, как курение, сексуальные проблемы и состояние психического здоровья на условиях конфиденциальности. Стратегии самоуправления и информационные предложения должны быть адаптированы к особенностям психосоциального развития подростка и его стремлению к автономии. Подростки часто ориентируются на краткосрочные, а не долгосрочные результаты. Например, подростки могут быть обеспокоены воздействием лечения на свои физические или сексуальные возможности и отказываться от терапии. При формировании мотивации и целей лечения, для формирования убеждения и модели поведения следует учитывать эти особенности. Прикосновение к взрослой жизни не должно приводить к горьким разочарованиям. Развитие партнерства врач—подросток возможно только на основе эмпатического подхода. Специальные образовательные программы для подростков с астмой, реализованные под руководством проф. Н.А.Геппе в России (БРАТ — Бронхиальная Астма у Тинейджеров; ПАРУС — Подростки с бронхиальной Астмой — Российская Универсальная Система обучения пациентов), показали свою высокую эффективность [7].

Образовательные программы для подростков должны увеличить знания

о болезни, развеять опасения по поводу лекарств, увеличить общение детей, воспитателей, медицинских работников. Хорошие формы психологической и социальной поддержки развиваются в объединениях сверстников с астмой. Обмен информацией о бремени болезни с помощью новых методов, например личные фильмы, видеодневники, песня, искусство и т. д., Интернет/чаты, оздоровительные смены и лагеря для детей с астмой (без родителей), организации пациентов/группы поддержки, молодежные обмены должны обеспечить лучшие результаты лечения и долгосрочный контроль астмы у подростков.

Таким образом, определение фенотипов астмы у подростков, идентификация уникальных путей иммунной регуляции для аллергической астмы, выявление неаллергических механизмов, понимание роли рискованных форм поведения в подростковом возрасте и связанных с гендерным фактором различий в течении астмы в комплексе позволят обеспечить глубокую основу будущих стратегий для индивидуального прогнозирования развития астмы, течения заболевания и профилактики. Необходимо продолжать развитие доказательной базы по всем перечисленным аспектам в целях повышения эффективности действий и мер политики, направленных на укрепление здоровья подростков. ■

Литература

1. Адо А. Д., Булатов П. К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. В кн.: Материалы к V межобластной научной конференции терапевтов. Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания / Под ред. П. К. Булатова. Ленинград, 1969. С. 258–265.
2. Федосеев Г. Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Ленинград, 1982. 28 с.
3. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet*. 2006; 368: 804–813.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
5. Lötvall J., Akdis C. A., Bacharier L. B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127 (2): 355–360.
6. Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K.-H., Eigenmann P. A., Frischer T., Gätz M. и др. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. 2008; 63: 5–34.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (четвертое издание, исправленное и дополненное). Оригинал-макет. Medical, 2012. 182 с.
8. Социальные детерминанты здоровья и благополучия подростков. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья»: международный отчет по результатам обследования 2009–2010 гг. / Под ред. Currie C. и др. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2012 г. (Серия «Политика охраны здоровья детей и подростков», выпуск № 6) Social determinants of health and well-being among young people: Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey/Edited by Candace Currie ... et al. (Health Policy for Children and Adolescents; № 6).
9. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // *Clinical and Experimental Allergy*. 2012; 42: 650–658.
10. Agache I. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. 2012. Vol. 67, Is. 7, p. 835–846.
11. Haldar P., Pavord I., Shaw D. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 218–224.
12. Moore W. C., Meyers D. A., Wenzel S. E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 315–323.
13. International Study of Asthma, Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet*. 1998; 351: 1225–1232.
14. Wong G. W., Brunekreef B., Ellwood P., Anderson H. R., Asher M. I., Asher M. I., Montefort S., Björkstén B., Lai C. K., Strachan D. P., Weiland S. K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of Symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat Multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. 2006; 368: 733–743.
15. Crane J., Lai C. K. ISAAC Phase Three Study Group. Cooking fuels and prevalence of asthma: a global analysis of phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Lancet Respir Med*. 2013 Jul; 1 (5): 386–394.
16. Гавалов С. М., Кондропина Е. Г., Елкина Т. Н. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики бронхиальной астмы у детей // *Аллергология*. 1998. № 2. С. 8–13.
17. Solé D., Filho N. A., Sarinho E. S., Camelo-Nunes I. C., Barreto B. A., Medeiros M. L., Franco J. M., Camargos P. A., Mallol J., Gurgel R., de Andrade D. M., Furlan F. P., Silva A. R., Cardozo C.,

- Andrade C. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003–2012) // *J Pediatr (Rio J)*. 2015, Jan-Feb; 91 (1): 30–35.
18. Bousquet J., Burney P.G., Zuberbier T., Cauwenberge P.V., Akdis C.A., Bindsvlev-Jensen C., Bonini S., Fokkens W.J., Kauffmann F., Kowalski M.L., Lodrup-Carlsen K., Mullol J., Nizankowska-Mogilnicka E., Papadopoulos N., Toskala E., Wickman M., Anto J., Auvergne N., Bachert C., Bousquet P.J., Brunekreef B., Canonica G.W., Carlsen K.H., Gjomarkaj M., Haahnela T., Howarth P., Lenzen G., Lotvall J., Radon K., Ring J., Salapatas M., Schuennemann H.J., Szczeklik A., Todo-Bom A., Valovirta E., von Mutius E., Zock J.P. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic' // *Allergy*. 2009 Jul; 64 (7): 969–977.
19. Keil T., Kulig M., Simpson A., Custovic A., Wickman M., Kull I., Lodrup Carlsen K.C., Carlsen K.H., Smit H.A., Wijga A.H., Schmid S., Von Berg A., Bollrath C., Eller E., Bindsvlev-Jensen C., Halken S., Host A., Heinrich J., Fantini M.P., Brunekreef B., Krämer U., Willich S.N., Wahn U., Lau S. Working group of GA2LEN-WP 1.5 Birth Cohorts. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. C1 omparison of outcomes and exposures — a GA2LEN initiative // *Allergy*. 2006 Sep; 61 (9): 1104–1111.
20. Намазова-Баранова Л. С., Огородова Л. М., Томилова А. Ю. и др. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков // *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (3): 59–65.
21. Taussig L.M., Wright A.L., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J., Martinez F.D. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present // *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Apr; 111 (4): 661–675.
22. Bollag U. Asthma data from the Swiss Sentinel Surveillance Network, 1989–2005 — from monitoring to research // *Swiss Med Wkly*. 2009 Oct 3; 139 (39–40): 571–575.
23. Черняк Б. А., Иванов А. Ф. Клинико-функциональные особенности эволюции бронхиальной астмы у молодых пациентов, болеющих с детского возраста // *Сибирский медицинский журнал*. 2013, № 67–69, 13.
24. Sterns D.A., Morgan W.J., Halonen M. et al. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as a predictor of newly diagnosed asthma in early adulthood // *Lancet*. 2008. № 12. P. 1058–1064.
25. Arshad et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence // *Respiratory Research*. 2014, 15: 153. <http://respiratory-research.com/content/15/1/153>.
26. Moore W.C., Fitzpatrick A.M., Li X., Hastie A.T., Li H., Meyers D.A., Bleecker E.R. Clinical Heterogeneity in the Severe Asthma Research Program // *Annals ATS*. Supplement. 2013. Vol. 10 S118–124. available with the text of this article at www.atsjournals.org.
27. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A., Peters S.P., Li X., Li H., Wenzel S.E., Aujla S., Castro M., Bacharier L.B., Gaston B.M., Bleecker E.R., Moore W.C. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (2): 382–389.
28. Park S.Y., Baek S., Kim S., Yoon S.-Y., Kwon H.-S. et al. Clinical Significance of Asthma Clusters by Longitudinal Analysis in Korean Asthma Cohort // *PLoS ONE*. 2013, 8 (12): e83540. doi: 10.1371/journal.pone.0083540.
29. Campo P., Rodriguez F., Sanchez-Garcia S., Barranco P., Quirce S., Perez-Frances C., Gomez-Torrijos E., Cardenas R., Olaguibel J.M., Delgado J. Severe Asthma Workgroup of the SEAIAC Asthma Committee Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; Vol. 23 (2): 76–88.
30. <http://www.europeanlung.org/en/projects-and-research/projects/u-biopred/home>.
31. Antó J.M., Pinart M., Akdis M., Auffray C., Bachert C. et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: A Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) Seminar // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012.
32. Wickman M., Asarnoj A., Tillander H., Andersson N., Bergström A., Kull I., Melén E., Pershagen G., Ahlstedt S., Lilja G., van Hage M. MeDALL consortium. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort // *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (2): 580–582.
33. Leiria L.O., Martins M.A., Saad M.J. Obesity and asthma: beyond TH2 inflammation // *Metabolism*. 2015; 64 (2): 172–181.
34. Zoratti E., Havstad S., Wegienka G., Nicholas C., Bobbitt K.R., Woodcroft K.J., Ownby D.R., Johnson C.C. Differentiating asthma phenotypes in young adults through polyclonal cytokine profiles // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113 (1): 25–30.
35. Fitzpatrick A.M., Higgins M., Holguin F., Brown L.A.S., Teague W.G. For the NIH/NHLBI Severe Asthma Research Program The Molecular Phenotype of Severe Asthma in Children // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (4): 851–857.
36. Permaul P. et al. Childhood asthma and obesity — what is the true link? // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113 (3): 244–246.
37. Weinmayr G., Forastiere F., BuEchele G., Jaensch A., Strachan D.P. et al. Overweight/Obesity and Respiratory and Allergic Disease in Children: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two // *PLoS ONE*. 2014, 9 (12): e113996. doi: 10.1371/journal.pone.0113996.
38. Rastogi D., Canfield S.M., Andrade A., Isasi C.R., Hall C.B., Rubinstein A., Arens R. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity // *Chest*. 2012; 141 (4): 895–905.
39. Wood L.G. Metabolic dysregulation. Driving the obese asthma phenotype in adolescents? // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015, Jan 15; 191 (2): 121–122.
40. Sánchez-Zaucó N., Del Río-Navarro B., Gallardo-Casas C., Del Río-Chivardi J., Muriel-Vizcaino R., Rivera-Pazos C., Huerta-Yepez S., Cruz-López M., Maldonado-Bernal C. High expression of Toll-like receptors 2 and 9 and Th1/Th2 cytokines profile in obese asthmatic children // *Allergy Asthma Proc*. 2014 May-Jun; 35 (3): 34–41.
41. Hallberg J., Thunqvist P., Schultz E.S., Kull I., Bottai M., Merritt A.S., Chiesa F., Gustafsson P.M., Melén E. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age — the BAMSE cohort // *Allergy*. 2015 Feb 20. doi: 10.1111/all.12598.
42. Hedman L., Bjerg A., Sundberg S. et al. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers // *Thorax*. 2011; 66: 20–25.
43. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetic mechanisms and the development of asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2012, Sep 28. S0091–6749 (12)01304–8.
44. Куличенко Т. В. Возрастная динамика и современные методы лечения бронхиальной астмы у детей и подростков. Дисс. д.м.н. М., 2013.
45. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Февраль 2013. www.pulmonology.ru/download/asthmaclinrecomend.pdf.
46. International consensus on (ICON) pediatric asthma. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22702533
47. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm#_Ref252304495#_Ref252304495.
48. Журавлева И. В. Здоровье подростков: социологический анализ. М.: Издательство Института социологии РАН, 2002.
49. Астафьева Н. Г. Бронхиальная астма у подростков // *Аллергология*. 2005, № 2. С. 41–49.
50. Ненашева Н. М. Контроль бронхиальной астмы у подростков // *Педиатрическая фармакология*. 2008, вып. 3, т. 5, с. 99–103.
51. Карташова Н. К., Вукулина И. Н., Шеваносова Г. А. Факторы, влияющие на эффективность лечения бронхиальной астмы у подростков // *Вопросы современной педиатрии*. 2002; т. 1, приложение № 1. С. 25.
52. Tenne H.A., Ревякина В.А., Астафьева Н. Г. Бронхиальная астма у детей. Диалог с родителями. М.: Медиа Сфера, 2014. 70 с.
53. Koster E.S., Philbert D., Winters N.A., Bouvy M.L. Adolescents' inhaled corticosteroid adherence: the importance of treatment perceptions and medication knowledge // *J Asthma*. 2014, Nov 5: 1–6.

