

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 8 2016

Симпозиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ГЕПАТОЛОГИЯ

- Функциональная диспепсия и синдром избыточного бактериального роста
- Иммунологические аспекты СРК • Желчнокаменная болезнь • Повышение эффективности лечения СРК • Ингибиторы протонной помпы • Диагностика острого панкреатита • Антисекреторная терапия у пожилых пациентов
- Патология печени у больных псориазом • Принципы выбора гепатопротекторов

Актуальная тема

- Вакцинопрофилактика против ВПЧ и ПВИ у беременных
- Поздний индуцированный аборт при врожденных пороках развития плода • Метаболические маркеры кардиоваскулярного риска
- Геморрой 3–4 стадии

Страничка педиатра

- Самооценка здоровья, образа жизни и медицинская активность подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Клинические исследования

- Возможности современной терапии у пациентов с СРК

ISSN 1560-5175

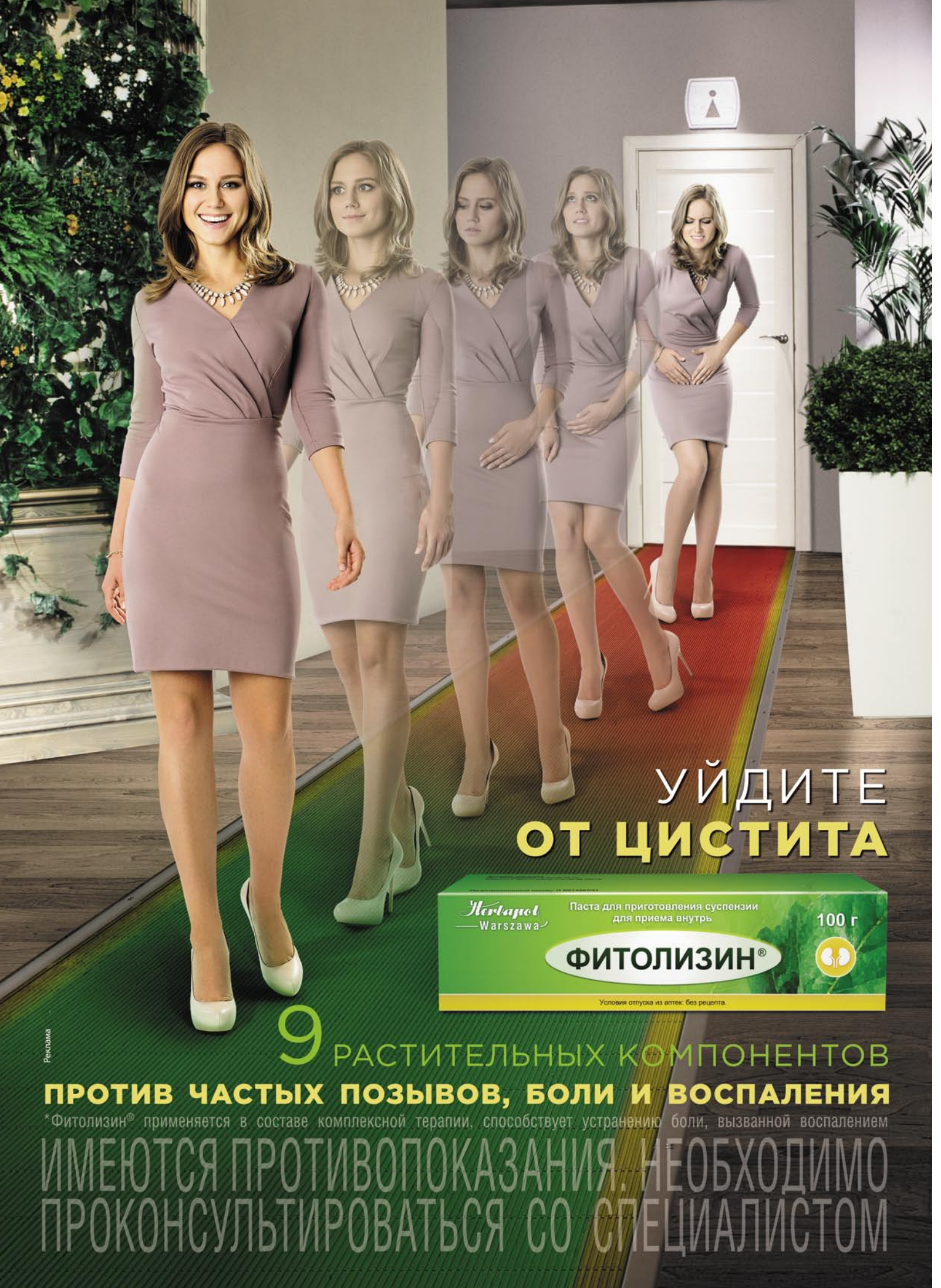


Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**



УЙДИТЕ ОТ ЦИСТИТА



Реклама

**9 РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ
ПРОТИВ ЧАСТЫХ ПОЗЫВОВ, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**

*Фитолизин® применяется в составе комплексной терапии, способствует устранению боли, вызванной воспалением

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Лечащий Врач

№8 август 2016

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektlv@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, 123056, Москва, а/я 82
© 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:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479

РЕКЛАМА

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

Отпечатано в типографии «Финтрекс»,
115477, г. Москва,
ул. Кантемировская, д. 60
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!

Перед вами номер по гастроэнтерологии и гепатологии. Чем интересен этот номер? Подборкой статей по такой актуальной проблеме как синдром раздраженного кишечника.

Прекрасный материал был предоставлен профессором С. В. Бельмером «Иммунологические аспекты синдром раздраженного кишечника», статья профессора В. К. Цуканова и соавторов из Красноярска «Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК» и наконец статья проф. В. Г. Радченко и соавторов из Санкт-Петербурга «Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника». Эти статьи — интересная и необходимая информация для врачей-практиков. Желаю вам всем познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Август 2016, № 8

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста/ Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева 6

What are the common features of functional dyspepsia and syndrome of excessive bacterial growth/ E. Yu. Plotnikova, Yu. V. Zakharova, T. Yu. Gracheva 6

Иммунологические аспекты синдрома раздраженного кишечника/ С. В. Бельмер 14

Immunologic aspects of irritable bowel syndrome/ S. V. Belmer 14

Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов при эндоскопическом лечении желчнокаменной болезни/ М. Ф. Заривчацкий, О. Ю. Пирожников, А. Г. Ермашов, А. В. Сандрацкая 19

Possibilities of application of complex homeopathic preparations in endoscopic treatment of cholelithiasis/ M. F. Zarivchatsky, O. Yu. Pirozhnikov, A. G. Yermashov, A. V. Sandratskaya 19

Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК/ В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких 24

Activation of the immune system and the possibility of its regulation to improve the effectiveness of the IBS treatment/ V. V. Tsukanov, E. V. Kasparov, A. V. Vasyutin, Yu. L. Tonkikh. 24

Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы/ М. Ф. Осипенко, М. А. Скалинская, М. А. Ливзан 28

Issues of safety of proton pump inhibitors/ M. F. Osipenko, M. A. Skalinskaya, M. A. Livzan. 28

Оптимизация диагностики острого панкреатита с использованием трансрезонансного функционального топографа/ В. В. Масляков, А. В. Брызгунов. 33

Optimization of diagnosis of acute pancreatitis using transresonant functional topographer/ V. V. Maslyakov, A. V. Bryzgunov 33

Эффективность и безопасность антисекреторной терапии у пожилых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов. 37

The efficacy and safety of antisecretory therapy in elderly patients with gastroesophageal reflux disease/ O. A. Denisova, M. A. Livzan, A. P. Denisov. 37

Коллоквиум

Colloquium



Актуальная тема

Topical theme

Страничка педиатра

Pediatrician's page

Клинические исследования

Clinical trials

Alma mater

Под стекло	40
Under the glass	40
Особенности сопутствующей патологии печени у больных псориазом/ Л. А. Юсупова.	41
Features of concomitant hepatic pathology in patients with psoriasis/ L. A. Yusupova	41
Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта/ С. Н. Мехтиев, С. В. Оковитый, О. А. Мехтиева.	44
Principles of hepatoprotector selection in therapeutic practice/ S. N. Mekhtiev, S. V. Okovity, O. A. Mekhtieva	44
Влияние вакцинопрофилактики против ВПЧ и ПВИ на состояние местного и общего иммунитета у беременных/ Е. В. Данилова, О. Ф. Серова, М. В. Царегородцева, Н. В. Шутикова	54
Influence of vaccinal prevention of HPV on condition of local and general immunity in the pregnant/ E. V. Danilova, O. F. Serova, M. V. Tsaregorodtseva, N. V. Shutikova	54
Реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода/ Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет	60
Rehabilitation of women after late induced abortion in fetus congenital malformations/ E. N. Kravchenko, E. V. Kolombet	60
Метаболические маркеры кардиоваскулярного риска и эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией/ В. И. Рузов, Е. В. Щипанова, О. Л. Арямкина, В. И. Мидленко, Р. Х. Гимаев, В. А. Разин, Л. Г. Комарова, Л. Т. Низамова	64
Metabolic markers of cardiovascular risk and the effectiveness of antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus associated with hypertension/ V. I. Ruzov, E. V. Shipanova, O. L. Aryamkina, V. I. Midlenko, R. Kh. Gimaev, V. A. Razin, L. G. Komarova, L. T. Nizamova	64
Допплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией у пациентов с 3–4 стадией геморроя с периодом наблюдения 6 месяцев/ А. Ю. Титов, М. В. Абрицова.	68
Doppler Guided Haemorrhoidal Artery Ligation with Mycopexy in patients with grades III–IV of haemorrhoids: a prospective study with a 6-month follow-up/ A. Yu. Titov, M. V. Abritsova.	68
Самооценка здоровья, образа жизни и медицинская активность подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта/ Х. П. Нураденов, Г. Р. Сагитова, Н. А. Степина	73
Self-reported health, lifestyle and medical activity of adolescents with diseases of the gastrointestinal tract/ Kh. P. Nuradenov, G. R. Sagitova, N. A. Stepina.	73
Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Е. М. Приходько, Д. Б. Цурцумия, П. В. Селивёрстов, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко	76
Treatment of patients with irritable bowels syndrome/ E. M. Prikhodko, D. B. Tzurtzumia, P. V. Seliverstov, S. I. Sitkin, V. G. Radchenko	76
Последипломное образование	80
Postgraduate education	80

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев/ V. L. Golubev, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина/ N. A. Korovina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. 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. Юшук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Форум «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» вышел на межрегиональный уровень

В Кубанском государственном медицинском университете (г. Краснодар) прошел межрегиональный форум «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России». Эта традиционная научно-практическая конференция собрала более 300 ведущих специалистов из различных регионов для обмена новой информацией и повышения квалификации. В мероприятии приняли участие главный инфекционист Министерства здравоохранения РФ И. Шестакова, министр здравоохранения Краснодарского края Е. Филиппов, заместитель руководителя управления Роспотребнадзора по Краснодарскому краю Т. Гречаная, главный инфекционист Краснодарского края В. Горюшин, ректор КубГМУ С. Алексеев, ведущие специалисты России в области инфектологии: академики Российской академии наук В. Малеев, Н. Брико, профессора В. Никифоров, Н. Беляева, О. Калюжин, Д. Усенко, Г. Кожевникова, В. Чуланов, Е. Эсауленко, М. Абидов и другие.

Организаторы форума: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Национальное научное общество инфекционистов, Кубанский государственный медицинский университет, Министерство здравоохранения Краснодарского края, АНО «Содружество профессионального содействия врачам Северо-Запада».

По словам Е. Филиппова, министра здравоохранения Краснодарского края, инфекционным болезням в регионе уделяется самое пристальное внимание, поскольку Краснодарский край ежегодно посещает более 15 млн отдыхающих, что является высоким внешним фактором риска. Этот риск усугубляется миграционными процессами и массовыми мероприятиями, добавил представитель регионального Роспотребнадзора. Поэтому подобные конференции имеют большое значение для Кубани.