Боль в глотке — причины и возможности терапии

Г. Н. Никифорова¹, доктор медицинских наук, профессор
В. М. Свистушкин, доктор медицинских наук, профессор
М. Г. Дедова
Д. М. Пшонкина

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

Резюме. Боль в глотке — одна из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Одними из основных причинных факторов развития боли в глотке являются инфекционно-воспалительные процессы. Топическая терапия заболеваний глотки имеет ряд преимуществ по сравнению с системным лечением. Применение местной терапии — эффективный и безопасный способ лечения воспалительных заболеваний глотки различного генеза.

Ключевые слова: боль, глотка, лимфаденоидное кольцо, тонзиллит, фарингит, воспаление, тонзиллэктомия, топические препараты.

Abstract. Sore throat is one of the most frequent causes of patients' seeking medical care. One of the main causal factors in the development of pain in the throat are infectious-inflammatory processes. Topical therapy of diseases of the pharynx has a number of advantages compared to systemic treatment. The use of local medicines is an effective and safe method for treating inflammatory diseases of the pharynx of various origins.

Keywords: pain, throat, lymphadenoid ring, tonsillitis, pharyngitis, inflammation, tonsillectomy, topical preparations.

В древние времена считалось, что боль — это гнев богов. Только Гиппократ впервые определил боль как одно из проявлений заболевания. Именно боль является наиболее ранним признаком многих патологических процессов, а ее локализация и характер помогают в диагностическом поиске. Как известно, значительная часть обращений пациентов к врачам всех специальностей связана именно с жалобами на болевые ощущения различной локализации, причем боль в глотке является наиболее частой причиной посещения лечебных учреждений и обращения населения в аптеки для приобретения лекарственных препаратов. В среднем каждый взрослый человек испытывает фарингеальную боль примерно 2–3 раза в год, в детском возрасте данные жалобы встречаются несколько чаще — до 8–10 раз в течение того же периода [1–3].

В настоящее время понятие «боль в горле» подразумевает большой спектр патологических состояний и используется для определения любых болевых ощущений в задней части ротовой полости или ротоглотке [3, 4]. Боль

в глотке может быть разнообразной по характеру: различают острую, режущую, колющую, тупую, давящую, смешанную, локализованную, разлитую, мигрирующую и другие виды фарингалгии. Чувство боли может усиливаться при глотании, быть постоянным, приступообразным, стихающим, нарастающим. Высокая частота и значительная выраженность болевых ощущений данной локализации обусловлены богатой иннервацией слизистой оболочки ротоглотки и гортаноглотки. Чувствительная, двигательная и вегетативная иннервация осуществляется посредством глоточного сплетения, образованного ветвями языкоглоточного и блуждающего нервов, а также симпатическими волокнами верхнего шейного ганглия, имеющего в области устья слуховых труб связи со второй ветвью тройничного нерва.

Особенности иннервации фарингеальной трубки обеспечивают «маскировку» целого ряда патологических процессов иной локализации болевыми ощущениями в горле. Иррадиация боли в глотку наблюдается при инородных телах пищевода и начальных отделов респираторного тракта; воспалительных заболеваниях гортани, заболеваниях уха, фаринголарингеальном и гастроэзофагеальном рефлюксах, заболеваниях щитовидной железы,

сердечной патологии, невралгии языкоглоточного нерва; шилоподъязычном синдроме (синдром Игла), различных соматалгиях и симпаталгиях [5].

Тем не менее, наиболее часто боль в глотке обусловлена острыми воспалительными заболеваниями (тонзиллофарингиты различной этиологии и их регионарные осложнения) и хроническими воспалительными процессами структур лимфоидной ткани и задней стенки глотки [3, 6]. В подслизистом слое глотки имеется достаточно большой объем лимфоидной ткани — лимфоэпителиальное кольцо Вальдейера–Пирогова, что определяет предрасположенность к развитию инфекционно-воспалительных процессов, а функционально-анатомические особенности данного органа — к различным воздействиям неблагоприятных факторов и травмам. Очень важное место в структуре воспалительных заболеваний глотки занимает патология лимфоэпителиального глоточного кольца, центральное рабочее звено которого представлено небными миндалинами. Хронический тонзиллит является самым распространенным заболеванием из всех возможных патологических процессов лимфоидной ткани глотки [3, 4, 7]. Однако проблема хронического тонзиллита остается особенно актуальной не только ввиду

¹ Контактная информация:
gn_nik_63@mail.ru

его значительной распространенности среди детей и наиболее работоспособной части взрослого населения земного шара, но и благодаря высокому риску развития многочисленных осложнений. Основной функцией миндалин, как известно, является участие в формировании местного и общего иммунитета — миндалины постоянно контактируют с проникающими в организм антигенами и благодаря своему анатомическому и морфологическому строению обеспечивают продукцию интерферонов, интерлейкинов, иммуноглобулинов и других биологически активных веществ. Воспаление — неотъемлемая часть функционального состояния миндалин. При развитии хронического процесса воспалительные реакции в миндалинах имеют более выраженный характер и развиваются в глубже расположенных отделах миндаликовой ткани, включая лимфатическую и кровеносную сосудистую сеть. Доказано, что начало и последующее развитие тонзиллита зависит не только от состояния иммунитета, но в большей степени от инфекционных факторов, как отдельных видов микроорганизмов, так и их ассоциаций [3, 7].

Адекватная диагностика и рациональное эффективное лечение заболеваний глотки — актуальная проблема практической здравоохранения. Одними из главных задач лечения больных с патологией глотки являются нормализация фарингоскопической картины и купирование местных неприятных ощущений. Соответственно терапевтические методы направлены на элиминацию этиотропного фактора, уменьшение воспалительных изменений и устранение симптомов заболевания. Основным инфекционным фактором развития острых воспалительных изменений в глотке являются вирусные агенты. К сожалению, в Европе и Российской Федерации уже при первом обращении с жалобами на боль в глотке в 70% клинических случаев медицинские работники назначают системные антибактериальные средства. На фоне часто необоснованного и нерационального применения системных антимикробных препаратов в последние годы отмечается увеличение количества антибиотикорезистентных штаммов бактериальной флоры, которая может служить этиотропным фактором развития целого ряда инфекционных процессов, в первую очередь в ЛОР-органах

и нижерасположенных отделах респираторного тракта. Назначение системных антибиотиков должно быть клинически оправданным и ограничено строгими медицинскими показаниями [8]. Системное этиотропное лечение во всех случаях показано только большим острым стрептококковым тонзиллофарингитом. При боли в горле также не рекомендуется рутинно применять системные нестероидные противовоспалительные средства в связи с высоким риском развития побочных эффектов — реакций гиперчувствительности, язвенного действия, нефропатий и ряда других. Использование же более безопасных современных селективных нестероидных противовоспалительных средств, ингибирующих преимущественно циклооксигеназу-2, является нецелесообразным в связи с замедленным противовоспалительным эффектом в сравнении с «классическими» препаратами.

Таким образом, основным методом лечения заболеваний глотки является применение топических лекарственных средств. Основными преимуществами местной терапии являются создание оптимальной концентрации препарата в области патологического очага и отсутствие системного действия. Большинство лекарственных средств, выпускаемых для лечения острых воспалительных заболеваний глотки, относятся к группе безрецептурного отпуска и применяются пациентами самостоятельно, без согласования с врачом. Но и специалистам зачастую бывает трудно ориентироваться в огромном количестве препаратов для купирования боли в глотке. Симптоматическая терапия заключается в назначении анальгезирующих и местно-анестезирующих препаратов. Местные лекарственные формы анестетиков и обезболивающих препаратов призваны избежать системного действия нестероидных противовоспалительных средств, обеспечивая непосредственный контакт лекарства со слизистой оболочкой рта и глотки [9]. Препараты для местного лечения должны не только купировать основные симптомы острого и обострения хронических фарингеальных воспалительных процессов, но и обладать широким спектром антимикробного действия, низкой аллергенностью, отсутствием токсичности и раздражающего действия на слизистую оболочку. Местное лечение предполагает назначение препаратов, обладающих

антибактериальным, антисептическим, противовоспалительным и обезболивающим действиями [6]. В состав местных лекарственных форм обычно входит один или несколько антисептиков (хлоргексидин, гексетидин, бензидамин, амбазон, тимол и его производные, спирты, препараты йода), нестероидные противовоспалительные средства, эфирные масла, местные анестетики (лидокаин, тетракаин, ментол), реже — антибиотики (фузафунгин, фрамицетин, грамицидин С) или сульфаниламиды. Препараты также могут содержать лизаты бактерий, природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства), синтезированные факторы неспецифической защиты слизистых оболочек, обладающие еще и противовирусным действием (лизозим, интерферон, лактоферрин), витамины (аскорбиновая кислота) и некоторые другие компоненты [2].

Новым, клинически обоснованным патогенетическим лечением боли в глотке с высоким профилем безопасности является использование препарата Стрепсилс® Интенсив, обладающего выраженным противовоспалительным и анальгезирующим свойствами. Стрепсилс® Интенсив выпускается в форме таблеток для рассасывания и содержит низкие дозы активного компонента — флурбипрофена. Механизм действия флурбипрофена связан с ингибированием фермента циклооксигеназы и угнетением синтеза простагландинов — медиаторов воспаления, обуславливающих развитие отека, боли, гиперемии и функциональных нарушений. В сутки, согласно инструкции по применению, можно использовать не более 5 таблеток. Стрепсилс® Интенсив необходимо медленно рассасывать, интервал между приемами составляет 2–3 часа. Не следует принимать данное средство более 3 дней. Флурбипрофен как противовоспалительное и обезболивающее средство наиболее мягко действует на пораженную слизистую оболочку глотки. Пациент чувствует дополнительное облегчение из-за эффекта физического обволакивания горла. К тому же требуемая доза активного вещества, принимаемого с местными анальгетиками, ниже, чем при приеме системных анальгетиков, а эффект наступает достаточно быстро [10]. Флурбипрофен относится к хорошо изученным нестероидным противовоспалительным средствам, его эффективность и достаточная безопасность были доказаны не только в клинических исследованиях, но и результа-

тами многолетнего применения в практике при различных патологических состояниях [4, 10, 11]. Национальные и международные данные мониторинга безопасности Стрепсилс® Интенсив позволили перевести препарат в группу безрецептурных средств [9]. Данное лекарственное средство оказывает мощное противовоспалительное и обезболивающее действие, на фоне хорошей переносимости демонстрирует высокую клиническую эффективность: терапевтический эффект наступает в течение 15 мин после приема первой дозы и длится не менее 2–3 часов. Выраженное стойкое уменьшение симптоматики — боли и воспалительных изменений в глотке — достигается уже на 2–3 день лечения [12, 15]. Препарат снижает отечность слизистой оболочки глотки на срок до 4–6 ч, что значительно облегчает затрудненное глотание, и способен быстро подавлять воспалительный процесс, возникший в результате действия как вирусов, так и бактерий [12].

С целью оценки эффективности и безопасности использования препарата Стрепсилс® Интенсив у пациентов после тонзилэктомии, было проведено простое сравнительное неинтервенционное наблюдательное исследование на базе кафедры и клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В ходе исследования наблюдалось 60 пациентов в возрасте от 18 до 47 лет с хроническим тонзиллитом, которым по показаниям в плановом порядке была выполнена двусторонняя тонзилэктомия. Проводился анализ субъективных жалоб — боли в глотке, ощущения затруднения при глотании, неприятного привкуса во рту, ощущения отека, дискомфорта и першения в глотке, общего недомогания; оценка объективной картины — перифокальных гиперемии и отека слизистой оболочки глотки, выраженности и цвета фибринозного налета в нишах и учет частоты использования системных обезболивающих препаратов (Кетонала). Результаты проведенного наблюдательного исследования продемонстрировали, что добавление в схему ведения пациентов после тонзилэктомии препарата Стрепсилс® Интенсив приводит к уменьшению степени выраженности реактивных воспалительных изменений и болевых ощущений, что обеспечивает улучшение качества жизни и ускорение процессов заживления.

Заслуживает внимания и еще один препарат в линейке местных форм — Стрепсилс® — комбинированное анти-

бактериальное и фунгицидное лекарственное средство для применения в стоматологии и ЛОР-практике. Благодаря сочетанию в препарате двух действующих веществ — амилметакрезола (600 мкг) и 2,4-дихлорбензилового спирта (1,2 мг) — достигнута его высокая антимикробная активность. Амилметакрезол разрушает собственно оболочку микроорганизма, 2,4-дихлорбензиловый спирт вызывает дегидратацию биологического объекта. Стрепсилс® обладает антисептическим, противомикробным и антимикотическим действием, активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих заболевания глотки, в том числе в отношении большинства стафилококков, стрептококков групп А, С и D, *Diplococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus* spp., *Aerobacter aerogenes*, *Aerobacter cloacae* и других, а также дрожжеподобных грибов *Candida albicans* [14]. Экспериментально *in vitro* была продемонстрирована активность амилметакрезола и 2,4-дихлорбензилового спирта по отношению к штаммам респираторного синцитиального вируса (RSV), вируса гриппа (тип А), вируса атипичной пневмонии (SARS-CoV) [5]. Наличие в составе Стрепсилс® вспомогательных веществ — эфирных масел, эвкалипта, меда, лимона, трав, ментола и других — способствует устранению раздражения в глотке и полости рта, снижает боль, ощущение инородного тела, першения, саднения и дискомфорта в глотке. Компоненты препарата обладают низкой адсорбцией, в связи с чем отсутствует системный эффект — токсическая доза для человека превышает терапевтическую в 70 тысяч раз. Выпускается и специальная лекарственная форма — Стрепсилс® для детей с 6 лет со вкусом лимона [13].

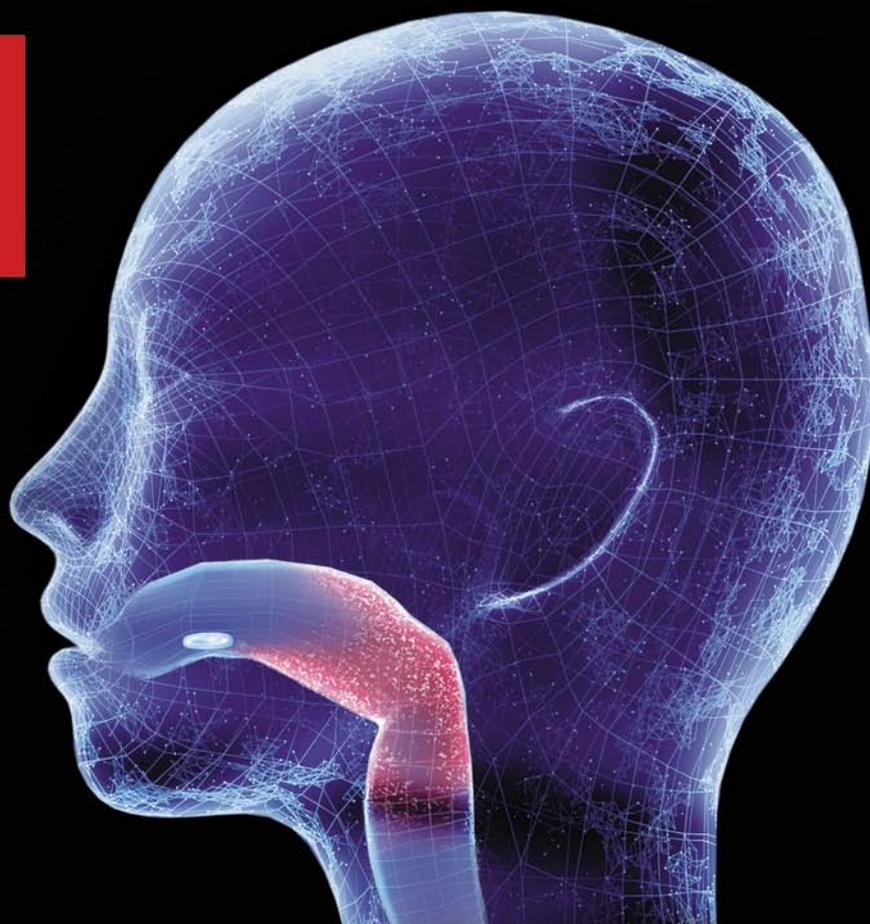
Подводя итог вышеизложенному, рациональная местная терапия является наиболее эффективным и безопасным способом лечения воспалительных заболеваний глотки. Клинический успех и хорошая переносимость позволяют рекомендовать широкое использование топических лекарственных средств, в том числе Стрепсилс® Интенсив и Стрепсилс® в качестве препаратов выбора в лечении фарингеальной патологии различного генеза. ■

Литература

1. Арэфьева Н. А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы // Вестник оториноларингологии. 2012. № 6. С. 10–13.
2. Полунина Т. А. Лечение боли в глотке

- у детей // Практика педиатра. 2011. октябрь. С. 59–61.
3. Пальчун В. Т., Лучихин Л. А., Крюков А. И. Воспалительные заболевания глотки. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 288 с.
4. Blagden M., Christian J., Miller K., Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8,75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres // Int J Clin Pract. 2002; 56 (2): 95–106.
5. Gwaltney J. M. In: Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. New York, 1995.
6. Полякова Т. С., Гуров А. В., Поливода А. М. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов // РМЖ, 2007, т. 15, № 2, с. 146–150.
7. Пономарев Л. Е., Шубич М. Г. Актуальные вопросы тонзиллярной иммунологии // Новости оториноларингологии и логопатологии. 1998. № 2, с. 105–110.
8. Стречунский Л. С., Каманин Е. И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии // РМЖ. 1997. Т. 6. № 11. С. 684–693.
9. Сединкин А. А., Баландин А. В., Димова А. Д. Результаты открытого проспективного контролируемого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и переносимости флурбипрофена и парацетамола у пациентов с болью в горле // Тер. архив. 2005. № 77 (3). С. 74–76.
10. Gibb I. A. и др. Research Report TH9903 — A pharmacy-based post-marketing population risk trial of flurbiprofen 8.76 mg lozenges in subjects with sore throat. Boots Healthcare International. Veltri J., 2000.
11. Watson N., Mimmo W. S., Christian J. et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8,75 mg: a randomised, double blind, placebo controlled study of efficacy and safety // Int J. Clin Pract. 2000; 54 (8): 490–496.
12. Christian J., Largey P. M., Shaw H. et al. Local and general tolerability of flurbiprofen lozenges in healthy volunteers/Poster presented at XXIX National Congress of the Italian Society of Pharmacology. Florence, Italy, 20–23 June 1999).
13. www.strepsils.ru. Инструкция по применению препарата Стрепсилс.
14. RSV, SARS-assoziertes Coronavirus, Influenza-A-Virus. A throat lozenge containing amylmetacresol and dichlorobenzyl alcohol has a direct virucidal effect on respiratory syncytial virus, influenza A and SARS-CoV // Antivir. Chem. & Chemother. 2005; 16: 129–134.
15. Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н. и соавт. Оптимизация послеоперационного периода у больных хроническим тонзиллитом // РМЖ, № 6, 2015.

**УНИКАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ***



**Содержит активное вещество —
флурбипрофен**



- Помогает лечить горло быстро и надолго**
- Показан при боли в горле вирусного и бактериального происхождения***

Фармакотерапевтическая группа: НПВП Рег.Уд ЛСР-000884/09
Реклама. Номер материала :000299 Дата выхода: январь 2015

*По данным IMS Health от 15 марта 2013 Стрепсилс Интенсив является единственным таблетированным лекарственным средством, обращающимся на территории РФ, от боли в горле с флурбипрофеном.

**согласно инструкции действие препарата Стрепсилс Интенсив наступает через 30 минут после начала рассасывания таблетки в полости рта и продолжается в течение 2-3 часов.

***Sedinkin AA, Baladin AV and Dimova AD. Results of an prospective controlled randomized comparative trial of efficacy and tolerance of sublingual tablets flurbiprofen (Strepfen) and paracetamol in patients with throat pain in acute infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tracts Vestn Otorhinolayngol 2004;5:52-3

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Особенности динамических изменений гормонального баланса у первородящих различных возрастных групп в процессе развития гестации

Н. А. Григорьева¹

Н. П. Чеснокова, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Понукалина, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Глухова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Результаты исследований позволили выявить менее выраженную интенсификацию синтеза прогестерона и плацентарного лактогена фетоплацентарной системой у пациенток позднего репродуктивного возраста, что может быть одним из инициирующих патогенетических факторов развития фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, поздний репродуктивный возраст, активный репродуктивный возраст, прогестерон, плацентарный лактоген, эстриол.

Abstract. The results of the study revealed a less pronounced intensification of the synthesis of progesterone and placental lactogen placental system in patients of late reproductive age, which may be one of the triggering factors in the development of pathogenic placental insufficiency.

Keywords: pregnancy, late reproductive age, active reproductive age, progesterone, placental lactogen, estriol.

Вопросы охраны здоровья матери и ребенка относятся к числу приоритетных направлений современного акушерства.

К настоящему моменту достигнуты большие успехи в разработке диагностических и прогностических критериев физиологического течения беременности и развития патологии гестационного периода. Между тем в последние годы в значительной мере повысилась интенсивность экономического прессинга на нервную и эндокринную системы, иммунный и метаболический статусы беременных, что, естественно, не может не проявиться определенной динамикой многих функциональных и метаболических сдвигов в системе мать—плацента—плод.

Оценка течения беременности на всем ее протяжении проводится по общепринятым интегративным клинико-лабораторным показателям, включающим в себя анализ данных субъективной оценки течения беременности и результатов объективного обследования пациенток по общепринятым традиционным клинико-лабораторным показателям,

результатам акушерского осмотра, инфекционного, генетического и ультразвукового скринингов в каждом триместре гестации.

Обращает на себя внимание тот факт, что в настоящее время на значительной части территории России в популяции рожениц преобладают первородящие пациентки позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). В связи с вышеизложенным выявление особенностей течения гестации, родов и послеродового периода у беременных позднего репродуктивного возраста представляет одну из актуальных проблем практической медицины.

Следует отметить, что частота неосложненных родов при физиологическом течении беременности продолжает уменьшаться с 55,8% в 1985 г. до 30–33%, а в некоторых регионах Российской Федерации до 20–24% [1]. Приведенные данные в определенной степени указывают на недостаточно объективную оценку характера течения беременности. Это обусловлено тем, что комплексное обследование беременных в соответствии с приведенными выше методами оценки течения гестации у женщины и развития плода не адаптированы к возрастным особенностям

беременных. В большинстве данных литературы не указывается возрастной диапазон обследованного контингента беременных и приводятся фактически усредненные показатели оценки общесоматического и акушерского статусов для различных возрастных групп.

Следует отметить, что беременность у данного контингента женщин нередко развивается на фоне предшествующей или сопутствующей генитальной или экстрагенитальной патологии, что весьма затрудняет объективную оценку течения гестации, прогнозирование и раннюю диагностику возможных осложнений.

Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин позднего репродуктивного возраста, безусловно, возникают выраженные нарушения гормонального баланса, иммунного и цитокинового статусов, обусловленные наличием предшествующей или сопутствующей генитальной или соматической патологии, что, соответственно, вызывает изменения ряда метаболических и функциональных показателей.

В связи с вышеизложенным становится очевидной необходимость селективной оценки сдвигов гормонального баланса у первородящих женщин различных возрастных групп.