Среди наиболее актуальных проблем, находившихся в фокусе внимания в рамках форума, были вопросы терапии вирусных гепатитов. Наряду с проблемами в данной области докладчики отметили кардинальные позитивные изменения, произошедшие за последний год, которые позволили существенно повысить эффективность и безопасность терапии гепатита С.

За три дня форума российские инфекционисты и эпидемиологи обсудили целый ряд насущных проблем, стоящих перед инфекционной службой страны, ознакомились с фундаментальными исследованиями в области эпидемиологии и инфекционной патологии, обменялись опытом в сфере использования передовых медицинских технологий по диагностике, лечению и профилактике инфекционных болезней у взрослых и детей. В рамках форума также прошло заседание профильной комиссии по специальности «инфекционные болезни» МЗ РФ.

В Приморье стартовала Диаспартакиада для детей с сахарным диабетом

На о. Русский стартовал Региональный кубок 7-й Всероссийской Диаспартакиады для детей с сахарным диабетом. Проект реализуется по инициативе Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация» (ОООИ РДА) совместно с Департаментом здравоохранения Приморского края. В соревнованиях приняли участие юные спортсмены из 6 городов Приморья — Владивостока, Артема, Уссурийска, Находки, Дальнегорска, Кавалерово, а также команда из Якутии.

В ходе торжественного открытия с приветственным словом к участникам обратился президент ОООИ РДА А. Ю. Майоров: «Совсем недавно мы уже в седьмой раз провели Диаспартакиаду в городе Сочи, и вот сегодня эстафету принимает Приморский край. Наш проект уникален тем, что позволяет детям с диабетом почувствовать себя частью большой и дружной команды победителей, получить удовольствие от занятий спортом, поделиться друг с другом своими спортивными достижениями. Кроме того, ребята смогут больше узнать о сахарном диабете. На острове Русский, в кампусе Дальневосточного федерального университета, будут работать врачи-эндокринологи, которые индивидуально и в группе проведут обучение

и с радостью ответят на все вопросы, чтобы научить ребят максимально эффективно контролировать свой диабет. Конечно, будет немало и творческих мероприятий, которые не только поднимут настроение командам, но и позволят им реализовать свой потенциал!»

Диаспартакиада — спортивно-образовательное мероприятие, направленное на комплексную поддержку детей с сахарным диабетом, мотивацию и формирование интереса к спорту, развитие творческого потенциала и социализацию в обществе. Инициатором проекта выступает ОООИ РДА. Диаспартакиада проходит в рамках Всероссийской образовательной программы для людей с сахарным диабетом «Каждый день — это Ваш день!».

Почетным гостем Диаспартакиады стала Т. Шурмистрова, российская спортсменка, чемпионка Европы по ушу. В своем приветственном слове она отметила, что есть много примеров тому, как люди достигали высоких побед при наличии диабета даже в профессиональном спорте. Например, «король футбола» Пеле болен сахарным диабетом 1-го типа с юности, что не помешало ему заработать титул лучшего футболиста XX века и быть известным во всем мире.

«Часто занятия спортом называют «невидимым инсулином». При выполнении физических упражнений в мышцах происходит усвоение глюкозы при меньшем количестве инсулина, — отметила главный внештатный детский эндокринолог департамента здравоохранения Л. А. Шапкина. — Таким образом, потребность в нем у больного снижается за счет повышения чувствительности организма к применяемому для лечения инсулину».

Первая российская премия за достижения в области борьбы с инсультом «Время жить!» объявила своих лауреатов

В Москве в рамках VIII Международного конгресса «Нейрореабилитация 2016» состоялась церемония вручения Всероссийской премии за достижения в области борьбы с инсультом «Время жить!». Цель премии — признание заслуг и достижений государственных деятелей, руководителей медицинских учреждений, отдельных медицинских специалистов и коллективов в области борьбы с инсультом.

Успех в борьбе с инсультом складывается из просвещения населения о симптомах инсульта, своевременной квалифицированной помощи и обязательной постинсультной реабилитации. Федеральный социально-образовательный проект «Стоп-инсульт» ставит перед собой цель объединить усилия профессионалов, представителей государственной власти и общества в борьбе с этим заболеванием. Его инициаторами стали Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) и Союз реабилитологов России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Важнейшим направлением проекта «Стоп-инсульт» является учреждение Всероссийской премии за достижения в области борьбы с инсультом «Время жить!».

В. Скворцова, министр здравоохранения Российской Федерации: «Накануне дня медицинского работника хочу искренне поблагодарить не только номинантов и лауреатов премии «Время жить!», но и всех представителей этой благородной профессии за плодотворный, созидательный труд, за преданность своему делу и за те впечатляющие результаты, которых вы добились. Ваши уникальные знания, открытия, опыт, ваша ежедневная кропотливая работа — это важный вклад в укрепление и процветание страны».

Награды вручали представители Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственной Думы, Национальной ассоциации по борьбе с инсультом и Союза реабилитологов России. В церемонии участвовали зарубежные ученые и врачи, чьи успехи в области борьбы с инсультом признаны мировым медицинским сообществом.

В этом году субъектом Российской Федерации, в котором наилучшим образом реализуется программа по снижению смертности от инсульта, была названа Республика Мордовия.

В номинации «Лучший регион Российской Федерации по медицинской реабилитации пациентов с инсультом» победили Свердловская область и город Санкт-Петербург.

Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Захарова, кандидат медицинских наук

Т. Ю. Грачева

ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Рассмотрены синдромы, встречающиеся при патологии органов пищеварения, функциональная диспепсия и ее лечение с помощью ингибиторов протонной помпы. Серьезным осложнением их длительного применения является синдром избыточного тонкокишечного бактериального роста, основные принципы лечения которого — антибактериальная терапия и пробиотики.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, пробиотик, пребиотик, синбиотик.

Abstract. Syndromes which occur in gastrointestinal pathologies were considered: functional dyspepsia and its treatment with proton pump inhibitors. Syndrome of excessive bacterial growth in small intestine is a serious complication of their long-term administration. Key principles of its treatment are antibacterial therapy and probiotics.

Keywords: functional dyspepsia, proton pump inhibitors, syndrome of excessive bacterial growth, probiotic, prebiotic, synbiotic.

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Согласно III Римским критериям, она определяется постпрандиальной тяжестью в эпигастрии, чувством раннего насыщения, болями в эпигастрии или жжением в отсутствие органического заболевания, которые объясняют симптомы пациентов. III Римские критерии далее разделяют ФД на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). Кардинальные особенности ПДС — это раннее насыщение и чувство тяжести в эпигастрии после еды, в то время как главной особенностью ЭБС является боль или жжение в эпигастральной области [1].

Определение функциональной диспепсии всегда было сложной и, несмотря на многочисленные изменения в определении ФД, до конца нерешенной проблемой. Кроме того, диагноз, а также лечение этого заболевания остаются клинической дилеммой для врачей. Одной из важных

задач в определении, а следовательно, в лечении ФД является наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и гастрита у пациентов. Гастроэнтерологи предлагают различные варианты, чтобы разделить симптомы рефлюкса и постпрандиального дистресс-синдрома. Например, недавние исследования показали, что 37% пациентов, жалующихся на диспепсические явления, которые соответствуют в категории ЭБС, имеют также кислый пищеводный рефлюкс, доказанный мониторингом pH, несмотря на нормальную эндоскопическую картину [2]. У пациентов с диагнозом ФД существует высокая распространенность такой жалобы, как изжога [3].

Ряд исследователей доказали влияние *H. pylori* (*Hp*) на увеличение толщины мышечного слоя желудка, что приводит к ускоренному опорожнению желудка [4]. Другое двойное слепое, рандомизированное контролируемое исследование влияния эрадикации *Hp* у пациентов с ФД дало противоречивые результаты [5]. В то время как Н. Miwa и соавт. сообщили об отсутствии изменения симптоматики ФД после эрадикации *Hp*, другое исследование в азиатской популяции показало достоверное ее улучшение [6]. При этом гистологические исследования не показали кор-

реляцию между тяжестью воспаления и наличием диспепсии.

К нарушениям моторики при ФД относятся аномальная аккомодация дна желудка и аномальное опорожнение желудка. J. Task и соавт. показали, что у пациентов, которые жаловались на раннее насыщение, была резко снижена или отсутствовала аккомодация дна желудка [7]. Кроме того, более двух третей пациентов с ФД имели электрофизиологические показатели, отражающие замедленные волны сокращения желудка во время и после приема пищи [9]. При этом замедление опорожнения желудка у пациентов с ФД было обусловлено эффектами грелина и мотилина, связанных с гастроинтестинальным пептидом, но эти эффекты не были подтверждены в дальнейших исследованиях [9–11].

В исследовании М. Kusano и соавт. у 8 больных с ПДС было показано, что чувство тяжести после еды связано с ускоренным, а не с замедленным желудочным опорожнением [12]. Они связали это явление с приемом жидкой жирной пищи и отнесли этот эффект к рефлекторной стимуляции секреции холецистокинина.

Висцеральная гиперчувствительность связана с растяжением желудка, желудочной кислотой и жел-

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

чью [13–15]. Исследования показали, что пациенты с ФД, жалующиеся на боли в эпигастрии после приема пищи, испытывают боль даже при незначительном повышении давления в желудке, которое может быть источником эпигастрального дискомфорта.

M.J. Collen и соавт. показали, что уровень секреции соляной кислоты у пациентов с ФД не повышен [13], но у них существует гиперчувствительность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки даже к нормальному уровню желудочной кислоты [16]. Актуальна теория гиперсенситивности, в которой отводится ведущая роль в центральной сенсорной нейротрансмиссии нейромедиатору глутамату. Эта теория предполагает, что увеличение пресинаптического высвобождения глутамата в центральных сенсорных областях ускоряет передачу висцеральных сенсорных сигналов, что приводит к усиленному ответу на болевые стимулы и нарушает восприятие боли. Кроме того, центральная гиперсенситивность может потенциально привести к активации ранее неактивных висцеральных болевых рецепторов через болевые пути нейронов спинного мозга [17]. При исследовании функциональных показателей головного мозга у пациентов с ФД регистрируется ненормальная региональная активность мозга, что предполагает заинтересованность центральной нервной системы [18]. F. Zeng и соавт. выявили, что у пациентов с функциональной диспепсией церебральный метаболизм углеводов значительно отличается от здоровых людей. Anterior cingulate cortex, middle cingulate cortex, bilateral insula, cerebellum, thalamus — ключевые структуры мозга, которые определяют тяжесть симптомов ФД [19].

Роль генетических факторов в формировании ФД доказана в исследованиях, которые показали, что у пациентов с положительным семейным анамнезом ФД более вероятно развитие диспепсии [6].

Психосоциальные факторы — хорошо известные факторы в патогенезе ФД. Существует высокая распространенность психологических симптомов у пациентов, жалующихся на диспепсию. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование показало, что именно тревога чаще всего встречается у пациентов с диагнозом ФД, при этом у них не повышался уровень депрессивности [20]. Еще одно недавнее про-

спективное масштабное когортное исследование с участием 1175 пациентов показало, что среди людей без ФД в начале исследования более высокий уровень тревожности, но не депрессии, в начале исследования был значимым независимым предиктором развития ФД 12 лет спустя [21]. Психическое напряжение определяет появление постпрандиальных симптомов диспепсии, которые могут быть связаны с симпатической гиперактивацией, что в свою очередь замедляет опорожнение желудка [22]. Недавнее исследование Y. C. Hsu и соавт. выявило корреляцию между подтипами ФД, психическими отклонениями и личностными особенностями. ПДС был независимо связан с психосоматическими проявлениями — депрессией и фобиями, тогда как ЭБС достоверно не коррелировал с этими психическими факторами [23]. Различные соматические проблемы были также связаны с распространенностью и тяжестью симптомов ФД в ряде других исследований [24–26].

Наконец, ряд других факторов также связан с симптомами диспепсии, в том числе образ жизни, экологические, диетические и некоторые другие. Есть отдельные сообщения о роли мелатонина и нейронных аутоантител в патогенезе симптомов диспепсии, но их актуальность еще предстоит доказать [26, 27].

Лечение функциональной диспепсии должно быть направлено как на устранение этиологического фактора, например *Нр*, так и воздействовать на патогенетические механизмы. В лечении ФД необходимо учитывать вариант — ЭБС и/или ПДС. При ЭБС, как правило, в основе лечения лежит применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), иногда при неэффективности стандартных доз необходимо назначать двойные дозы. Препараты висмута по сравнению с плацебо в девяти рандомизированных клинических исследованиях показали тенденцию к повышению эффективности лечения, но не были статистически значимо эффективнее. Большинство исследователей предполагали, что это связано с антихеликобактерной активностью препарата, но разницы в эффективности лечения между инфицированными и не инфицированными *Нр* больными с ФД не было выявлено [28]. Антациды и сукральфат не превосходили плацебо в функциональной диспепсии на основе Кокрановского обзора [29]. Если двойные дозы ИПП также неэффективны, а результаты суточной рН-метрии

в пределах возрастной физиологической нормы, необходима адьювантная терапия психотропными препаратами, которая включает «соматические» нейрорегуляторы и/или антидепрессанты [30, 31]. Некоторые антидепрессанты, такие как пароксетин, amitриптилин, показали положительный эффект в исследованиях [32, 33]. Другие антидепрессанты, такие как сертралин и венлафаксин, не отличались от плацебо при применении у пациентов с ФД для уменьшения висцеральной гиперсенситивности [34, 35].

При назначении лечения пациентам с дискинетической формой ФД необходимо в схему лечения включать прокинетики. Метаанализ по эффективности применения прокинетики, в том числе метоклопрамида, Домперидона, тримебутина, цизаприда, итоприда и мотилаксона*, который включал в себя все исследования с 1951 до 2005 г., показал, что прокинетики значительно более эффективны, чем плацебо при лечении ФД [36]. Опорожнение желудка при ФД может быть нарушено по типу замедления эвакуации или нарушению фундальной аккомодации, поэтому прокинетики могут быть разделены на две основные группы: модифицирующие фундальную релаксацию и влияющие на опорожнение желудка.

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

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

типа: энтеробактерии, стрептококки, бактероиды и др. [37].

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР относятся:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонкотолстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанные с моторными расстройствами — гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные: с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, с хроническим атрофическим гастритом, длительным приемом ИПП), с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), с патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);
- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов;
- оказывают негативное влияние на микробный пейзаж кишечника различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм и особенно гидроколонтотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы [38].

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых

методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспирата на питательную среду. Но избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника, что находится вне пределов досягаемости инструментария [39]. В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения H_2 -дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [40]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают их диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков. Сегодня во многих российских клиниках метод дыхательного водородного теста (ЛДТВ) с лактулозой используется для скрининговой диагностики СИБР, в том числе индуцированных приемом ингибиторов протонной помпы.

Положительные эффекты ИПП неоспоримы, они являются основными препаратами в лечении функциональной диспепсии, но, как и все другие лекарственные средства, они также имеют ряд побочных эффектов. Чаще всего побочные эффекты слабо выражены, проходят самопроизвольно и не зависят от дозы препарата или возраста больного. Побочные эффекты со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм, боли в животе, запор. Появление желудочно-кишечной симптоматики (гипермоторика кишечника) связывают с угнетением кислотной продукции, а метеоризм является следствием возникновения синдрома избыточного бактериального роста [41].

ИПП являются мощными антисекреторными препаратами, приводящими к гипохлоргидрии, которая в свою очередь является фактором риска для развития СИБР. Наличие желудочной кислоты является основной защитой от орофарингеальной и кишечной инфекции. Таким образом, нет ничего удивительного, что удаление этой естественной защиты неизбежно приводит к клинически значимым нарушениям кишечной флоры у ряда пациентов, принимающих ИПП. Уже давно установлено, что ИПП может изменить бак-

териальные профили желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Например, J. Thorens и соавт. обследовали 47 рандомизированных пациентов с язвенной болезнью, которые получали 4 недели циметидин или омепразол, а затем у них был исследован аспират из тонкой кишки на состояние микрофлоры. Авторы обнаружили более высокий уровень бактериального роста после приема омепразола (53% против 17%) [42]. Этот вывод был дублирован M. Fried и соавт., которые показали, что ИПП-индуцированные СИБР были обусловлены не только орофарингеальной микрофлорой, но и толстокишечной [43].

J. Theisen и его коллеги обнаружили, что подавление желудочной кислоты омепразолом привело к высокой распространенности СИБР, которое, в свою очередь, привело к заметному повышению концентрации неконъюгированных желчных кислот. Кроме того, Льюис и др. документально подтверждено, что омепразол-индуцированный СИБР был связан с более коротким кишечным транзитом [44]. Эти исследования показали, что ИПП-индуцированный СИБР потенциально может привести к развитию симптомов синдрома раздраженной кишки (СРК), такие как диарея, в результате повышенной осмотической нагрузки от желчных кислот в сочетании с более быстрым кишечным транзитом. Следует отметить, что наиболее распространенными побочными эффектами ИПП во всех исследованиях были боль в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, понос, симптомы, которые пересекаются с СРК и возникают у 5% принимающих ИПП [45].

Заслуживают внимания два когортных исследования, проведенных в медицинских центрах Новой Англии. В нем участвовали 1166 пациентов и определялись причинно-следственные связи влияния ингибиторов протонной помпы на увеличение риска возникновения повторного колита *C. difficile*-этиологии. В первом исследовании применение ИПП во время лечения инфекции *C. difficile* было связано с более высоким риском рецидива инфекции *C. difficile* у 42% пациентов. Второе исследование показало, что при увеличении эффекта «доза/реакция» при снижении кислотопродукции желудка у стационарных больных, принимающих ИПП, повышается риск внутрибольничной *C. difficile*-инфекции [46].

В исследовании L. Lombardo и соавт. было обследовано 450 участников,

которые были обследованы с использованием дыхательного водородного теста с глюкозой (ГДТВ) для выявления метаболической активности тонкокишечных бактерий. 200 из обследованных пациентов принимали один из нескольких ИПП в среднем в течение 36 месяцев по поводу ГЭРБ. СИБР был выявлен у 50% пациентов, принимающих ИПП, у 24,5% пациентов с СРК и только у 6% здоровых. Кроме того, исследователи обнаружили корреляцию между продолжительностью лечения ИПП и обнаружению у них СИБР, более 70% от принимавших ИПП более 13 месяцев в три раза чаще приобретали СИБР, в отличие от тех, кто принимал ИПП в течение года или меньше. Многие исследователи предлагают использование дыхательных водородных тестов у пациентов для возможности мониторинга СИБР как оценки влияния ИПП. Это, по их словам, является «важным надзором» за использованием ИПП. L. Lombardo и его коллеги изучили у пациентов с ИПП-индуцированным СИБР назначение антибиотика α-рифаксимины по 400 мг три раза в день в течение 14 дней. Нормализация клинической картины и ГДТВ произошла у 87% пациентов, принимавших ИПП, и у 91% пациентов в группе СРК [47].

Год назад в Американском гастроэнтерологическом журнале была опубликована статья, в которой уменьшается роль влияния ИПП на формирование СИБР по данным результатов ГДТВ и ЛДТВ. В этой статье анализируются результаты 10 исследований, проведенных с 2004 по 2010 годы. Приводятся данные наблюдения 1191 пациента (70% женского пола), из которых 566 (48%) принимали ИПП. Положительный ГДТВ был связан с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,03, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,04) и диареей (1,99, 95% ДИ 1,15–3,44), где уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ ppm; с пожилым возрастом (ОР 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02) и диареей (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,13–2,09), где уровень выдыхаемого $H_2 > 10$ ppm, и с более старшим возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02), где отмечался уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ ppm или $CH_4 > 15$ ppm [48]. L. Lombardo ответил на эту статью комментариями, указывая, что в работе не была оценена длительность применения ИПП, которая непосредственно влияет на формирование СИБР у пациентов, использующих ИПП [49].

Основой лечения СИБР является антибактериальная терапия

[50]. Некоторые зарубежные авторы выступают за эмпирическое лечение подозреваемых на СИБР пациентов без диагностического тестирования [51]. Однако такой подход является проблематичным из-за частого эффекта плацебо, высокой стоимости антибиотиков, высокого потенциала осложнений (например, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты), а также необходимостью проведения, как правило, повторного курса антибиотиков. Исследование M. Di Stefano и соавт. показало, что средняя продолжительность клинического улучшения при эмпирическом лечении длится только 22 дня, а такая тактика лечения приводит к необходимости проведения, по меньшей мере, 12 семидневных курсов антибиотикотерапии в год, чтобы обеспечить облегчение состояния больных с СИБР и запорами [52].

Многими авторами рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра, эффективных против анаэробных бактерий, — рифаксимины (400–600 мг 2 раза в сутки), тетрациклина (внутри 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (внутри 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазола (внутри 500 мг 3 раза в сутки), ципрофлоксацина (по 500 мг 2 раза в день), норфлоксацина (800 мг в сутки), ванкомицина (по 125 мг 4 раза в день) [38, 53]. Иногда требуются повторные курсы продолжительностью от 7 до 14 дней.

В качестве адъювантной терапии СИБР целесообразно использовать препараты висмута. Благодаря известным антидиарейным свойствам соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия [54–57].

В дополнение к своим антибактериальным свойствам [58] висмут также обладает противовоспалительными эффектами [59] при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [60]. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать свободных радикалов в контексте химических повреждения слизистой

желудка [61]. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, можно теоретически предположить, что висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении СИБР, острой и хронической диареи, как антибактериальный и антиоксидантный агент [62]. Активным действующим веществом препарата Новобисмол® является висмута трикалия дицитрат, который может рекомендоваться для комплексной энтеросептической терапии СИБР [63].

Отдельное внимание заслуживает опыт применения пробиотиков и их комбинаций с пребиотиками в комплексном лечении СИБР. Л. Ричард и Р. Паркер в 1977 г. использовали термин «пробиотик» для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре.

Согласно определению ВОЗ/Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO), пробиотики — это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах, оказывающие оздоровительный эффект на организм человека. Пробиотики также определяют как препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами. Пребиотики — невсасываемые вещества, относящиеся к низкомолекулярным углеводам, которые оказывают положительный физиологический эффект в организме человека, селективно стимулируя необходимый рост или активность нормальной кишечной микрофлоры.

Комбинация про- и пребиотиков, обозначенная термином «синбиотики», обеспечивает взаимное усиление воздействия на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека.

Потенциальные эффекты пробиотиков [64–67]:

- модуляция интестинального иммунитета, изменение воспалительных профилей цитокинов и снижение провоспалительных каскадов или активация регулирующих штамм-специфических механизмов;
- ингибирование патогенных газопroduцирующих и деконъюгирующих желчные соли бактерий, уменьшение их адгезии;

- изменение бактериальной флоры путем подкисления толстой кишки при ферментации питательного субстрата;
- повышение эпителиальной барьерной функции;
- индукция μ -опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника;
- уменьшение висцеральной гиперчувствительности, спинальной афферентации и реакции на стресс.

Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [68]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [69].

Современные пребиотики в составе синбиотиков должны соответствовать следующим критериям:

- не подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека;
- не абсорбироваться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- быть селективным субстратом для роста и/или метаболической активации одного вида или определенной группы микроорганизмов, заселяющих толстую кишку, приводя к нормализации их соотношения.

По мнению Европейской группы по изучению *Hp* (European Helicobacter Study Group, EHSg), сформулиро-

ванном в соглашениях Маастрихт-IV (Группа 2, Положение 12), применение некоторых пребиотиков в качестве дополнительной терапии дало многообещающие результаты в отношении снижения частоты побочных эффектов и с целью повышения эффективности лечения инфекции *Hp* [70].

Принципиальные требования предъявляются к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать нормальный микробиоценоз;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Максилак® — синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу до простых сахаров, что полезно для лиц с лактазной ферментной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, способствуют снижению рН пищевой массы. Пребиотик олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая

защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии, большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры, так как концентрация колоний микроорганизмов возрастает на пути от желудка к толстой кишке, достигая там своего максимума. Таким образом лакто- и бифидобактерии попадают к очагу заболевания, где и начинают проявлять свое действие.