¹ Контактная информация:
gluchova05@mail.ru

Таблица 1

Показатели	Группы наблюдения							
	Пациентки активного репродуктивного возраста в I триместре беременности		Пациентки активного репродуктивного возраста во II триместре беременности			Пациентки активного репродуктивного возраста в III триместре беременности		
	n	M ± m	n	M ± m	p	n	M ± m	p
Эстриол, нмоль/л	40	3,7 ± 0,29	40	4,9 ± 0,25	p < 0,05	40	7,4 ± 0,54	P < 0,001 p ₁ < 0,001
Прогестерон, нмоль/л	40	196 ± 12,2	40	324 ± 19,8	p < 0,001	40	415 ± 23,8	P < 0,001 p ₁ < 0,01
Плацентарный лактоген, мг/л	40	7,8 ± 0,72	40	18,4 ± 1,42	p < 0,001	40	24,2 ± 2,10	P < 0,001 p ₁ < 0,05

Примечание. P — рассчитано по отношению к группе пациенток активного репродуктивного возраста в I триместре беременности; p₁ — по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста во II триместре беременности.

Таблица 2

Показатели	Группы наблюдения								
	Пациентки позднего репродуктивного возраста в I триместре беременности			Пациентки позднего репродуктивного возраста во II триместре беременности			Пациентки позднего репродуктивного возраста в III триместре беременности		
	n	M ± m	p	n	M ± m	p	n	M ± m	p
Эстриол, нмоль/л	30	3,5 ± 0,30	p ₃ > 0,5	30	4,6 ± 0,34	p ₄ > 0,5	30	5,8 ± 0,40	p ₅ < 0,05
Прогестерон, нмоль/л	30	172 ± 11,4	p ₃ > 0,5	30	263 ± 23,2	p ₄ < 0,05	30	308 ± 27,8	p ₅ < 0,02
Плацентарный лактоген, мг/л	30	6,4 ± 0,52	p ₃ > 0,5	30	14,1 ± 0,83	p ₄ < 0,05	30	18,1 ± 1,92	p ₅ < 0,05

Примечание. p₃ — рассчитано по отношению к группе пациенток активного репродуктивного возраста в I триместре беременности; p₄ — по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста во II триместре беременности; p₅ — по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста в III триместре беременности (данные приведены в табл. 1).

Целью настоящей работы явилось установление закономерностей динамических сдвигов гормонального баланса у первородящих позднего репродуктивного возраста и сопоставление их с особенностями эндокринного статуса у пациенток активного репродуктивного возраста в динамике гестации. Последнее позволит значительно расширить и усовершенствовать методы оценки физиологического течения беременности в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинко-лабораторное обследование 30 практически здоровых первородящих в позднем репродуктивном возрасте и 40 практически здоровых первородящих в активном репродуктивном возрасте с физиологическим течением гестации, находившихся на диспансерном учете по беременности в женской консультации ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области» в период с 2012 по 2015 гг. У обследованного контингента беременных исследовано содержание в крови гормонов, продуцируемых фетоплацентарной системой (прогестерона, плацентарного лактогена, эстриола).

Оценка течения беременности проводилась в соответствии с общепринятыми акушерскими, общеклиническими и лабораторными методами исследования в соответствии с общепринятыми в России нормативными документами (Временный региональный стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, 2009; Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» № 572, 2012). В процессе диспансерного наблюдения не было выявлено изменений со стороны органов и систем, отклонений в течении беременности; не выявлено нарушений при ультразвуковой фетометрии, доплерометрии кровотока в системе «мать—плацента—плод», не отмечено признаков внутриутробной гипоксии плода при проведении кардиотокографии. У женщин групп наблюдения беременность закончилась срочными родами, рождением ребенка в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8,65 ± 0,5 балла. Вышеизложенное позволило оценить течение гестации у пациенток групп наблюдения как физиологическое.

Критериями исключения из проводимого обследования явилось наличие у беременных женщинотягощенного гинекологического анамнеза и сопут-

ствующей экстрагенитальной патологии.

Изучение уровня гормонов проводилось в сыворотке венозной крови, взятой натощак в утренние часы. Содержание плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных нами исследований содержания прогестерона в крови первородящих активного репродуктивного и позднего репродуктивного возрастов свидетельствовали о том, что в течение неосложненной беременности в организме первородящих активного репродуктивного возраста имеет место прогрессирующее возрастание уровня прогестерона в крови, максимальное содержание данного гормона отмечено в III триместре гестации (табл. 1).

Изучение содержания прогестерона в крови первородящих позднего репродуктивного возраста в I триместре гестации не выявило существенных отличий от уровня данного гормона в крови пациенток активного репродуктивного возраста (табл. 2).

Во II и III триместрах гестации уровень прогестерона в крови первородящих позднего репродуктивного возраста

возрастал, однако уровень прогестерона в крови пациенток позднего репродуктивного возраста был несколько ниже данного показателя у пациенток активного репродуктивного возраста (табл. 2).

Касаясь биологической значимости выявленного нами феномена — менее выраженного возрастания уровня прогестерона в крови пациенток позднего репродуктивного возраста во II и III триместрах гестации, следует отметить, что под действием прогестерона происходит децидуальная трансформация эндометрия, обеспечивающая имплантацию плодного яйца; прогестерон подавляет сократительную активность матки и способствует поддержанию тонуса ее истмико-цервикального отдела, создавая опору для растущего плодного яйца. Обладая иммуносупрессивным действием, прогестерон влияет на подавление реакций отторжения плодного яйца, является предшественником синтеза стероидных гормонов плода, а также влияет на обмен натрия в организме беременной, способствуя увеличению объема внутрисосудистой жидкости и адекватному удалению продуктов метаболизма плода [2]. Нарушение перечисленных функций вследствие снижения уровня прогестерона создает предпосылки для развития фетоплацентарной недостаточности.

Таким образом, менее выраженная интенсификация синтеза прогестерона фетоплацентарной системой может быть одним из инициирующих патогенетических факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Другим важнейшим гормоном, продуцируемым плацентой, является плацентарный лактоген [2]. Содержание данного гормона в крови первородящих женщин позднего репродуктивного и активного репродуктивного возрастов в I триместре беременности существенно не отличалось (табл. 1, 2).

В динамике гестации во II и III триместрах беременности уровень плацентарного лактогена в крови беременных активного репродуктивного возраста существенно возрастал по сравнению с уровнем плацентарного лактогена в крови в I триместре гестации (табл. 1).

У пациенток позднего репродуктивного возраста также имело место возрастание уровня в крови плацентарного лактогена во II и III триместрах гестации по сравнению с показателями I триместра беременности, однако выраженное в меньшей степени, чем у пациенток активного репродуктивного возраста (табл. 2).

Плацентарный лактоген обладает рядом биологических эффектов, свойственных соматотропному гормону, регулирует метаболические процессы, направленные на мобилизацию энергетических ресурсов в системе мать—плацента—плод [3]. Выявленный нами факт недостаточной интенсификации синтеза плацентарного лактогена у пациенток позднего репродуктивного возраста по сравнению с пациентками активного репродуктивного возраста во II и III триместрах гестации является маркером недостаточности формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса.

Проведенное нами далее определение уровня свободного эстриола также позволило выявить определенные особенности в содержании данного гормона в крови первородящих женщин различных возрастных групп.

Как показали результаты исследований, в организме первородящих активного и позднего репродуктивного возрастов при неосложненном течении беременности имеет место прогрессирующее возрастание уровня эстриола в крови (табл. 1, 2). В I и II триместрах гестации достоверных различий уровня эстриола в крови пациенток сравниваемых групп не выявлено, тогда как в III триместре беременности уровень эстриола в крови первородящих позднего репродуктивного возраста возрастал, однако был несколько ниже данного показателя у пациенток активного репродуктивного возраста (табл. 2).

Выявленный нами факт менее выраженного нарастания синтеза эстриола у пациенток позднего репродуктивного возраста по сравнению с аналогичным показателем у первородящих активного репродуктивного возраста, по данным ряда авторов, является одним из признаков нарушения формирования плода, поскольку адекватный синтез эстрогенов фетоплацентарной системой возможен лишь при условии достаточного образования предшественников эстриола надпочечниками и печенью плода [4, 5].

Выводы

Сравнительная оценка интенсивности продукции гормонов фетоплацентарным комплексом в динамике гестации у первородящих позднего репродуктивного и активного репродуктивного возрастов позволила выявить следующие закономерности, имеющие важное диагностическое и прогностическое значение.

1. При физиологическом течении беременности в I триместре содержание гормонов фетоплацентарного ком-

плекса в крови пациенток обеих возрастных групп имеет идентичную динамику — возникает прогрессирующее возрастание содержания в крови прогестерона, плацентарного лактогена, эстриола.

2. Определенные различия в характере гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса у пациенток обеих возрастных групп обнаруживаются во II и III триместрах беременности, что проявляется менее интенсивным нарастанием содержания гормонов в крови пациенток позднего репродуктивного возраста по сравнению с первородящими активного репродуктивного возраста. Так, во II триместре беременности уровень прогестерона и плацентарного лактогена был снижен относительно уровня указанных гормонов у первородящих активного репродуктивного возраста в те же сроки гестации; в III триместре гестации содержание прогестерона, плацентарного лактогена, эстриола в крови пациенток позднего репродуктивного возраста было несколько ниже аналогичных показателей пациенток активного репродуктивного возраста.
3. Впервые выявленный нами факт менее интенсивной продукции прогестерона, плацентарного лактогена и эстриола, особенно в III триместре гестации, безусловно, является одним из проявлений недостаточности плацентации, трофики плода и риска развития осложнений в перинатальный период у пациенток позднего репродуктивного возраста. ■

Литература

1. Авагимова О. В., Крутова В. А. Пути восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндокринным генезом инфертильности // Трудный пациент. 2010. № 8. С. 7–12.
2. Панкрушина А. Н., Толстых К. Ю. Биохимические показатели гормонального статуса женского организма в разные сроки гестации // Вестн. Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2009. № 13. С. 72–79.
3. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. Протоколы. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с.
4. Боклаженко Е. В., Бодиевкова Г. М. Оценка эндокринной функции фетоплацентарного комплекса у женщин в период беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009. № 1 (65). С. 293–295.
5. Ерофеева Б. Б., Иозефсон С. А., Ерофеева Л. Г. Роль гормонов фетоплацентарного комплекса в диагностике угрожающих преждевременных родов // Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 1. С. 51–55.

Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием

Т. В. Клинышкова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Перфильева**

Н. Б. Фролова***, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

** ООО «Клиника доктора Шаталовой. Гинекологическая эндокринология и репродукция», Омск

*** НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Омск-Пассажирский», Омск

Резюме. Предложена дифференцированная тактика ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников, ассоциированными с бесплодием, позволяющая совершенствовать лечебно-диагностические подходы к ведению данного контингента больных.

Ключевые слова: эндометриоидная киста яичника, бесплодие, эмпирическая терапия, диеногест, лапароскопия, частота наступления беременности.

Abstract. Differentiated tactics of patients with endometriomas associated with infertility, which allows to improve the diagnostic and treatment approaches to the management of this group of patients.

Keywords: endometrioma, infertility, empirical therapy, dienogest, laparoscopy, pregnancy rate.

Проблема совершенствования диагностики и оптимизации лечения женщин с гормонально-ассоциированными заболеваниями репродуктивной системы является весьма актуальной, особенно при планировании деторождения [1–4]. К числу последних относится генитальный эндометриоз, который имеет тенденцию к росту, особенно среди женщин, не реализовавших репродуктивную функцию, в том числе по причине бесплодия [5–7]. По данным Росстата, заболеваемость эндометриозом выросла с 376 до 435 на 100 тыс. женщин с 2009 по 2013 гг.