Мы провели микробиологическое исследование содержимого капсул Максилак®. Содержимое капсулы было посеяно на тиюглицевую среду. После культивирования при 37 °C в течение 24 часов отмечали бурный рост микроорганизмов, который характеризовался диффузным помутнением и образованием придонного осадка. Из среды был сделан мазок, окрашен по Граму. При микроскопическом изучении мазка по Граму установлено наличие трех морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (предположительно род *Bifidobacterium*), а также тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (предположительно род *Lactobacillus*), а также правильной шаровидной формы кокков, расположенных короткими цепочками и скоплениями (предположительно род *Streptococcus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

При бактериологическом контроле контаминации препарата установлено отсутствие роста на среде Эндо, питательном агаре с 9% хлоридом натрия и на среде Сабуро, т. е. препарат характеризовался отсутствием посторонней микрофлоры (кишечных палочек, грибов, стафилококков).

Для определения содержания количества микроорганизмов в каждой капсуле использовали метод разведений. В одной дозе препарата содержится 20×10^{10} КОЕ бактерий, т. е. не меньше заявляемого производителем количества. При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 6 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлена стимулирующим действием

олигофруктозы. Кислотообразующая способность бактерий составила $124,2^0$ Т.

В целом адгезивная способность была хорошей, так как индекс адгезии равен 3,61.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий, без выделения чистых культур. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину, офлоксацину. Консорциум бактерий был чувствителен к ципрофлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, рокситромицину, меропенему, гентамицину, амикацину.

Таким образом, Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило не менее 20×10^9 КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*. Активность кислотообразования составила $124,2^0$ Т, индекс адгезии микроорганизмов — 3,61 — средний. Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и к офлоксацину, что позволяет назначать Максилак® во время приема соответствующих антибиотиков.

Заключение. Синдром избыточного бактериального роста и функциональная диспепсия могут сочетаться. Этиология СИБР, как правило, связана с нарушением защитных антибактериальных механизмов (например, ахлоргидрия, на фоне приема ИПП) и/или нарушений моторики, которые лежат в основе функциональной диспепсии.

СИБР часто недооценивается, неправильно диагностируется и вообще не является самостоятельным заболеванием. Клинические симптомы могут быть неспецифическими (диспепсия, вздутие живота, дискомфорт в животе), которые часто встречаются и при ФД. Тем не менее, СИБР может вызвать тяжелые нарушения по типу мальдигестии и мальнутриции. Неинвазивные дыхательные водородные тесты с лактулозой чаще всего используются для диагностики СИБР. Терапия СИБР должна быть комплексной и включать в себя лечение основного заболевания, нормальное питание и курсовые санации кишечника с применением антибиотиков, энтеро-септиков (Новобисмол®), а затем вос-

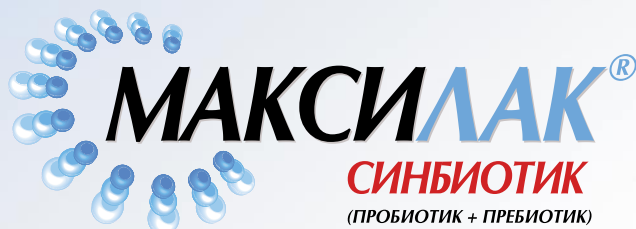
становление микрофлоры с помощью комбинации про- и пребиотиков — синбиотиков. Синбиотиком выбора может быть препарат Максилак®, который высокоэффективен в комплексе лечения кишечных заболеваний, в том числе и при синдроме избыточного бактериального роста. Прогноз СИБР, как правило, серьезный и определяется течением основного заболевания, которое привело к его формированию. ■

Литература

1. De Giorgi F., Samelli G., Cirillo C. et al. Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome // *Neurogastroenterology and Motility*. 2012; 25 (1): 31–38.
2. Xiao Y. L., Peng S., Tao J. et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria // *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105 (12): 2626–2631.
3. Savarino E., Pohl D., Zentilin P. et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease // *Gut*. 2009; 58 (9): 1185–1191.
4. Saito Y., Suzuki H., Tsugawa H. et al. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific MicroRNAs in helicobacter pylori-infected mice // *Gastroenterology*. 2011; 140 (1): 189–198.
5. Gwee K. A., Teng L., Wong R. K. M., Ho K. Y. et al. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 21 (4): 417–424.
6. Miwa H., Watari J., Fukui H. et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26 (3): 53–60.
7. Tack J., Piessevaux H., Coulie B. et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. 1998; 115 (6): 1346–1352.
8. Sha W., Pasricha P. J., Chen J. D. Correlations among electrogastrogram, gastric dysmotility, and duodenal dysmotility in patients with functional dyspepsia // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009; 43 (8): 716–722.
9. Lee K. J., Cha D. Y., Cheon S. J. et al. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia // *Digestion*. 2009; 80 (1): 58–63.
10. Ogiso K., Asakawa A., Amitani H., Inui A. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26 (3): 67–72.
11. Shindo T., Futagami S., Hiratsuka T. et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease // *Digestion*. 2009;

- 79 (2): 65–72.
12. Kusano M., Zai H., Shimoyama Y. et al. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26 (3): 75–78.
13. Collen M. J., Loebenberg M. J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis // *Digestive Diseases and Sciences*. 1989; 34 (2): 246–250.
14. Lemann M., Dederding J. P., Flourie B. et al. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome // *Digestive Diseases and Sciences*. 1991; 36 (9): 1249–1254.
15. Simrén M., Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects // *American Journal of Physiology*. 2003; 285 (2): G309–G315.
16. Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects // *American Journal of Physiology*. 2003; 285 (2): G309–G315.
17. Knowles C. H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in nonerosive reflux disease // *Gut*. 2008; 57 (5): 674–683.
18. Van Oudenhove L., Vandenbergh J., Dupont P. et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H215 O-PET study // *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105 (4): 913–924.
19. Zeng F., Qin W., Liang F. et al. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity // *Gastroenterology*. 2011; 141 (2): 499–506.
20. Aro P., Talley N. J., Ronkainen J. et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III Criteria) in a Swedish population-based study // *Gastroenterology*. 2009; 137 (1): 94–100.
21. Koloski N. A., Jones M., Kalantar J. et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study // *Gut*. 2012; 61 (9): 1284–1290.
22. De Giorgi F., Sarnelli G., Cirillo C. et al. Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome // *Neurogastroenterology and Motility*. 2012; 25 (1): 31–38.
23. Hsu Y. C., Liou J. M., Liao S. C. et al. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria // *American Journal of Gastroenterology*. 2009; 104 (10): 2534–2542.
24. Castillo E. J., Camilleri M., Locke G. R. et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2 (11): 985–996.
25. Van Oudenhove L., Vandenbergh J., Geeraerts B.

- et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or omatisation? // *Gut*. 2008; 57 (12): 1666–1673.
26. Chojnacki C., Poplawski T., Klupinska G. et al. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin in urinary excretion in functional dyspepsia // *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17 (21): 2646–2651.
27. Pittock S.J., Lennon V.A., Dege C.L. et al. Neural autoantibody evaluation in functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study // *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56 (5): 1452–1459.
28. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Forman D., Harris A., Innes M. et al. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 b; 17: 1215–1227.
29. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database of Syst Rev*. 2003; 1: CD001960.
30. Talley N.J. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia // *J Clin Gastroenterol*. 2001; 32: 286–293.
31. Tanum L., Malt U.F. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with Mianserin // *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 160–165.
32. Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis // *Am J Med*. 2000; 108: 65–72.
33. Tack J., Broekaert D., Coulie B. et al. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 603–608.
34. Ladabaum U., Glidden D. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans // *Neurogastroenterol Motil*. 2002; 14: 395–402.
35. Van Kerkhoven L.A., Van Rossum L.G., Van Oijen M.G. et al. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia // *Endoscopy*. 2006; 38: 879–885.
36. Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar; 22 (3): 304–310.
37. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // *Лечащий Врач*. 2013; 2: 52–56.
38. Korpova M., Bures J., Cyrany J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (24): 2978–2990.
39. Singh, V. V., Toskes, P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004; 7 (1): 19–28.
40. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M. 1 st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment Pharmacol Ther*. 30 Mar 2009; 29 (1): 1–49.
41. Минушкин О.Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы // *Лечащий Врач*. 2007; 6: 12–16.
42. Thorens J., Froehlich F., Schwizer W. et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: A prospective randomised double blind study // *Gut*. 1996; 39: 54–59.
43. Fried M., Siegrist H., Frei R. et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole // *Gut*. 1994; 35: 23–26.
44. Theisen J., Nehra D., Citron D. et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids // *J Gastrointest Surg*. 2000; 4: 50–54.
45. Brennan M.R. Spiegel, William D. Chey, Lin Chang. Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: Unifying Hypothesis or a Spurious Consequence of Proton Pump Inhibitors? // *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (12): 2972–2976.
46. Moon M.A. C. difficile infection, PPI link strengthened (Clinical report) // *Family Practice News*. 2010. Vol. 1. P. 40.
47. Smith J. Bacterial Overgrowth Found in 50% of Those Using PPIs // *Family Practice News*. 2010; 1: 40.
48. Ratuaui S.K., Ellington T.G., O'Neill M.T. et al. Proton Pump Inhibitor Therapy Use Does Not Predispose to Small Intestinal Bacterial Overgrowth // *The American Journal of Gastroenterology*. 2012; 107: 730–735.
49. Lombardo L. PPI Use and SIBO: Predisposition or Cause? // *The American Journal of Gastroenterology*. 2012; 107: 1923.
50. Haboubi N.Y., Lee G.S., Montgomery R.D. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: Response to antibiotics treatment // *Age Ageing*. 1991; 20: 29–32.
51. Bishop W.P. Breath hydrogen testing for small bowel bacterial overgrowth — a lot of hot air? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25: 245–246.
52. Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A. et al. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 985–992.
53. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Consilium Medicum*. 2007; 7: 45–56.
54. DuPont H.L., Sullivan P., Pickering L.K., Haynes G., Ackerman P.B. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university // *Gastroenterology*. 1977. № 73. P. 715–718.
55. Brier D.W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety // *Rev Infect Dis*. 1990. № 12. P. S3–S8.
56. Gryboski J.D., Kocoshis S. Effect of bismuth subsalicylate on chronic diarrhea in childhood: a preliminary report // *Rev Infect Dis*. 1990. № 12. P. S36–S40.
57. Figueroa-Quintanilla D., Salazar-Lindo E., Sack R.B. et al. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease // *N Engl J Med*. 1993. № 328. P. 1653–1658.
58. Sun H., Zhang L., Szeto K.Y. Bismuth in medicine // *Met Ions Biol Syst*. 2004. № 41. P. 333–378.
59. Ericsson C.D., Tannenbaum C., Charles T.T. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate // *Rev Infect Dis*. 1990. № 12. P. S16–S20.
60. Cavicchi M., Gibbs L., Whittle B.J. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors // *Gut*. 2000. № 47. P. 771–778.
61. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically-induced oxidative injury in human gastric mucosal cells // *Gastroenterology*. 1998. № 114. P. A62.
62. Thazhath S., Haque M., Florin T. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? // *Clin Exp Gastroenterol*. 2013. № 6. P. 19–25.
63. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмута в практике врача // *Лечащий Врач*. 2016. № 2. С. 60–66.
64. Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity // *J Gastroenterol*. 2009; 44: 26–46.
65. Lin H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // *JAMA*. 2004; 292 (7): 852–858.
66. Vanderpool C., Yan F., Polk D.B. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases // *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 1585–1596.
67. Rousseaux, Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // *Nat Med*. 2007; 13: 35–37.
68. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Изд-во Грантъ, 2001. 287 с.
69. Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health // *Am. J. Gastroenterol*. 2000; 1: 2–4.
70. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut*. 2012, May; 61 (5): 646–664.



ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ МИКРОФЛОРЫ ЖКТ



Уникальный и сбалансированный состав, включающий 9 культур полезных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ и пребиотический компонент - олигофруктозу



Создан с использованием технологии MURE®, что обеспечивает активность полезных бактерий в зоне нарушения баланса микрофлоры и защищает их от воздействия агрессивной среды



Не требует хранения в холодильнике



Может применяться у лиц с лактазной недостаточностью, так как не содержит лактозу



МАКСИЛАК® Бэби

специальная детская форма (саше с микрогранулами)
- для детей с 4 мес.



Свидетельство о государственной регистрации
№RU.77.99.11.003.E.000787.01.14 от 23.01.2014 г.

Свидетельство о государственной регистрации
№RU.77.99.11.003.E.001302.03.16 от 24.03.2016 г.

www.maxilac.ru



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Иммунологические аспекты синдрома раздраженного кишечника

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто диагностируемых функциональных нарушений моторики органов пищеварения как у взрослых, так и у детей. Показано, что при СРК в ткани кишечника увеличивается количество тучных клеток, прилежащих к рецепторным окончаниям нейронов, повышение продукции провоспалительных цитокинов и увеличение их концентрации в крови.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, иммунная система, кишечная микрофлора, энтеральная нервная система, цитокины, лимфоциты, тучные клетки.

Abstract. Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most frequently diagnosed functional disorders in digestive apparatus motor activity both in adults and children. It was shown that, in IBS, in intestinal tissues there is increasing number of mast cells adjacent to neuron receptors, increase of pro-inflammatory cytokine production and their concentration in the blood.

Keywords: irritable bowel syndrome, immune system, intestinal microflora, enteral nervous system, cytokines, lymphocytes, mast cells.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто диагностируемых функциональных нарушений моторики органов пищеварения как у взрослых, так и у детей. В соответствии с существующим определением СРК представляет собой функциональное расстройство кишечника, при котором боль или неприятные ощущения (дискомфорт) в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника [1]. В зависимости от клинических проявлений СРК подразделяется на СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д), а также смешанный недифференцированный. Данные о распространенности СРК находятся в широком диапазоне значений, в зависимости от дизайна проведенного исследования, однако всегда представляются достаточно высокими: 20–40% от обращений с абдоминальными болями в амбулаторном звене [2, 3].

Основу развития функциональных нарушений органов пищеварения (в т.ч. СРК) следует рассматривать как нарушения регуляции их функций, обусловленные разнообразными причинами, как внешними, так

и внутренними. На первых этапах изучения проблемы рассматривались и подробно изучались в основном нарушения со стороны нервной регуляции в тесной связи с психоэмоциональной сферой. Большое значение в развитии СРК придавалось также измененному порогу чувствительности рецепторного аппарата кишечника у таких пациентов, приводящему к неадекватному моторному ответу органа. При этом не исключалась и роль генетических факторов, лежащих в основе этой нарушенной реактивности. Сегодня большое внимание уделяется микрофлоре толстой кишки как важнейшему модулятору состояния нейронов энтеральной нервной системы. Была показана важная роль состояния слизистого барьера кишечника в развитии заболевания. При этом, как и ранее, не умаляется значение внешних факторов, социальной среды. В связи с этим возникла концепция биопсихосоциальной модели развития функциональных заболеваний кишечника, наиболее четко просматривающаяся на примере СРК.

В основе биопсихосоциальной модели болезни лежат два ключевых патологических механизма: психосоциальное воздействие и сенсорномоторная дисфункция кишечника (с нарушением висцеральной чувствительности), приводящие в конечном итоге к нарушению двигательной актив-

ности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 4, 5].

В последние годы стала очевидна роль воспалительного процесса в кишечной стенке, определяемого кишечной микрофлорой и модулирующего состояние висцеральной рецепции, как важнейшего механизма развития СРК. Более того, сегодня стало очевидным, что при СРК наблюдаются существенные изменения иммунной системы, обусловленные основным заболеванием. Это выводит нас на более сложный уровень предложенной ранее биопсихосоциальной модели функциональных заболеваний.

Особенностью воспалительного процесса в стенке кишечника при СРК, получившего название «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation), является преобладание в клеточном инфильтрате тучных клеток, локализованных преимущественно в зоне нервных окончаний. Увеличение числа тучных клеток у больных СРК в тонкой и толстой кишке было выявлено во многих исследованиях [6–11], а в одном из них было показано также повышение степени их дегрануляции [9].

Тучные клетки тесно соприкасаются с нервными окончаниями и могут взаимодействовать с ними своими мембранными образованиями, а медиаторы тучных клеток (гиста-

мин, триптаза, простагландины и др.) определять состояние рецепторов ЖКТ [12]. Дегрануляция тучных клеток приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности как важного субстрата СРК [13]. В ряде исследований была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки кишечника и характером клинических проявлений, а также с характером психоэмоциональных нарушений [2, 4, 14, 15]. В единственном рандомизированном контролируемом исследовании был показан эффект применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты при СРК, коррелирующий с уменьшением выраженности клеточной инфильтрации в слизистой оболочке толстой кишки [16].

Развитие «воспалительного процесса низкой активности» может быть следствием инфекционного процесса (острой кишечной инфекции при так называемом постинфекционном СРК), изменения состава внутренней среды в кишечнике и кишечной микрофлоры различного происхождения, обусловлено нейрогуморальными механизмами (в т. ч. стрессом) или пищевой аллергией. В случае постинфекционного СРК установлена связь с инфекционными возбудителями *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli* и, возможно, некоторыми вирусными [17].

Изменения со стороны иммунной системы при СРК тесно связаны с развитием «воспаления низкой активности» в слизистой оболочке кишечника. При этом в слизистой оболочке повышается количество иммунных клеток, а также концентрация провоспалительных цитокинов как в самой слизистой оболочке, так и в периферической крови. Обнаруживаются также ассоциированный с СРК полиморфизм в генах, участвующих в иммунном и воспалительном ответе [18–20].

Так, во многих работах у больных СРК по сравнению с контрольной группой было показано увеличение в слизистой оболочке толстой кишки количества активированных тучных клеток, а также повышение концентрации гистамина и триптазы. Как уже указывалось выше, эти активированные тучные клетки располагаются в непосредственной близости к нейронам кишечника, а их число коррелирует с выраженностью клинических проявлений, включая боли и дискомфорт в животе и вздутие живота [6, 9, 10, 21–24].

Число интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) при СРК увеличено в тонкой, ободочной и прямой кишке [10, 23, 25–27]. Кроме того, были обнаружены повышенные количества CD^{3+} Т-клеток в толстой и прямой кишке [6, 7, 11, 23, 25, 26, 28, 29]. Число цитотоксических $CD8^{+}$ Т-клеток, которые составляют большую часть популяции ИЭЛ, было повышено также в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с СРК, в т. ч. и с СРК постинфекционным [6, 23, 29].

У значительной части больных СРК наблюдается повышение числа активированных Т-клеток не только в толстой кишке, но и в периферической крови. При этом Т-клетками периферической крови больных СРК (по сравнению с контрольной группой) повышена продукция интегрина- $\beta 7$, определяющего хоуминг активированных клеток в кишечник. Одновременно содержание лиганда интегрина- $\beta 7$ MAdCAM-1 повышается в эндотелиальных клетках толстой кишки, создавая благоприятные условия для расширения рекрутирования $CD4^{+}$ и $CD8^{+}$ Т-клеток в кишечнике пациентов с СРК [30, 31].

Установлено, что у больных СРК изменена продукция интерлейкинов (ИЛ). Так, уровень мРНК ИЛ-1 β увеличен в ткани тонкой, толстой и прямой кишки у пациентов с СРК, по сравнению с таковым здоровых лиц в контрольной группе [32, 33], а соотношение ИЛ-10/ИЛ-12 в ткани ободочной кишки — снижено [34].

В периферической крови у больных СРК-Д (но не у пациентов с СРК-З) наблюдается высокий уровень С-реактивного белка [35]. При этом уровень ИЛ-6 в крови, основного регулятора уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, и ИЛ-8 увеличены у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [36, 37]. Кроме того, уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , секретируемых мононуклеарными клетками периферической крови, повышены у пациентов с СРК-Д, но не у пациентов с СРК-З. В крови (также как и в ткани кишечника) снижено соотношение ИЛ-10/ИЛ-12 [38]. Показано повышение секреции цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α и ИЛ-6 лимфоцитами периферической крови после стиму-

ляции бактериальными липополисахаридами (ЛПС) *in vitro* у пациентов с СРК-Д [31, 38, 39].

Полученные данные подтверждают гипотезу о воспалении низкой активности у пациентов с СРК, наличие измененного иммунологического ответа в слизистой оболочке кишечника и в целом провоспалительном статусе иммунной системы у больных СРК.

При СРК выявлены и некоторые особенности врожденного иммунитета. Так, показана повышенная экспрессия toll-подобных рецепторов (TLR), играющих центральную роль в системе врожденного иммунитета слизистых оболочек, при СРК [40]. Также у пациентов с СРК показана повышенная секреция антимикробного пептида дефензина-2, аналогично тому, что наблюдается при язвенном колите [41]. Антитела к флагеллину были обнаружены почти у 30% пациентов с СРК (в основном при постинфекционном СРК) в противоположность лишь 7% здоровых лиц в контрольной группе [42].

Интересно, что при СРК выявлен полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 [19, 43–45]. При этом экспрессия ФНО- α по сравнению со здоровыми лицами повышена, а ИЛ-10 — снижена [45]. В качестве независимых факторов риска для развития постинфекционного СРК был идентифицирован полиморфизм генов TLR9 и ИЛ-6 [20, 46]. Можно предположить, что выявленный генетический полиморфизм непосредственно связан с изменением продукции цитокинов в ткани кишечника.

Интересны также взаимоотношения СРК и пищевой аллергии. Тучные клетки несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы к IgE [47], а их дегрануляция может обуславливать симптоматику СРК. У пациентов с пищевой аллергией наблюдается сходная с СРК клиническая картина [48], и аналогичная клиническая картина наблюдается при системном мастоцитозе [49]. При этом препараты, стабилизирующие мембраны тучных клеток, как хромогликат натрия, положительно влияют на симптоматику при СРК [50]. В исследовании G. Mekkel и соавт. было показано, что частота IgE-опосредованных реакций при СРК составляет около 34,5%. Среди наиболее значимых аллергенов можно выделить белки молока, сои, тома-

ты, арахис, яичный белок [51]. Вместе с тем при СРК достаточно часто обнаруживаются реакции непереносимости различных нутриентов, не опосредованные IgE. Тем не менее результаты исследований, касающихся взаимосвязи пищевой аллергии и СРК, достаточно противоречивы, и требуется дальнейшая проработка данной проблемы.

Таким образом, многочисленными исследованиями были показаны существенные изменения со стороны иммунной системы при СРК, тесно связанные с воспалением низкой активности в кишечнике. Влияние воспаления на развитие сенсорно-моторных нарушений кишечника отчетливо продемонстрировано [52, 53].

Современное понимание патогенеза СРК предполагает рассматривать возникающие моторные расстройства во взаимосвязи энтеральной и центральной нервной системы (ЦНС) при нарушенном функциональном состоянии физиологической оси «мозг—кишка». Благодаря существованию данной оси, осуществляется взаимодействие ЖКТ с окружающей психосоциальной средой. Такие процессы, как физическая нагрузка, психологический стресс, когнитивный процесс и ранний жизненный опыт, могут влиять на кишечную чувствительность и моторику. При этом лечение, ориентированное на коррекцию состояния ЦНС (например, антидепрессанты и психотерапия), могут также уменьшить клинические проявления заболевания, в определенной мере нормализуя при этом кишечную моторику [53–55].