Эффективность использования различных методов лечения эндометриоза, ассоциированного с бесплодием, в аспекте восстановления репродуктивной функции активно обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Частота наступления беременности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии имеет широкий диапазон (от 8,9% до 74%) [7, 8], при распространенной форме генитального эндометриоза — эндометриозе яичников — она составляет 20–53%, вклю-

чая применение методов вспомогательных репродуктивных технологий [1, 9, 10]. Несмотря на многочисленные исследования, отсутствуют убедительные доказательства преимуществ ведущего хирургического метода лечения эндометриоза яичников в преодолении бесплодия, отсутствует единое мнение по вопросам гормонотерапии [4, 11, 12]. Учитывая высокую частоту редукции овариального резерва при хирургическом лечении эндометриом, намечается изменение тренда в пользу консервативного подхода к лечению [13, 14]. В соответствии с международным консенсусом по эндометриозу (2013), отечественными рекомендациями по ведению больных эндометриозом (2013) признается целесообразность в ряде случаев эмпирической терапии без лапароскопической верификации диагноза с целью сохранения овариального резерва, в то время как результаты оценки ее эффективности не получили широкого обсуждения в литературе [15–17].

Цель исследования — оценить эффективность эмпирической терапии и хирургического лечения с последующей гормонотерапией у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, ассоциированными с бесплодием, на основании изучения частоты наступления беременности.

Материалы и методы исследования

В проспективное сравнительное исследование включена 61 пациентка репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) на фоне бесплодия. Все пациентки в зависимости от дифференцированной лечебной тактики ведения были разделены на две группы: 1-я группа (n = 13) получала гормональное лечение диеногестом по стандартной схеме в течение 6 месяцев (эмпирическая терапия); 2-я группа (n = 48) — двухэтапное лечение (хирургическое лечение с последующей гормональной терапией в очередном цикле). В качестве эмпирической терапии был выбран пероральный прогестаген четвертого поколения — диеногест, обладающий высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, коротким периодом полувыведения (9–11 часов), высокой биодоступностью (90%), отсутствием негативных метаболических и сосудистых эффектов. Диеногест обладает антипролиферативным, антиангиогенным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, не уступая по эффективности агонистам гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ). Диеногест способствует апоптозу гранулезных клеток растущего фолликула и подавлению уровня гипотазарных гор-

¹ Контактная информация:
klin_tatyana@mail.ru

монов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), ведущих к ановуляции; при сохранении выраженного антипролиферативного эффекта умеренно подавляет продукцию эстрадиола, позволяя избежать развития симптомов эстрогенного дефицита и способствуя долгосрочной терапевтической стратегии [18]. Диеногест назначался в дозе 2 мг/сутки в непрерывном режиме в течение 6 месяцев.

Второй этап комбинированного лечения пациенток 2-й группы проводился в очередном менструальном цикле с использованием: 1) внутримышечных инъекций депо-формы аГн-РГ, которые вводились один раз в 28 дней с 2–4 дня цикла в течение 3 месяцев (поскольку длительный курс терапии может способствовать снижению овариального резерва), формируя гипоестрогенное состояние, сопровождающееся атрофическим изменением эндометриодных очагов [18]; 2) диеногеста в дозе 2 мг/сутки в непрерывном режиме в течение 6 месяцев; 3) комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в непрерывном режиме 6 месяцев, опосредованно (через блокаду гонадотропин-релизинг-гормонов) подавляющих циклическую секрецию гипофизарных гормонов ФСГ и ЛГ и приводящих к ановуляции, децидуализации стромы и атрофии очагов эндометриоза [18].

В зависимости от исходов восстановления фертильности после завершения терапии пациентки с эндометриозом яичников и бесплодием разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 28) — пациентки с наступившей беременностью, 2-я группа (n = 33) — пациентки с отсутствием беременности.

Критерии включения в исследование разработаны в соответствии с дифференцированной тактикой ведения. Критерии включения в 1-ю группу: репродуктивный возраст, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, первичная и рецидивирующая ЭКЯ менее 3 см, сниженный овариальный резерв (ФСГ более 8,08 мМЕ/мл, антимюллеровый гормон (АМГ) менее 1,0 нг/мл, ингибин В менее 45,0 пг/мл), нормальный овариальный резерв и отказ от оперативного лечения, персистенция кисты после 2-циклового терапии КОК. Критерии включения во 2-ю группу: репродуктивный возраст, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, первичная и рецидивирующая ЭКЯ более 3 см, нормальный овариальный резерв. Критерии исключения из исследова-

ния — отсутствие эндометриоза яичников, наличие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонельный, маточный, мужской), отказ пациентки от участия в исследовании.

Комплексное обследования включало результаты оценки клинических и анамнестических данных; ультразвукового исследования органов малого таза (на 5–7 день от начала менструации), выполненного в режимах 3D и 4D с использованием аппаратов «Voluson E-8» (США), «Hitachi-Aloka ProSound SSD-3500 SX» (Япония), относящихся к системе контактного сканирования, с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц; исследования базального уровня гипофизарных и яичниковых гормонов — ФСГ, АМГ, ингибин В — в сыворотке крови (на 3-й день менструального цикла) методом иммуноферментного анализа (ELISA) до хирургического лечения. Для определения уровня АМГ использовалась тест-система «АМН Gen II ELISA» (США); для определения уровня ингибина В — тест-система «Inhibin B Gen II ELISA» (США); уровня ФСГ — тест-система «ARCHITECT FSH» (Abbott Ireland Diagnostics Division, Ирландия). Полученные результаты сопоставлялись с референсными значениями гормонов для женщин репродуктивного возраста в фолликулярную фазу менструального цикла: АМГ — 1,00–10,60 нг/мл (независимо от возраста); ингибин В для женщин старше 18 лет — 45–255 пг/мл; ФСГ — 3,03–8,08 мМЕ/мл. Проводилось исследование концентрации онкомаркеров СА 125, тест-система «ARCHITECT CA 125» (Abbott Laboratories Diagnostics Division, США), полученные данные сопоставлялись с референсными значениями СА 125—0,0–35,0 Е/мл.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических особенностей эндометриоза яичников у инфертильных пациенток, средний возраст которых на момент исследования составил $30,53 \pm 0,59$ года ($M \pm SE$), свидетельствовал о доминировании первичного бесплодия (71,8%) независимо от распространенности эндометриоза ($p = 0,05$). Общая длительность бесплодия у пациенток с ЭКЯ колебалась от 1 до 13 лет,

средний стаж составил 2,0 (1,0; 5,0) года (P50 (P25; P75)). По результатам корреляционного анализа установлены корреляционные связи между бесплодием и распространенностью эндометриоза яичников ($r_s = -0,52$; $p = 0,000$), наличием эндометриомы и длительностью бесплодия ($r_s = +0,15$; $p = 0,041$).

У 24,6% (15/61) пациенток в прошлом выполнено хирургическое лечение в объеме цистэктомии по поводу ЭКЯ. Рецидивирующая форма эндометриоза яичников встречалась в 2,5 раза чаще у пациенток 1-й группы (6/46,2%) в сравнении со 2-й группой (9/18,8%) ($\chi^2 = 4,14$; $p = 0,042$). В зависимости от распространенности эндометриоза яичников и размера ЭКЯ частота рецидивирования эндометриоза не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$). Длительность периода между оперативным лечением в анамнезе и рецидивом ЭКЯ на этапе включения в исследование колебалась от 1 года до 18 лет. В соответствии с этим средняя длительность эндометриоза яичников составила 2,5 (1,0; 6,0) года (P50 (P25; P75)), не имея различий в зависимости от распространенности эндометриоза и размера кисты ($p > 0,05$).

По результатам эхографического исследования органов малого таза у неоперированных инфертильных пациенток диагностированы эндометриомы размером от 10 до 120 мм преимущественно с односторонней локализацией (80,3%) и одинаковой частотой эндометриом размерами менее 3 см и более 3 см. Средний диаметр кист у пациенток 1-й группы составил 20,0 (17,0; 28,5) мм (P50 (P25; P75)), 2-й группы — 50,0 (40,0; 70,0) мм.

Учитывая наличие опухолевидного образования в яичниках пациенток группы исследования, проводилось исследование концентрации онкомаркера СА 125, который является наиболее доступным в настоящее время среди метаболических опухолевых маркеров для диагностики опухолей женских половых органов, хотя отсутствует его корреляция со степенью распространенности генитального эндометриоза, а также его концентрация в сыворотке крови может повышаться при рецидивирующей форме эндометриоза, при наличии воспалительных заболеваний органов малого таза без признаков онкологической патологии [18]. Медиана и интерквартильный размах уровня СА 125 у пациенток в 1-й и 2-й группах составили 30,50 (25,50; 34,25) Е/мл и 29,50 (16,73; 37,93) Е/мл соответственно и были

сопоставимы с референсным значением уровня СА 125 (0,0–35,0 Е/мл).

Поскольку при выполнении цистэктомии (по данным литературы) отмечается высокая частота редукции овариального резерва, некоторые исследователи полагают, что не все женщины с эндометриоз-ассоциированным бесплодием должны быть подвержены хирургическому лечению [14, 19–21].

В нашем исследовании дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с бесплодием определялась размером ЭКЯ, наличием рецидивирующей формы эндометриоза, исходным уровнем гормонов ФСГ, ингибина В и АМГ (рис. 1).

Удельный вес эмпирической терапии у пациенток с односторонними ЭКЯ составил 22,4% (11/49), с двусторонними — 16,7% (2/12) ($\chi^2 = 0,19$; $p = 0,661$). Среди пациенток с ЭКЯ менее 3 см удельный вес больных, проводивших эмпирическую терапию (11/30), не имел статистически значимых различий в сравнении с комбинированным двухэтапным лечением (19/30) ($\chi^2 = 0,43$; $p = 0,510$).

Эффективность лечения в группах оценивалась по частоте наступления беременности в течение 6 месяцев после завершения эмпирической терапии (интервал был продиктован необходимостью более активной тактики ведения с учетом снижения овариального резерва и возраста женщин), в течение 12 месяцев после окончания комбинированного лечения. Выполнен многосторонний анализ частоты наступления беременности (ЧНБ) у инфертильных пациенток с ЭКЯ в зависимости от дифференцированной тактики ведения данного контингента больных, распространенности эндометриоза, размера ЭКЯ, а также от исходов лечения.

Кумулятивная ЧНБ в течение 6 месяцев после консервативного лечения составила 46,2% (6/13) случаев (рис. 2): спонтанная беременность наступила у 4 пациенток и 2 пациенток, сохраняющих инфертильность в течение 6 месяцев после консервативного лечения, диагностирована беременность после проведения одного цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Двухэтапное лечение (хирургическое лечение с последующей гормональной терапией) проводилось пациенткам 2-й группы. Хирургическое лечение с гистологической верификацией диагноза выполнено в объеме односторонней и двусторонней цистэктомии, деструкции поверхностных очагов эндометри-



Рис. 1. Алгоритм дифференцированного ведения инфертильных пациенток с эндометриоидными кистами яичниками

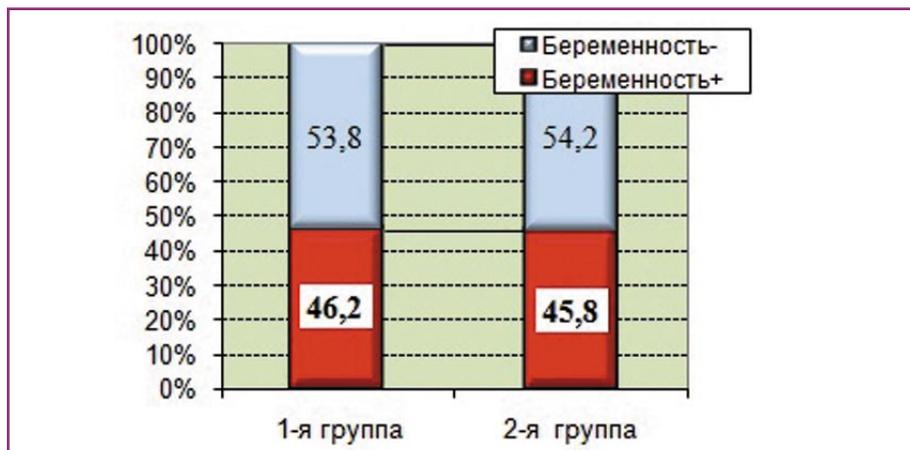


Рис. 2. Удельный вес частоты наступления беременности у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от дифференцированной тактики ведения пациенток

за на контрлатеральном яичнике и очагов эндометриоза на тазовой брюшине. В соответствии с рекомендациями ведения больных с бесплодием оценивалось состояние полости матки и эндометрия при проведении гистероскопии с биопсией эндометрия, для уточнения проходимости маточных труб выполнялась хромогидротубация.

Послеоперационная гормональная терапия, в соответствии с позицией международного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society, WES, 2013), целесообразна для профилактики рецидивов эндометриоза, не имея преимуществ в лечении бесплодия.

Кумулятивная ЧНБ у прооперированных пациенток через 12 месяцев после комбинированного лечения составила 45,8% (22/48) случаев (рис. 2): спонтан-

ная беременность наступила у 14 пациенток и у 8 из 21 пациентки, направленных на проведение ЭКО, что не имело различий с 1-й группой ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,549$).

Полученные результаты, относительно частоты наступления беременности в зависимости от тактики ведения, согласуются с данными некоторых исследователей, согласно которым кумулятивная ЧНБ (включая вспомогательные репродуктивные технологии) в течение 1 года после оперативного лечения ЭКЯ и у больных с эндометриозами до 2 см без оперативных вмешательств на яичниках в анамнезе составила 58,5% и 40% соответственно [22].

В работах некоторых исследователей восстановление фертильности при эндометриозе яичников зависит от тяжести

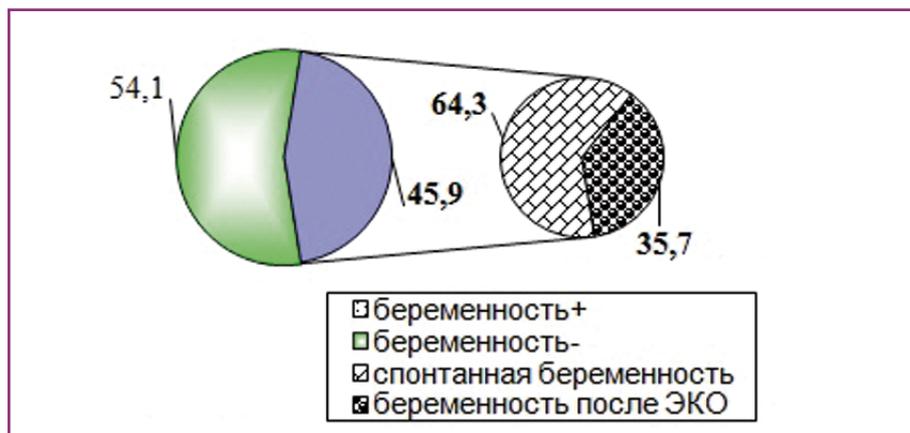


Рис. 3. Удельный вес кумулятивной частоты наступления беременности у пациенток 1-й и 2-й групп

Характеристика восстановления репродуктивной функции у инфертильных пациенток с эндометриозом яичников

Таблица

Показатель	1-я группа, беременность «+» (n = 28)	2-я группа, беременность «-» (n = 33)	Критерий χ^2	p
Возраст женщин более 30 лет	7	23	12,11	0,0005
Длительность бесплодия более 2 лет	10	13	0,09	0,768
Длительность бесплодия более 5 лет	7	11	0,51	0,477
Рецидивирующая форма эндометриоза яичников	3	12	5,37	0,0204
Сниженный овариальный резерв*	6	10	0,62	0,432
Односторонние эндометриомы	23	25	0,37	0,544
Двусторонние эндометриомы	5	8		
Эндометриомы размером менее 3 см	14	16	0,01	0,906
Эндометриомы размером более 3 см	14	17		

Примечание. *ФСГ более 8,08 мМЕ/мл, ингибин В менее 45 пг/мл, АМГ менее 1нг/мл.

эндометриоза [1], согласно данным других исследований такая зависимость не прослеживается [23, 24]. По результатам наших данных, в зависимости от распространенности эндометриоза кумулятивная ЧНБ не имела существенных различий: среди пациенток с односторонними эндометриомами (n = 49) она составила 23/46,9% случаев, у пациенток с двусторонними ЭКЯ (n = 12) — 5/41,7% случаев ($\chi^2 = 0,30$; p = 0,585). Не исключено, что отсутствие различий объясняется доминированием числа больших с односторонними эндометриомами.

В зависимости от размеров односторонней ЭКЯ кумулятивная ЧНБ у пациенток с эндометриомами менее 3 см (n = 30) в сравнении с эндометриомами более 3 см (n = 19) не имела различий, составив 14/46,7% и 9/47,4% случаев соответственно ($\chi^2 = 0,00$; p = 0,962). ЧНБ среди пациенток с эндометриомами менее 3 см после завершения эмпирической терапии уступала эффек-

тивности комбинированного лечения, составив 6/14 и 8/14 случаев соответственно ($\chi^2 = 1,29$; p = 0,256). Не исключено влияние сниженного овариального резерва и преобладания рецидивирующей формы ЭКЯ на показатель ЧНБ при назначении эмпирической терапии (p < 0,05). Сравнительный анализ ЧНБ у прооперированных пациенток в зависимости от размера эндометриомы (19/30 пациенток с ЭКЯ менее 3 см и 19 пациенток с ЭКЯ более 3 см) не имел статистически значимых различий: 42% (8/19) и 47,4% (9/19) соответственно ($\chi^2 = 0,11$; p = 0,744). Отсутствие различий по ЧНБ в зависимости от размеров эндометриомы вытекает из ранее опубликованных нами данных [25]. Было доказано, что биохимические параметры овариального резерва (ФСГ, АМГ, ингибин В, активин А) инфертильных больных с первичными односторонними эндометриомами яичников, обследованных до хирургического лечения, не имеют статистически значимых раз-

личий в зависимости от размера эндометриомы в сравнении со здоровыми женщинами.

Применяемые на современном этапе методы лечения эндометриоза яичников позволяют осуществить репродуктивную функцию в 20–58,5% случаев [6, 7, 10]. По результатам нашего исследования у пациенток с ЭКЯ и бесплодием (1-я и 2-я группы), 80,3% (49/61) из которых имели односторонний процесс, кумулятивная ЧНБ составила 45,9% (28/61) случаев: спонтанная беременность — 64,3%/18 случаев, ЧНБ после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — 35,7%/10 случаев (рис. 3).

В зависимости от исходов восстановления фертильности после завершения терапии проведен анализ факторов (возраст, наличие рецидивирующей формы эндометриоза яичников, длительность бесплодия, уровень биохимических маркеров овариального резерва, размер ЭКЯ и распространенность эндометриоза), сопровождающих течение эндометриоза яичников, у пациенток с отсутствием беременности (табл.).

При отсутствии беременности у пациенток с эндометриозом яичников после лечения установлено преобладание женщин в возрасте старше 30 лет (в 2,8 раза), с рецидивирующей формой эндометриоза яичников (в 3,4 раза) (p < 0,05), в меньшей мере — при снижении овариального резерва (в 1,4 раза) и длительностью бесплодия более 5 лет (в 1,3 раза) (p > 0,05) в сравнении с пациентками с благоприятным исходом лечения. При сравнительном анализе исходов лечения в зависимости от распространенности эндометриоза отмечалось доминирование односторонних ЭКЯ в 1-й и 2-й группах: 82,1% и 75,6% случаев соответственно ($\chi^2 = 0,37$; p = 0,544). В зависимости от размера ЭКЯ у пациенток 1-й и 2-й групп исследования удельный вес эндометриомы размером менее 3 см составил 50% случаев и 48,5% случаев соответственно ($\chi^2 = 0,01$; p = 0,906).

В нашем исследовании проведена оценка отдаленных результатов лечения прооперированных пациенток (2-я группа) в отношении выявления рецидива эндометриоза после завершения терапии. По данным литературы, частота рецидивирования эндометриоидных кист яичников в течение 1–5 лет после хирургического лечения варьирует от 8% до 30% [26–29]. Частота возникновения рецидива у пациенток данной группы составила 6/12,5% случаев в течение 15 месяцев после завершения двухэтапной комбинированной терапии.

Полученные результаты согласуются с данными ряда исследователей, в которых частота рецидива ЭКЯ колебалась от 11,5% до 12,7% в течение 12–18 месяцев наблюдения [28–30].

В некоторых исследованиях возникновение рецидива наблюдалось с одинаковой частотой как на ранее оперированном яичнике по поводу первичного эндометриоза, так и на интактном яичнике [23] и может зависеть от размера (увеличения) эндометриомы [30]. По нашим данным не установлено зависимости частоты возникновения рецидива от распространенности эндометриоза, размера эндометриомы, а также вовлечения в процесс интактного или ранее оперированного яичника по поводу первичного эндометриоза ($p > 0,05$), что требует дальнейшего наблюдения.

Выводы

1. У пациенток с бесплодием, имеющим эндометриоидные кисты яичников размерами до 3 см, вариантом лечения является эмпирическая терапия с учетом рецидивирования эндометриоза и/или снижения маркеров овариального резерва с целью профилактики его редукции.
2. Эффективность восстановления фертильности у пациенток с эндометриозом яичников после завершения эмпирической терапии диеногестом не уступает двухэтапной схеме лечения, частота наступления беременности составила 46,2% и 45,8% случаев соответственно.
3. Эффективность восстановления репродуктивной функции у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием зависит от возраста женщин и наличия рецидивирующей формы эндометриоза яичников ($p < 0,05$). ■

Литература

1. Краснопольская К. В., Попов А. А., Киракосян К. Э., Михайлова Ю. М. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом // Акушерство и гинекология. 2012. № 8 (1). С. 46–50.
2. Синчихин С. П., Мамиев О. Б., Степанян Л. В. Консервативная монотерапия пациенток с миомой матки // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 79–83.
3. Клинышкова Т. В., Фролова Н. Б., Мозговой С. И. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного статуса эндометрия при эндометриальных полипах // Акушерство и гинекология. 2011. № 3. С. 37–41.
4. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // Hum Reprod. 2005. Vol. 20. P. 2698–2704.
5. Кулаков В. И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 616 с.
6. Гаспаров А. С., Дубинская Е. Д. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения. М.: МИА. 2013. 128 с.
7. Gandhi A. R., Carvalho L. F., Nutter B., Falcone T. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patient with endometriosis // J Minim Invasive Gynecol. 2014. Vol. 21. № 1. P. 101–108.
8. Dechanet C., Rihaoui S., Reyffmann L. et al. Endometriosis and fertility: Results after surgery and Assisted Reproductive Technology (ART) // Gynecol Obstet Fertil. 2011. Vol. 39. № 1. P. 3–7.
9. Горский С. Л. Реализация репродуктивной функции при синдроме поликистозных яичников и перитонеальном эндометриозе с использованием оперативной лапароскопии и экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 40 с.
10. Hou Z., Mao Y. D., Liu G. Y. Study on the factors associated with clinical pregnancy rate of in-vitro fertilization in endometriosis related infertility // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013. Vol. 48. № 1. P. 6–10.
11. Littman E., Giudice L., Lathi R. et al. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles // Fertil. Steril. 2005. Vol. 84. P. 1574–1578.
12. Koch J., Rowan K., Rombauts L. et al. Endometriosis and Infertility — a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence) // Aust. N Z J Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 52. № 6. P. 513–522.
13. Ruiz-Flores F. J., Garcia-Velasco J. A. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? // Curr Opin Obstet Gynecol. 2012. Vol. 24. № 3. P. 136–140.
14. Psaroudakis D., Hirsch M., Davis C. Review of the management of ovarian endometriosis: paradigm shift towards conservative approaches // Curr Opin Obstet Gynecol. 2014. Vol. 26. № 4. P. 266–274.
15. Андреева Е. Н., Яроцкая Е. Л., Адамян Л. В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования // Проблемы репродукции. 2011. № 2. С. 50–62.
16. Сухих Г. Т., Адамян Л. В. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний // Материалы XXVI Международного конгресса с курсом эндоскопии. М., 2013. С. 3–9.
17. Гаспаров А. С., Дубинская Е. Д., Тутов Д. С., Лантева Н. В. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. 2014. № 4. С. 11–16.
18. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2013. 86 с.
19. Almog B., Sheizaf B., Shalom-Paz E. et al. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization // Fertil Steril. 2010. Vol. 94. P. 2340–2342.
20. Garcia-Velasco J. A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch // Hum Reprod. 2009. Vol. 24. № 3. P. 496–501.
21. Benadlia L., Pasin R., Somigliana E. et al. Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation // Hum Reprod. 2011. Vol. 26. P. 1356–1361.
22. Гаспаров А. С., Дубинская Е. Д., Дмитриева Н. В., Яковенко С. А. Отдаленные результаты лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» М.: Изд-во журнала Status Praesens. 2013. 248 с.
23. Lee H. J., Lee J. E., Ku S. Y. et al. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis // Clin Exp Reprod Med. 2013. Vol. 40. № 1. P. 29–32.
24. De Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9742. P. 730–738.
25. Клинышкова Т. В., Перфильева О. Н., Гордиенко Н. Г., Тодоренко В. Н. Влияние размера эндометриомы яичника на состояние овариального резерва пациенток с бесплодием // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15. № 1. С. 47–51.
26. Busacca M., Chiaffarino F., Candiani M. et al. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. № 2. P. 426–432.
27. Kim M. L., Kim J. M., Seong S. J. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after second-line, conservative, laparoscopic cyst enucleation // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 210. № 3. P. 216.
28. Yuan M., Wang W. W., Li Y. et al. Risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after surgical excision // J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2014. Vol. 34. № 2. P. 213–219.
29. Yang X. H., Ji F., AiLi A. et al. Effect of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy, and outcome recurrence // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 41. № 3. P. 272–275.
30. Moini A., Arabipour A., Ashrafinia N. Risk factors for recurrence rate of ovarian endometriomas following a laparoscopic cystectomy // Minerva. Med. 2014. Vol. 105. № 4. P. 295–301.