С другой стороны, внутренняя среда просвета кишечника (нутриенты, бактерии, метаболиты, токсины и др.) также модулирует состояние энтеральной нервной системы, в частности, через воспаление низкой активности. Так, кишечная микрофлора влияет на ее состояние как непосредственно за счет действия бактериальных метаболитов на соответствующие рецепторы или опосредованно, модулируя активность воспалительного процесса (как метаболитами, так и структурными компонентами, в частности ЛПС), обусловленного высвобождением различных медиаторов иммунокомпетентными клетками, также оказывающих действие на рецепторы энтеральной нервной системы [56, 57]. Более того, бактериальный синтез короткоцепочечных

жирных кислот (в частности, бутирата) влияет на экспрессию генов и фенотип нейронов кишечных сплетений, оказывая существенное влияние на характер моторики ЖКТ [58, 59]. Микрофлора желудочно-кишечного тракта может оказывать влияние и на ЦНС, способствовать развитию или снижению аффективных симптомов через иммунные, гуморальные и нервные механизмы [57, 61, 62]. Показано, в частности, что кишечная микрофлора может привести к долгосрочной повышенной тревожности и изменению поведения [62–65]. Точно так же психосоциальные стрессовые факторы могут изменить состав кишечной микрофлоры через ось «мозг—кишка», в частности, в связи с повышением продукции кортикостерона [66, 67].

С другой стороны, показано, что при хроническом стрессе наблюдается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, способствующая воспалению в слизистой оболочке кишечника, увеличению эпителиальной проницаемости и кишечной гиперреактивности [68].

Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1 α и ФНО- α влияют на ось «мозг—кишка» через повышенное высвобождение аргинин вазопрессина (АВП), кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) [69, 70]. АВП и КРГ, стимулируя секрецию АКТГ, могут влиять на состояние вегетативной нервной системы [69] и моторику кишечника [71, 72]. Кроме того, КРГ, действуя непосредственно на периферические рецепторы энтеральной нервной системы, вне зависимости от изменений гипоталамо-гипоталамо-надпочечниковой оси, влияет на сенсорно-моторные функции у пациентов с СРК [71]. Таким образом, провоспалительные цитокины (в т. ч. ИЛ-1 α , ИЛ-6 и ФНО- α) могут взаимодействовать с осью «мозг—кишка» на различных уровнях, модулировать его функции и приводить к изменению моторики у пациентов с СРК.

Таким образом, изменения со стороны иммунной системы оказываются в центре патогенетических процессов при СРК. Информация об этой роли пока недостаточна, и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Важно, что изучение данного вопроса не просто углубляет наши представления о данном заболевании,

но может открыть новые перспективные направления лечения больных с функциональными нарушениями кишечника. ■

Литература

1. Drossman D. D., Corazziari E., Delvaux M. et al. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd Edition. VA, USA: Degnon Associates, Inc.; 2006.
2. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5): 1527–1537.
3. Caplan A., Walker L., Rasquin A. Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (3): 305–316.
4. Симаненков В. И. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2008. 335 с.
5. Спиваковский Ю. М., Шульгина Е. Н., Эйберман А. С. Синдром раздраженного кишечника у детей в свете «Римских критериев III» и роль иммуномодулирующей терапии в коррекции основных проявлений болезни // *РМЖ*. 2010; 5: 255–259.
6. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A. M., Santini D., Cogliandro R. F., de Giorgio R., Stanghellini V., Corinaldesi R., Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 392–400.
7. Piche T., Saint-Paul M. C., Dainese R., Marine-Barjoan E., Iannelli A., Montoya M. L., Peyron J. F., Czerucka D., Cherikh F., Filippi J., Tran A., Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome // *Gut*. 2008; 57: 468–473.
8. Walker M. M., Talley N. J., Prabhakar M., Pennaneach C. J., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Agreus L. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 765–773.
9. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G. S., Santini D., Pasquinelli G., Morselli-Labate A. M., Grady E. F., Bunnett N. W., Collins S. M., Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2004; 126: 693–702.
10. Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L., Martínez C., Casellas F.,

- Saperas E., Malagelada J. R.* Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum // *Gut*. 2007; 56, 203–209.
11. *Lee K. J., Kim Y. B., Kim J. H., Kwon H. C., Kim D. K., Cho S. W.* The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 1689–1694.
12. *Chiou E., Nurko S.* Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents // *Therapy*. 2011; 8 (3): 315–331.
13. *Levy R. L., Jones K. R., Whitehead W. E., Feld S. I., Talley N. J., Corey L. A.* Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology // *Gastroenterology*. 2001; 121 (4): 799–804.
14. *Фролькис А. В.* Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991. 224 с.
15. *Buonavolonta R., Coccorullo P., Turco R., Boccia G., Greco L., Staiano A.* Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (5): 500–505.
16. *Saito Y. A., Mitra N., Mayer E. A.* Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterology*. 2010; 138 (4): 1276–1285.
17. *Ботвинев О. К., Еремеева А. В., Мохаммед Гамал Элдин Мансур Али.* Клинические особенности синдрома раздраженного кишечника у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2011; 9 (6): 16–18.
18. *Barkhordari E., Rezaei N., Ansari-pour B., Larki P., Alighardashi M., Ahmadi-Ashtiani H. R., Mahmoudi M., Keramati M. R., Habibollahi P., Bashashati M., Ebrahimi-Daryani N., Amirzargar A. A.* Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *J Clin Immunol*. 2010; 30: 74–79.
19. *Barkhordari E., Rezaei N., Mahmoudi M., Larki P., Ahmadi-Ashtiani H. R., Ansari-pour B., Alighardashi M., Bashashati M., Amirzargar A. A., Ebrahimi-Daryani N.* T-helper 1, T-helper 2, and T-regulatory cytokines gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Inflammation*. 2010; 33: 281–286.
20. *Villani A. C., Lemire M., Thabane M., Belisle A., Geneau G., Garg A. X., Clark W. F., Moayyedi P., Collins S. M., Franchimont D., Marshall J. K.* Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis // *Gastroenterology*. 2010; 138: 1502–1513.
21. *Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., Trevisani M., Campi B., Geppetti P., Tonini M., Bunnett N. W., Grundy D., Corinaldesi R.* Mast cell-dependent excitation of viscerosensitive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2007; 132: 26–37.
22. *Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C., Zeller F., Langer R., Daniel H., Michel K., Schemann M.* Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2009; 137: 1425–1434.
23. *Kim H. S., Lim J. H., Park H., Lee S. I.* Increased immunoreactive cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection—an observation in a small case control study // *Yonsei Med.* 2010; 51: 45–51.
24. *Cenac N., Andrews C. N., Holzhausen M., Chapman K., Cottrell G., Andrade-Gordon P., Steinhoff M., Barbara G., Beck P., Bunnett N. W., Sharkey K. A., Ferraz J. G., Shaffer E., Vergnolle N.* Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome // *J Clin Invest*. 2007; 117: 636–647.
25. *Chadwick V. S., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A., Wilson I.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002; 122: 1778–1783.
26. *Törnblom H., Lindberg G., Nyberg B., Veress B.* Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002; 123: 1972–1979.
27. *Walker M. M., Talley N. J., Prabhakar M., Pennaneach C. J., Aro P., Ronkainen J., Storskrubb T., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Agreus L.* Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 765–773.
28. *Dunlop S. P., Jenkins D., Neal K. R., Spiller R. C.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // *Gastroenterology*. 2003; 125: 1651–1659.
29. *Dunlop S. P., Jenkins D., Spiller R. C.* Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1578–1583.
30. *Ohman L., Isaksson S., Lundgren A., Simrén M., Sjövall H.* A controlled study of colonic immune activity and 7-blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 980–986.
31. *Ohman L., Isaksson S., Lindmark A. C., Posserud I., Stotzer P. O., Strid H., Sjövall H., Simrén M.* T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1205–1212.
32. *Gwee K. A., Collins S. M., Read N. W., Rajnakova A., Deng Y., Graham J. C., McKendrick M. W., Mochhala S. M.* Increased rectal mucosal expression of interleukin in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome // *Gut*. 2003; 52: 523–526.
33. *Wang L. H., Fang X. C., Pan G. Z.* Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // *Gut*. 2004; 53: 1096–1101.
34. *Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A., Bairead E., Sherlock G., Tiesman J., Fulmer A., Kiely B., Dinan T. G., Shanahan F., Quigley E. M.* Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 1467–1476.
35. *Hod K., Dickman R., Sperber A., Melamed S., Dekel R., Ron Y., Halpern Z., Berliner S., Maharshak N.* Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of micro-inflammation in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23: 1105–1110.
36. *Dinan T. G., Clarke G., Quigley E. M. M., Scott L. V., Shanahan F., Cryan J., Cooney J., Keeling P. W.* Enhanced cholinergic-mediated increase in the proinflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors // *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2570–2576.
37. *Dinan T. G., Quigley E. M. M., Ahmed S. M. M., Scully P., O'Brien S., O'Mahony L., O'Mahony S., Shanahan F., Keeling P. W.* Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? // *Gastroenterology*. 2006; 130: 304–311.
38. *Liebrechts T., Adam B., Bredack C., Roth A., Heinzel S., Lester S., Downie-Doyle S., Smith E., Drew P., Talley N. J., Holtmann G.* Immune activation in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2007; 132: 913–920.
39. *Kindt S., Van Oudenhove L., Broekaert D., Kasran A., Ceuppens J. L., Bossuyt X., Fischler B., Tack J.* Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders // *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21: 389–398.
40. *Brint E. K., MacSharry J., Fanning A., Shanahan F., Quigley E. M.* Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable

- bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 329–336.
41. Langhorst J., Junge A., Rueffer A., Wehkamp J., Foell D., Michalsen A., Musial F., Dobos G. J. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 404–410.
42. Schoepfer A. M., Schaffer T., Seibold-Schmid B., Muller S., Seibold F. Antibodies to flagellin indicate reactivity to bacterial antigens in IBS patients // *Neurogastroenterol Motil*. 2008; 20: 1110–1118.
43. Gonsalkorale W. M., Perrey C., Pravica V., Whorwell P. J., Hutchinson I. V. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? // *Gut*. 2003; 52: 91–93.
44. Waterer G. W., Wunderink R. G. Science review: genetic variability in the systemic inflammatory response // *Crit Care*. 2003; 7: 308–314.
45. Van der Veek P. P. J., van den Berg M., de Kroon Y. E., Verspaget H. W., Masclee A. A. M. Role of tumor necrosis factor-and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2510–2516.
46. Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Zucchelli M., D'Amato M., Busciglio I., Burton D., Zinsmeister A. R. Genetic susceptibility to inflammation and colonic transit in lower functional gastrointestinal disorders: preliminary analysis // *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23: 935–943.
47. Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 163–173.
48. Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 380–400.
49. Valent P. Systemic mastocytosis // *Cancer Treat Res*. 2008; 142: 399–419.
50. Klooker T. K., Braak B., Koopman K. E., Welting O., Wouters M. M., van der Heide S., Schemann M., Bischoff S. C., van den Wijngaard R. M., Boeckstaens G. E. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *Gut*. 2010; 59: 1213–1221.
51. Mekkel G., Barta Z., Ress Z., Gyimesi E., Sipka S., Zeher M. Increased IgE-type antibody response to food allergens in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases // *Orv Hetil*. 2005; 146, № 17, 797–802. Collins S. M. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders // *Gastroenterology*. 1996; 111: 1683–1699.
52. Rao S. S., Read N. W., Brown C., Bruce C., Holdsworth C. D. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. 1987; 93: 934–940.
53. Morgan V., Pickens D., Gautam S., Kessler R., Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome // *Gut*. 2005; 54: 601–607.
54. Brandt L. J., Chey W. D., Foxx-Orenstein A. E., Quigley E., Schiller L., Schoenfeld P., Spiegel B., Talley N. J., Moayyedi P. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2009; 104, Suppl 1: s8–s35.
55. Roberts L., Wilson S., Singh S., Roalfe A., Greenfield S. Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial // *Br J Gen Pract*. 2006; 56: 115–121.
56. Simrén M., Ringström G., Björnsson E. S., Abrahamsson H. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome // *Psychosom Med*. 2004; 66: 233–238.
57. Saulnier D. M., Ringel Y., Heyman M. B., Foster J. A., Bercik P., Shulman R., Versalovic J., Verdu E., Dinan T. G., Hecht G., Guarner F. The intestinal microbiome, probiotics, and prebiotics in neurogastroenterology // *Gut Microbes*. 2013; 4: 17–27.
58. Barbara G., Stanghellini V., Brandi G., Cremon C., Di Nardo G., De Giorgio R., Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2560–2568.
59. Spiller R. C., Jenkins D., Thornley J. P., Hebden J. M., Wright T., Skinner M., Neal K. R. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut*. 2000; 47: 804–811.
60. Suply E., de Vries P., Soret R., Cossais F., Neunlist M. Butyrate enemas enhance both cholinergic and nitrergic phenotype of myenteric neurons and neuromuscular transmission in newborn rat colon // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 302: G1373–G1380.
61. Bercik P. The microbiota-gut-brain axis: learning from intestinal bacteria? // *Gut*. 2011; 60: 288–289.
62. Goehler L. E., Lyte M., Gaykema R. P. A. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology // *Brain Behav Immun*. 2007; 21: 721–726.
63. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., Deng Y., Blennerhassett P., Macri J., McCoy K. D., Verdu E. F., Collins S. M. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice // *Gastroenterology*. 2011; 141: 599–609, 609.e1–e3.
64. Bercik P., Verdu E. F., Foster J. A., Macri J., Potter M., Huang X., Malinowski P., Jackson W., Blennerhassett P., Neufeld K. A., Lu J., Khan W. I., Cortesy-Theulaz I., Cherbut C., Bergonzelli G. E., Collins S. M. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice // *Gastroenterology*. 2010; 139: 2102–2112.
65. Neufeld K. M., Kang N., Bienenstock J., Foster J. A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice // *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23: 255–264, e119.
66. Bailey M. T., Dowd S. E., Galley J. D., Hufnagle A. R., Allen R. G., Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation // *Brain Behav Immun*. 2011; 25: 397–407.
67. Bailey M. T., Dowd S. E., Parry N. M., Galley J. D., Schauer D. B., Lyte M. Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads to increased colonization by *Citrobacter rodentium* // *Infect Immun*. 2010; 78: 1509–1519.
68. Vicario M., Alonso C., Guiltarte M., Serra J., Martínez C., GonzálezCastro A. M., Lobo B., Antolín M., Andreu A. L., García-Arúmí E., Casellas M., Saperas E., Malagelada J. R., Azpiroz F., Santos J. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction // *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 65–77.
69. Chrousos G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunemediated inflammation // *N Engl J Med*. 1995; 332: 1351–1362.
70. Turnbull A. V., Rivier C. L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // *Physiol Rev*. 1999; 79: 1–71.
71. Sagami Y., Shimada Y., Tayama J., Nomura T., Satake M., Endo Y., Shoji T., Karahashi K., Hongo M., Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome // *Gut*. 2004; 53: 958–964.
72. Ohman L., Simrén M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome // *Dig Liver Dis*. 2007; 39: 201–215.

Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов при эндоскопическом лечении желчнокаменной болезни

М. Ф. Заривчацкий¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Ю. Пирожников

А. Г. Ермашов

А. В. Сандрацкая

ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера МЗ РФ, Пермь

Резюме. Целью исследования явилась оценка эффективности, безопасности и переносимости комплексных гомеопатических препаратов при эндоскопическом лечении желчнокаменной болезни. На основании данных исследования показана эффективность комплексных гомеопатических препаратов в предоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лечение, гомеопатические препараты.

Abstract. The objective of the study was the estimation of efficiency, safety and tolerability of complex homeopathic preparations in endoscopic treatment of cholelithiasis. On the basis of the research data, efficiency of complex homeopathic preparations in patients with cholelithiasis in the preoperative period was shown.

Keywords: cholelithiasis, treatment, homeopathic preparations.

Желчнокаменная болезнь относится к числу наиболее распространенных заболеваний. По данным бюро медицинской статистики Москвы, количество больных желчнокаменной болезнью на 100 000 жителей за последние 10 лет увеличилось почти в 1,5 раза. Ежегодно возрастает число нуждающихся в хирургическом лечении [4, 8]. Внедрение в практику современных миниинвазивных технологий несколько снизило процент послеоперационных осложнений и летальных исходов, но кардинально не решило проблему [1, 6]. Желчнокаменная болезнь нередко существует или развивается на фоне других заболеваний пищеварительного тракта, например гепатита, панкреатита, заболеланий желудка и двенадцатиперстной кишки и др. [2, 7]. Этому способствуют тесные анатомо-функциональные связи органов гастрогастропанкреатодуоденальной зоны. В послеоперационном периоде существует реальная угроза обострения билиарного панкреатита и гепатита, развития холангита и других

осложнений. Известно, что 60% больных после холецистэктомии предъявляют жалобы на боли в эпигастрии и диспепсию. В литературе нет единого мнения об их причинах. Большое значение в восстановлении после операций имеет реабилитация, единая методика которой отсутствует и которая оценивается по-разному [9]. Необходимы дальнейшее внедрение и усовершенствование малоинвазивных методов диагностики и хирургического лечения холелитиаза, формирование новых технологических подходов в прогнозировании и профилактике интра- и послеоперационных специфических и неспецифических осложнений, особенно у групп высокого операционного риска [3, 5].

Для профилактики и лечения осложнений после лапароскопической холецистэктомии необходима разработка специальных патогенетически обоснованных комплексов, в частности, с включением в них комплексных гомеопатических препаратов Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум, Убихинон композитум, Хепель. В соответствии с имеющимися научными данными, эти препараты должны оказать значимый клинический эффект при рассматриваемой патологии. Клиническому

изучению этого предположения посвящено настоящее исследование.

Цель исследования заключается в изучении лечебной эффективности, безопасности и переносимости комплексных гомеопатических препаратов Гепар композитум, Коэнзим композитум, Траумель С, Убихинон композитум и Хепель в периоперационном периоде у больных желчнокаменной болезнью.

Пациенты и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших лапароскопическую холецистэктомию и разделенных на две группы: основную (20 пациентов) и группу сравнения (20 пациентов). Возраст пациентов колебался от 31 до 60 лет (табл. 1) и составил в среднем в основной группе $48,6 \pm 7,85$ года, а в группе сравнения — $48,4 \pm 8,52$ года ($p > 0,05$). Из общего числа пациентов мужчины в обеих группах составили 10%, а женщины по 90%.

Всем больным по поводу желчнокаменной болезни, осложнившейся хроническим калькулезным холециститом, выполнена лапароскопическая холецистэктомия и дренирование подпеченоч-

¹ Контактная информация:
msch11957@mail.ru

Таблица 1

Разделение пациентов с желчнокаменной болезнью по возрасту и полу

Группы	Пол	Возраст, годы				Всего
		До 40	40–50	51–60	Старше 60	
Основная	М	0	0	2	0	2
	Ж	2	8	8	0	18
Сравнения	М	0	0	2	0	2
	Ж	2	8	8	0	18
Итого		4	16	20	0	40

Таблица 2

Продолжительность лечения пациентов в стационаре и сроки реабилитации в амбулаторных учреждениях

	Группы	
	Основная	Сравнения
Продолжительность стационарного лечения, дни	4,0 ± 0,67	5,7 ± 0,68 $p < 0,001$
Продолжительность реабилитации амбулаторно, дни	17,3 ± 1,16	16,9 ± 0,74 $p > 0,05$

Таблица 3

Динамика температуры тела у пациентов основной группы и группы сравнения

	Группы	
	Основная	Сравнения
После операции, °С	36,9 ± 0,37	37,6 ± 0,21 $p_2 < 0,001$
После окончания лечения, °С	36,4 ± 0,19 $p_1 < 0,001$	36,5 ± 0,19 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание. p_1 — статистические различия между показателями до и после лечения;
 p_2 — статистические различия между показателями основной группы и группы сравнения.

Таблица 4

Динамика встречаемости и выраженности болей и интенсивности диспепсических синдромов у пациентов с желчнокаменной болезнью под влиянием различных лечебных комплексов

Группы	Боли		Диспепсические синдромы	
	Встречаемость, %	Выраженность, баллы	Встречаемость, %	Выраженность, баллы
Основная при выписке из клиники	50	3,0 ± 0,82	40	3,0 ± 0,82
После окончания курса реабилитации	20	1,2 ± 0,42 $p_1 < 0,001$	10	1,0 ± 0,67 $p_1 < 0,001$
Сравнения при выписке из клиники	50	3,6 ± 0,52 $p_2 > 0,05$	40	3,4 ± 0,52 $p_2 > 0,05$
После окончания курса реабилитации	30	2,5 ± 0,53 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	30	2,1 ± 0,74 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примечание. p_1 — статистические различия между показателями в группе; p_2 — статистические различия между показателями основной группы и группы сравнения.

ного пространства полихлорвиниловой трубкой. Для холецистэктомии применена эндоскопическая система Stryker и набор хирургических инструментов фирмы Auto Suture. В предоперационном периоде пациенты основной группы в течение трех дней получали ежедневные внутривенные капельные вливания в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия препаратов: 1-я инъекция — Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум (по 1 ампл.); 2-я инъекция — Гепар композитум, Траумель С, Убихинон композитум (по 1 ампл.); 3-я инъекция включала

Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум (по 1 ампл.). Во время лапароскопической холецистэктомии в 20,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно вводили по 1 ампл. Гепар композитум, Траумель С и Коэнзим композитум. В послеоперационном периоде в течение 5 дней осуществляли инфузии антигематоксических препаратов в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия: 1-я инъекция — Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум (по 1 ампл.); 2-я инъекция — Гепар композитум, Траумель С, Убихинон композитум (по 1 ампл.); 3-я инъекция —

Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум (по 1 ампл.); 4-я инъекция — Гепар композитум, Траумель С, Убихинон композитум (по 1 ампл.); 5-я инъекция — Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум (по 1 ампл.). После выписки из стационара в поликлинике или во время реабилитации в специализированном отделении курорта Усть-Качка назначали следующее лечение в течение 2,5 недель: Траумель С (по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально) и Хепель (по 1 табл. 3 раза в день сублингвально). Препараты назначали натощак за 15 мин до еды. Пациенты принимали их вместе.

Пациенты группы сравнения каких-либо препаратов в предоперационном периоде не принимали. В послеоперационном периоде пациентам обеих групп в течение первых суток осуществляли внутривенные инфузии 500,0 мл 5% раствора глюкозы и 1000,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия, в течение 5 дней внутримышечно инъекцировали ампициллин (0,5 г через 8 часов). Дренажи из брюшной полости удаляли через 1 сутки после операции.

Оценку эффективности лечения проводили по динамике жалоб (боли в верхних отделах живота, слабость, быстрая утомляемость), по данным объективного обследования (изменение цвета кожных покровов, гепатомегалия, спленомегалия, энцефалопатия). Выраженность болевого синдрома оценивали в баллах по следующей схеме: ноющая, тупая боль слабой интенсивности — 1 балл, давящая — 2 балла, распирающая — 3 балла, острая — 4 балла, колющая, высокой интенсивности — 5 баллов. Интенсивность диспепсических синдромов определяли по наличию тошноты (постоянная/после еды), изжоги (постоянная/после еды), отрыжки (воздухом/пищей), горечи во рту (постоянная/утром), метеоризма, неустойчивого стула. Измеряли температуру тела в динамике, оценивали характер заживления ран, наличие послеоперационных раневых и других осложнений.

При общепринятых исследованиях определяли содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ. Уровень билирубина исследовали колориметрическим диазметодом по Jendrassik, холестерина — энзиматическим колориметрическим методом, щелочной фосфатазы — оптимизированным кинетическим методом, глюкозы — глюкозооксидантным методом, альфа-амилазы — оптимизированным энзиматическим кинетическим методом. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) исследовали

оптимизированным энзиматическим кинетическим методом. Креатинин определяли основанным на реакции Яффе без депротеинизации псевдокинетическим двухточечным методом, а мочевины — уреазным кинетическим методом. О состоянии системы гемостаза судили по величине протромбинового индекса и концентрации фибриногена. Последнюю определяли по Рутбергу.

Ультразвуковое исследование внутренних органов и изучение печеночного кровотока проводили на аппаратах Toshiba SAL-383 и Medison-8800, а компьютерную томографию — на компьютерном спиральном томографе Picker-PQS. По показаниям проводили диагностическую лапароскопию при помощи эндоскопической видеосистемы фирмы Stryker.