Кардиопротекция в работе врача общей практики: важно или некогда?

А. М. Шилов, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

А. А. Газданова

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

Резюме. Рассмотрено применение кардиопротекторов, являющихся вспомогательными (адьювантными) лекарственными препаратами, которые можно использовать как в острых urgentных ситуациях, так и в длительной плановой терапии коморбидных больных.

Ключевые слова: профилактика, кардиопротекция, миокардиальная цитопротекция, кардиопротективные препараты.

Abstract. Application of cardioprotectors which are additional (adjuvant) preparations which can be used both in acute urgent situations, and in long-term planned therapy of comorbid patients, was considered.

Keywords: prevention, cardioprotection, myocardial cytoprotection, cardioprotective preparations.

Медикаментозные средства, обладающие кардиопротективным эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. В связи с этим все препараты, обладающие кардиопротективными свойствами, можно разделить на кардиопротекторы прямого действия, которые уменьшают воздействие экзо- и эндогенных факторов на кардиомиоциты и кардиопротекторы непрямого действия, опосредованно уменьшающие нагрузку на сердечную мышцу.

К миокардиальным цитопротекторам (кардиопротекторам) прямого действия относятся препараты, влияющие на энергетические процессы в клетке (триметазидин, мельдоний, АТФ); анаболические средства (нандролон, калия оротат, инозин, метандиенон); противоритмические средства (амиодарон, аймалин, дизопирамид, лидокаин, пропафенон); средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде (органические нитраты, молсидомин); α - и β -адреноблокаторы (метопролол, карведилол, бисопролол), селективные блокаторы

медленных кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, фелодипин); антиоксиданты (токоферол, эмоксипин, витамин С); электроноакцепторы (цитохром С, рибофлавин); ингибиторы Na-H-каналов (амилорид); средства, открывающие АТФ-зависимые К-каналы (никорандил).

Кардиопротективный эффект антиаритмиков обусловлен, прежде всего, их антиангинальным, коронарорасширяющим и антиадренергическим действием, приводящим к уменьшению потребности миокарда в кислороде. При этом антиадренергические свойства, например, амиодарона в отличие от β -блокаторов связаны не только с блокадой, но и с уменьшением количества рецепторов на поверхности кардиомиоцитов. Кроме того, основной эффект данного класса лекарственных препаратов, заключающийся в снижении практически на треть случаев аритмической смерти, является свидетельством как косвенной опосредованной кардиопротекции, так и прямого влияния на калиевые и натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов.

Все бета-адреноблокаторы (БАБ) посредством отрицательного ино-, хроно-, батмо- и дромотропного эффектов обладают антиишемическими свойствами, что в условиях гипоксии может быть расценено

в качестве кардиопротекции. Однако истинной миокардиальной цитопротекцией обладают далеко не все представители данного класса сосудистых препаратов, а лишь липофильные β -адреноблокаторы. Благодаря липофильности метопролола сулцината, бисопролола, карведилола они способны проникать через клеточные мембраны и обеспечивать цитопротекцию в отношении кардиомиоцитов. С другой стороны, липофильность обеспечивает проникновение этих препаратов через гематоэнцефалический барьер, приводя к блокаде центральных β -адренорецепторов и повышая тонус *pervus vagus*, что имеет важное значение в механизме антифибрилляторного действия. Превентивное кардиопротективное действие, в частности снижение внезапной смерти в отдаленном постинфарктном периоде, в значительной мере обусловлено именно этим эффектом БАБ. Кроме того, в литературе имеются сведения о благоприятном влиянии БАБ на ранние стадии развития атеросклероза [1].

Кардиопротективный эффект блокаторов кальциевых каналов (БКК) (антагонистов кальция) заключается в препятствии входу кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки и уменьшении потребности миокарда в кислороде из-за снижения

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

его сократимости. Кроме того, антагонисты кальция уменьшают постнагрузку на сердце вследствие дилатации периферических артерий, уменьшения артериального давления (АД). Расширяя коронарные сосуды и способствуя замедлению прогрессирования атеросклероза, данный класс лекарственных препаратов является предпочтительным при подтвержденном спазме венечных артерий с позиции вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Важным аспектом кардиопротективного действия БКК является снижение жесткости сосудистой стенки, улучшение эндотелийзависимой вазодилатации за счет увеличения продукции оксида азота, торможение окислительного стресса и ослабление коронарвазokonстрикторного действия эндотелина-1 [3].

Снижение повышенного АД является наиболее важным кардиопротективным механизмом основных классов антигипертензивных препаратов. Однако результаты многочисленных исследований ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) позволяют смело утверждать о существовании кардиопротекции, независимой от снижения АД. К миокардиальным цитопротективным эффектам иАПФ относят обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и миокардиофиброза, замедление дилатации левого желудочка и ремоделирования сердца, предотвращение развития толерантности к нитратам, выработку эндотелием оксида азота, а также уменьшение ишемии при остром коронарном синдроме, реперфузионном повреждении миокарда, в условиях «оглушенного миокарда» и при кардиоплегии [4].

Метаанализ 23 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в себя более 87 тысяч пациентов, показал, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на 33% снижает общий риск развития фибрилляции предсердий. Данный факт может быть объяснен свойством блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) уменьшать активность таких мощных проаритмогенных веществ, как ренин, ангиотензин II и альдостерон, повышенные

концентрации которых у «сосудистых» больных тесно коррелируют с высокой вероятностью рецидивирования пароксизмов мерцательной аритмии, мощным триггером для возникновения которых является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и системное воспаление. Кроме того, под влиянием БРА снижается концентрация специфических пептидов, которые стимулируют образование коллагена в левом желудочке, а, следовательно, сартаны обладают способностью тормозить фибротические процессы в миокарде, что выражается в снижении эхоплотности последнего.

БРА (сартаны), являясь хорошими антиоксидантами, селективно блокируя рецепторы первого типа и частично возбуждая рецепторы клеточных мембран, в т. ч. ангиотензиновые рецепторы второго типа кардиомиоцитов, нормализуют апоптоз и приводят к усилению синтеза оксида азота. Кардиопротекция, обусловленная эффектами сартанов, связана также с подавлением пролиферации гладких миоцитов сосудов. Блокада ангиотензиновых рецепторов первого типа нарушает стимулирующее влияние ангиотензина II на пролиферацию гладкомышечных клеток, что может использоваться в качестве потенциального подхода к профилактике и снижению риска развития ИБС. Большинство БРА обладает урикозурической активностью — способностью понижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, увеличивая ее экскрецию почками. Согласно нашим данным гиперурикемия наблюдается у 25–50% «сосудистых» больных и является самостоятельным фактором риска прогрессирования артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушения толерантности к глюкозе и дислипидемии. И, наконец, стимуляция ангиотензиновых рецепторов первого типа ангиотензином II неминуемо, посредством активации НАДФ-оксидазы, приводит к оксидативному стрессу во всех органах, тканях и клетках сердечно-сосудистой системы. Именно БРА, блокируя эти рецепторы, уменьшают оксидативный стресс, способствуя нормализации клеточного и тканевого метаболизма [5].

Препаратами, опосредованно влияющими на функцию сердечной мышцы, также являются средства, влияющие на реологические свойства крови (ацетилсалициловая кислота (Аспирин), клопидогрел, тикагрелор, гепарины, фениндион), а также вещества, влияющие на липидный обмен (статины, фибраты, эссенциальные фосфолипиды).

Лекарственные препараты, влияющие на первичный (сосудистотромбоцитарный) и вторичный (коагуляционный) гемостаз, уменьшая риск тромбообразования, также являются опосредованными кардиопротекторами. Ацетилсалициловая кислота замедляет производство в тромбоцитах простагландинов и тромбоксана А₂, что обуславливает ее антитромботическое и кардиопротективное действие, убедительно доказанное впоследствии во многих крупных исследованиях и метаанализах. Различные антикоагулянты, воздействуя на разные звенья каскада тромбообразования, уменьшают риск тромботических событий и улучшают реологические свойства крови, тем самым играя одну из ведущих ролей во вторичной вазо- и кардиопротекции [6].

За последние годы проведено большое количество исследований, показавших наличие у статинов ряда кардиопротективных эффектов. Доказано, что под влиянием статинов происходит снижение синтеза ангиотензина II и уменьшение активности эндотелина-1, что приводит к восстановлению барьерной функции эндотелия и минимизации эндотелиальной дисфункции. На фоне лечения статинами отмечается уменьшение гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, наблюдается уменьшение частоты рецидивирования фибрилляции желудочков, желудочковых тахикардий и пароксизмов мерцательной аритмии [7]. Статины обладают свойством улучшать сократительную способность миокарда, улучшая его перфузию и снижая внутриклеточную концентрацию ионов кальция [8]. Одним из самых распространенных плейотропных эффектов статинов является их способность уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, а также снижать уровни супероксидазы и малонового диальдегида, кото-

рые являются основными маркерами оксидативного стресса у «сосудистых» больных [9].

Таким образом, проанализировав прямые и косвенные кардиопротективные свойства основных классов фармакологических средств, используемых в терапии социально значимых заболеваний, можно сделать вывод об отсутствии у них специфического влияния на метаболические процессы, происходящие в кардиомиоците в целом и в митохондриях в частности. В основе современной концепции кардиопротективной метаболической терапии должны лежать достаточно агрессивное воздействие на свободные жирные кислоты (СЖК), своевременная профилактика их повреждающих воздействий и нормализация обменных процессов в сердечной мышце. При столь широком выборе медикаментозных средств для кардиопротективной терапии целенаправленным метаболическим эффектом, нацеленным именно на устранение митохондриальной дисфункции, утилизацию миокардом СЖК и восстановление гликолитического расщепления углеводов, обладают лишь некоторые из них — препараты, блокирующие парциальное окисление СЖК, так называемые р-FOX-ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors).

Среди представителей этого нового класса лекарственных средств выделяют препараты первого (карнитин, триметазидин, ранолазин) и второго поколений (этомоксир, мельдоний).

Механизм действия карнитина связан с усилением метаболизма глюкозы, ограничением токсического влияния недоокисленных СЖК, длинноцепочечных ацетил-КоА и ацетилкарнитина на кардиомиоциты, а также с интенсификацией кровотока в венечных сосудах [10]. Комбинированный метаболический препарат, содержащий в себе L-карнитин и пропионат в условиях клеточной и тканевой гипоксии, вызванной ишемией миокарда, помогает осуществлению энергетических процессов цикла Кребса за счет легко метаболизируемого пропионата, который быстро трансформируется в сукцинат, не требуя дополнительного энергообеспечения [11]. Другим производным пиперазина, обладаю-

щим самой большой доказательной базой среди всех р-FOX-ингибиторов первого поколения, является триметазидин. Широкомасштабные многоцентровые клинические исследования TRIMPOL II [12] и TRIUMPH [13] продемонстрировали его влияние на угнетение β -окисления СЖК внутри митохондрий, что способствовало частичному переключению биоэнергетических процессов биосинтеза АТФ с окисления жирных кислот обратно на окисление глюкозы, тем самым рационализируя путь обеспечения энергией кардиомиоцитов при дефиците кислорода [14].

Ранолазин является ингибитором натриевых каналов, приводит к снижению концентрации внутриклеточного натрия, профилаксируя механическую дисфункцию миокарда. Кроме того, препарат оказывает метаболическое влияние на миокард через стимулирование окисления глюкозы и частичное ингибирование окисления СЖК [15]. В рандомизированных исследованиях MARISA [16] и CARISA [17], которые включали большое число больных со стабильной стенокардией, были подтверждены антиангинальные и антиишемические эффекты ранолазина, при отсутствии негативного влияния препарата на выживаемость пациентов на протяжении года [18]. Также в исследовании MERLIN ранолазин продемонстрировал антиаритмическую активность в отношении желудочковой тахикардии, суправентрикулярной тахикардии, пароксизмов фибрилляции предсердий [19].

р-FOX-ингибитор второго поколения этомоксир имеет очень ограниченные экспериментальные свидетельства своего ингибирующего влияния на потребление кислорода в условиях ишемии миокарда, посредством воздействия на карнитино-пальмитиновый ферментный комплекс [20]. Клинические проявления эффективности этомоксира по данным небольших исследований заключаются в улучшении функциональной активности левого желудочка и уменьшении его ремоделирования [21].

Следующим широко изученным кардиопротективным препаратом, считающимся в настоящее время универсальным (ИБС, ХСН, АГ, СД,

дислипидемии, хирургическая практика и т. д.) корректором метаболизма, является другой р-FOX-ингибитор второго поколения — мельдоний, механизм действия которого принципиально отличается от всех вышеописанных способов воздействия на обменные процессы в миокарде. Мельдоний регулирует интенсивность β -окисления СЖК вне митохондрии, посредством влияния на их транспорт. Невозможность поступления внутрь митохондрий длинноцепочечных СЖК при продолжающемся проникновении в митохондрии и окислении там короткоцепочечных СЖК, с одной стороны, способствует поддержанию энергетических процессов, использующих в качестве субстрата СЖК, а с другой стороны — защищает кардиомиоциты от пагубного воздействия продуктов распада недоокисленных жирных кислот [22].

Исследования MILSS [23], MILSS I [24], MILSS II [25] показали мощные лечебные антиишемические и антиаритмические эффекты мельдония у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда (в т. ч. при остром коронарном синдроме (ОКС) [26]), артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, а также у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Таким образом, из всего перечня препаратов, способных оказать положительный метаболический эффект на кардиомиоциты, непрекращаемые доказательства эффективности имеют триметазидин и мельдоний. Эффективность применения триметазидина и мельдония в отношении, в том числе, перекисного окисления липидов, липидного состава крови, маркеров воспаления достаточно широко подтверждена рядом клинических исследований. Полученные исследователями данные показывают сопоставимое достоверное снижение в крови продуктов перекисного окисления липидов и СЖК [27]. Однако триметазидин не мешает накоплению активированных ЖК в митохондриях, что в условиях активации свободно-радикальных процессов при ишемии может стать причиной образования дополнительных ток-

сических пероксидов [28]. Основные биохимические различия триметазидина и мельдония закономерно отражаются на выборе практического врача в конкретной клинической ситуации. Как было сказано выше, все парциальные ингибиторы окисления свободных жирных кислот частично ограничивают скорость их окисления, но делают это по-разному. р-FOX ингибиторы 1-го поколения (триметазидин) тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а р-FOX ингибиторы 2-го поколения (мельдоний) ограничивает транспорт СЖК через мембраны кардиомиоцитов.

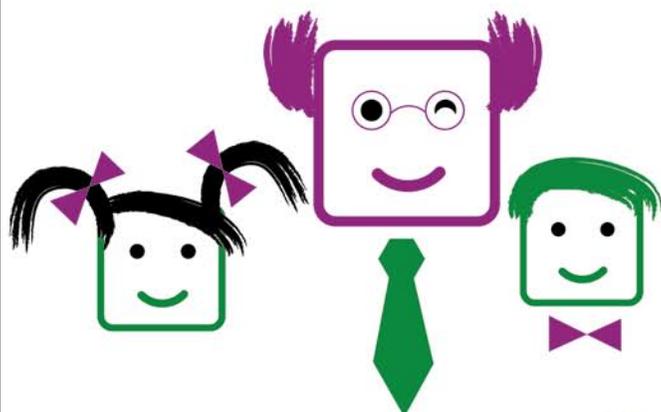
Таким образом, задумываясь о необходимости миокардиальной цитопротекции и коррекции митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов, практикующий врач должен помнить, что в его арсенале есть перечень кардиопротекторов, являющихся вспомогательными (адьювантными) лекарственными препаратами, которые можно использовать как в острых ургентных ситуациях, так и в длительной плановой терапии коморбидных больных. ■

Литература

1. Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J., Schmidt C., Olofsson S.-O., Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study // *Stroke*. 2002; 33: 572–577.
2. Tatti P., Pahor M., Byington R. P., Guarisco R. et al. Outcome result of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial in patient with Hypertension and NIDDM // *Diabetes Care*. 1998, 21 (4): 597–603.
3. Rossoni G., Bernareggi M., De Gennaro Colonna V. et al. Lercanidipine protects the heart from low-flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1 // *J. Cardiovascul. Pharmacol.* 1997; 29 (suppl. 1): S41–S47.
4. Сидоренко Б. А., Савченко М. В., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни // *Кардиология*. 2000. № 2. С. 74–82.
5. Nickenig G., Harrison D. G. The AT (1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis // *Circulation*. 2002; 105: 393–396.
6. Butchart E. G., Bodnar E. Trombosis, embolism and bliding // London. ICR Publisher. 1992; 123–172.
7. Marian A. J. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet*. 2000, v. 355, p. 58–60.
8. Bastiaanse E. M., Atsma D. E., Kuijpers M. M. Simvastatin-sodium delays cell death of anoxic cardiomyocytes by inhibition of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger // *FEBS Lett.* 1994; 343 (2): 151–154.
9. Sparrow C. P., Burton C. A., Hernandez M. et al. Simvastatin has anti-inflammatory end antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering // *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2001. Vol. 21. P. 115–121.
10. Lango R., Smolenski R. T., Narkiewicz M. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass // *Cardiovasc. Res*. 2001. Vol. 51, № 1. P. 21–29.
11. Siliprandi N., Di Lisa F., Menabo R. Propionyl-L-carnitine: biochemical significance and possible role in cardiac metabolism // *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1991. Vol. 5 (Suppl. 1). P. 17–24.
12. Szedw H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) TRIMetazidine in POLand // *Eur. Heart J*. 2001. Vol. 22. P. 2267–2274.
13. Makolkina V., Osadchiy K. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. TRIUMPH Study // *Clin. Drug Invest*. 2004. Vol. 24, № 12. P. 731–738.
14. Шулов А. М. Место препаратов с метаболической направленностью в лечении ишемических синдромов // *Фарматека*. 2013, № 13, с. 81–86.
15. Schofield R. S., Hill J. A. The use of ranolazine in cardiovascular disease // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2002. Vol. 11, № 1. P. 117–123.
16. Wolff A. A. The MARISA investigators and CV therapeutics. MARISA: Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2000. Vol. 35 (Suppl. A). P. 408.
17. Chaitman B. R., Pepine C. J., Parker J. O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2004. Vol. 291, № 3. P. 309–316.
18. Chaitman B. R., Skettino S. L., Parker J. O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2004. Vol. 43, № 8. P. 1375–1382.
19. Scirica B. M., Morrow D. A., Hod H. Effect of Ranolazine, an Antianginal Agent With Novel Electrophysiological Properties, on the Incidence of Arrhythmias in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome. Results From the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) Randomized Controlled Trial // *Circulation*. 2007; 116: 1647–1652.
20. Lopaschuk G. D., Wall S. R., Olley P. M. Etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid-induced ischemic injury independent of changes in long chainacylcarnitine // *Circ. Res*. 1988. Vol. 63, № 6. P. 1036–1043.
21. Turcani M., Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart // *Circulation*. 1997. Vol. 96, № 10. P. 3681–3686.
22. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol — induced mitochondrial dysfunction // *Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol*. 1999; 64: 157–160.
23. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // *Sem Cardiovasc Med*. 2010; 16 (3): 1–8.
24. Dzerve Vilnis, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47 (10): 544–551.
25. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // *Квітень*. 2010, № 7, 236.
26. Михин В. П., Чернятина М. А., Панченко Г. В., Харченко А. В., Цуканова Ю. А. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома // *Кардиология*, 2014, № 11, с. 11–19.
27. Гордеев И. Г., Бекчиу Е. А., Люсов В. А. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных со стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // *Российский кардиологический журнал*. 2005, № 3.
28. Калвиныш И. Я. Новые патогенетические факторы развития и подходы к лечению атеросклероза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013, № 5, с. 87–90.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Онкологическая настороженность в работе акушера-гинеколога	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	06.10–19.10	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	01.10–12.11	1,5 мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	15.10–26.11	1 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Физиотерапевты	19.10–16.11	1 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	19.10–30.11	1 мес
Лазерология в акушерстве и гинекологии	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	07.09–31.10	2 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	07.09–03.10	1 мес
Диагностика и лечение болезней органов пищеварения	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Гастроэнтерологи	01.10–26.11	2 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	01.09–09.10	1 мес
Клиническая микология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи, инфекционисты	07.09–25.12	3,5 мес
Терапия (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	07.09–30.10	1,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	01.10–28.10	1 мес
Актуальные вопросы дерматовенерологии. Лепра	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	05.10–17.10	0,5 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи	16.09–13.10	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	30.09–27.10	1 мес



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1800 руб.

Реклама


Полный
перечень
ЗДЕСЬ
[www.lvrach.ru
/special
/book](http://www.lvrach.ru/special/book)

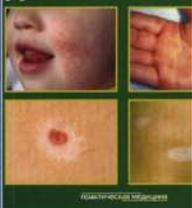
СИМПТОМЫ
И
СИНДРОМЫ

краткий словарь-справочник

Получить редакцию: А.Н. Смирнов

Д. П. Кроуч, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н.Г. Короткого

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ



Издательство «Медицина»

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 31 декабря 2015 г.



Medical Journal
Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

Новый подход к контролю Хеликобактер пилори*

Встречайте
новинку!

ПРОИЗВЕДЕНО ИЗ СЫРЬЯ PYLOPASS™

торговая марка Lonza, LTD., Швейцария



- Способствует профилактике болезней желудка
- 1 капсула в день. Курс 4 недели

Дополнительная информация на сайте: www.helinorm.ru

* Среди реализуемых в России БАД, подавляющих *Helicobacter pylori*.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков д.5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: 188679, Ленинградская обл., Всеволожский район, пос. им. Морозова на площадях Опытного завода ФГУП РНЦ «Прикладная химия», цех 206, корпус 102, 209).
МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: ОАО «Нижфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул.Салганская, д.7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13.
Свидетельство о государственной регистрации: № - RU.77.99.11.004.E.007.414.07.14 от 31.07.2014 г. ТУ 9157-010-56264254-14.
Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Реклама.

STADA
C I S
www.stada.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.