Материалы исследования подвергнуты математической обработке с помощью пакетов статистических программ Excel 2003, Statistica for Windows 6.0. Для характеристики количественных признаков в разных группах применялись непараметрические критерии Вальда–Вольфовитса, Манна–Уинти и Колмогорова–Смирнова. Статистически значимыми считались различия при уровне этих критериев, меньшем 0,05.

Результаты и обсуждения

Назначенные лечебные комплексы антигемотоксических препаратов переносились больными хорошо, каких-либо нежелательных реакций и осложнений при их использовании не наблюдалось. Не отмечено также признаков несовместимости антигемотоксических препаратов с аллопатическими средствами.

Включение в лечебный комплекс антигемотоксических препаратов способствовало сокращению сроков стационарного лечения пациентов с $5,7 \pm 0,68$ суток в группе сравнения до $4,0 \pm 0,67$ суток в основной группе ($p < 0,001$) (табл. 2). Амбулаторная реабилитация составила в основной группе $17,3 \pm 1,16$ дня, а в группе сравнения — $16,9 \pm 0,74$ суток.

В табл. 3 представлена динамика температуры тела у пациентов обеих групп. После операции более выраженная гипертермия ($37,6 \pm 0,21$ °C) была в группе сравнения, чем в основной, где она была равна $36,9 \pm 0,37$ °C ($p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что антигемотоксические средства, примененные в предоперационном периоде и во время оперативного вмешательства, обладают противовоспалительным, детоксикационным и иммуномодулирующим

Таблица 5
Динамика некоторых параметров периферической крови больных желчнокаменной болезнью под влиянием различных лечебных комплексов

Параметры	Группы пациентов и время исследования			
	Основная		Сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,92 \pm 0,19$	$4,12 \pm 0,19$ $p_1 > 0,05$	$3,83 \pm 0,15$ $p_2 > 0,05$	$3,97 \pm 0,21$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$113,8 \pm 4,8$	$120,8 \pm 5,03$ $p_1 < 0,05$	$111,0 \pm 7,26$ $p_2 < 0,05$	$104,1 \pm 6,89$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$5,85 \pm 0,28$	$5,04 \pm 0,38$ $p_1 < 0,001$	$7,63 \pm 0,51$ $p_2 < 0,001$	$5,84 \pm 0,72$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
СОЭ, мм/ч	$15,6 \pm 2,17$	$8,1 \pm 1,79$ $p_1 < 0,001$	$19,8 \pm 2,30$ $p_2 < 0,05$	$13,9 \pm 1,85$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание. p_1 — статистические различия между показателями до и после лечения;
 p_2 — статистические различия между показателями основной группы и группы сравнения.

действием. Послеоперационный период в основной группе отличался меньшей встречаемостью и выраженностью болевого и диспепсического синдромов (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что распространенность болевого синдрома при выписке из стационара составляла по 50% в основной группе и группе сравнения, а после окончания курса реабилитации она снизилась в основной группе до 20%, а в группе сравнения до 30%. Аналогичная закономерность обнаружена и в регрессе диспепсических синдромов. Встречаемость их после окончания курса стационарного лечения была одинаковой в обеих группах, составив 40%, а после окончания курса реабилитации она в основной группе снизилась до 10%, а в группе сравнения — до 30%.

Выраженность болевого синдрома при выписке из клиники в основной группе составила $3,0 \pm 0,82$ балла, а в группе сравнения — $3,6 \pm 0,52$ балла. Различия между этими показателями не существенны и статистически недостоверны ($p > 0,05$). Окончание курса реабилитации характеризовалось снижением интенсивности болевых ощущений в основной группе до $1,2 \pm 0,42$ балла, что существенно отличалось от аналогичного показателя группы сравнения — $2,5 \pm 0,53$ балла ($p < 0,001$). Интенсивность диспепсических синдромов после окончания курса реабилитации также была более выраженной в группе сравнения ($2,1 \pm 0,74$ балла) по сравнению с основной группой ($1,0 \pm 0,67$ балла, $p < 0,001$).

Определенные положительные тенденции в течении послеоперационного периода обнаружены и при лабораторных исследованиях. Из табл. 5 видно, что примененный лечебный комплекс

с включением антигемотоксических препаратов способствовал умеренному повышению содержания гемоглобина, снижению концентрации лейкоцитов и величины СОЭ.

У пациентов группы сравнения зарегистрировано снижение уровня гемоглобина. Уменьшение показателей содержания лейкоцитов и СОЭ в группе сравнения было выражено в меньшей степени, чем в основной группе. Биохимические исследования крови подтвердили положительное влияние антигемотоксических средств на функциональные способности печени, о чем свидетельствует снижение уровня билирубина, АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы. В группе сравнения зарегистрировано лишь снижение уровня АСТ и щелочной фосфатазы (табл. 6). Оперативные вмешательства на желчном пузыре сопровождались повышением содержания α -амилазы до $133,6 \pm 9,37$ ЕД/л в основной группе и $153,6 \pm 9,37$ ЕД/л в группе сравнения ($p < 0,05$). После окончания курса лечения содержание α -амилазы существенно снизилось в обеих группах, достигнув в основной группе $93,2 \pm 9,65$ ЕД/л, а в группе сравнения $101,5 \pm 12,78$ ЕД/л ($p > 0,05$).

В обеих группах пациентов произошло умеренное снижение уровня креатинина, а содержание мочевины не претерпело существенных изменений (табл. 7). Протромбиновый индекс повысился в основной группе с $71,6 \pm 3,7\%$ до $76,1 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), а в группе сравнения произошло его повышение с $72,8 \pm 3,79\%$ до $74,7 \pm 5,74\%$, что оказалось не существенным и статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Уровень фибриногена после операции был одинаков в обеих сравниваемых

Таблица 6

Динамика биохимических параметров крови больных желчнокаменной болезнью под влиянием различных лечебных комплексов

Параметры	Группы пациентов и время исследования			
	Основная		Сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Билирубин общий, мкмоль/л	17,8 ± 4,73	11,9 ± 2,92 $p_1 < 0,05$	18,3 ± 3,02 $p_2 > 0,05$	17,8 ± 2,39 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Билирубин связанный, мкмоль/л	6,0 ± 1,94	3,0 ± 1,05 $p_1 < 0,05$	6,1 ± 2,08 $p_2 > 0,05$	5,4 ± 1,17 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Билирубин свободный, мкмоль/л	11,8 ± 3,58	8,9 ± 2,64 $p_1 > 0,05$	12,2 ± 1,75 $p_2 > 0,05$	12,4 ± 2,72 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Альфа-амилаза, ЕД/л	133,6 ± 9,37	93,2 ± 9,65 $p_1 < 0,001$	153,6 ± 9,37 $p_2 < 0,001$	101,5 ± 12,78 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,83 ± 0,79	5,35 ± 0,53 $p_1 > 0,05$	4,88 ± 0,69 $p_2 > 0,05$	5,01 ± 0,43 $p_1 > 0,05$ $p_1 > 0,05$
АЛТ, ЕД/л	25,7 ± 4,52	13,7 ± 3,59 $p_1 < 0,001$	36,0 ± 4,69 $p_2 < 0,001$	30,2 ± 8,73 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
АСТ, ЕД/л	21,4 ± 4,09	13,0 ± 2,16 $p_1 < 0,001$	31,6 ± 4,17 $p_2 < 0,001$	14,0 ± 2,45 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	114,0 ± 8,38	95,1 ± 10,02 $p_1 < 0,001$	120,2 ± 8,56 $p_2 < 0,05$	100,8 ± 5,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примечание. p_1 — статистические различия между показателями до и после лечения;
 p_2 — статистические различия между показателями основной группы и группы сравнения.

Таблица 7

Динамика биохимических и коагулологических параметров крови больных желчнокаменной болезнью под влиянием различных лечебных комплексов

Параметры	Группы пациентов и время исследования			
	Основная		Сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин, ммоль/л	4,49 ± 1,06	4,27 ± 0,86 $p_1 > 0,05$	4,64 ± 0,93 $p_2 > 0,05$	4,46 ± 0,83 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	97,0 ± 4,62	83,2 ± 9,95 $p_1 < 0,05$	97,3 ± 4,72 $p_2 > 0,05$	82,8 ± 8,28 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Мочевина, ммоль/л	6,63 ± 0,67	6,3 ± 0,47 $p_1 > 0,05$	6,85 ± 0,64 $p_2 > 0,05$	6,5 ± 0,47 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Протромбиновый индекс, %	71,6 ± 3,17	76,1 ± 3,54 $p_1 < 0,05$	72,8 ± 3,79 $p_2 > 0,05$	74,7 ± 5,74 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Фибриноген, г/л	3,39 ± 0,28	3,32 ± 0,25 $p_1 > 0,05$	3,16 ± 0,42 $p_2 > 0,05$	2,63 ± 0,43 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание. p_1 — статистические различия между показателями до и после лечения;
 p_2 — статистические различия между показателями основной группы и группы сравнения.

группах, а после окончания курса реабилитации в основной группе составил $3,32 \pm 0,25$ г/л, а в группе сравнения $2,63 \pm 0,43$ г/л ($p < 0,05$).

В основной группе послеоперационные раны у всех пациентов зажили первичным натяжением без явлений воспаления, а в группе сравнения у шести больных были воспалительные инфильтраты краев ран, которые завершились нагноением у четырех пациентов. Для

лечения этих больных были сняты швы, эвакуирован гной и осуществлено дренирование подкожной клетчатки. Раны зажили вторичным натяжением.

Выводы

На основании полученных нами результатов следует рекомендовать для внедрения в клиническую практику антигомотоксические препараты Гепар композитум, Траумель С, Коэнзим композитум,

Убихинон композитум, которые целесообразно применять в предоперационном периоде, во время лапароскопической холецистэктомии и в первые 5 дней послеоперационного периода. В процессе реабилитации в амбулаторных условиях в специализированных отделениях курорта Усть-Качка хорошо зарекомендовал себя прием препаратов Траумель С и Хепель в течение 2,5 недель.

Включение в программу лечения этих препаратов позволяет уменьшить интоксикацию, нормализовать иммунологические реакции, достичь обезболивающего и кровоостанавливающего эффекта, укрепить печеночные клетки, защитить поджелудочную железу. Переносимость пациентами препаратов хорошая, они сочетаются с примененными аллопатическими средствами. ■

Литература

1. Заривчацкий М. Ф., Сандрацкая А. В., Колыванова М. В., Ермашов А. Г., Голованенко А. В. Эндоскопические методы лечения желчнокаменной болезни и ее осложнений. В кн.: Мининвазивная хирургия в клинике и эксперименте. Материалы Рос. науч.-практ. конф. Пермь, 2003. С. 52–53.
2. Мохов Е. М., Семенов И. А., Лубашевский В. Т. Морфологические изменения печени при желчнокаменной болезни и качество жизни оперированных больных // Анналы хирургической гепатологии. 2008. № 2. С. 65–68.
3. Ремизов А. С., Киселев А. И., Желнинов М. Г., Ефанов Д. А., Лодыгин А. В., Ахметов А. Опыт бездренажной холецистэктомии/Тез. докл. XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии. Екатеринбург, 2009. С. 190–191.
4. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей // Под ред. А. Е. Борисова. Том I. СПб: Изд-во «Скифия», 2003. 485 с.
5. Рутгайзер Я. М. Возможности использования клинико-психологических методов в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. № 6. С. 38–45.
6. Сандаков П. Я., Самарцев В. А., Дьяченко М. И. Мининвазивные технологии в хирургии желчевыводящих путей у геронтологических больных // Эндоскопическая хирургия. № 5. 2003. С. 122.
7. Сотниченко Б. А., Макаров В. И., Савицкая Н. В. Эндовидеохирургическое лечение больных осложненными формами острого холецистита // Анналы хирургической гепатологии. 2007. № 2. С. 75–78.
8. Хирургия печени и желчевыводящих путей / Под ред. Б. И. Альперовича. Томск, 1997. 605 с.
9. Черкасов В. А., Попов А. В., Гуцинский Л. Б., Палатова Л. Ф. Тактика ведения раннего послеоперационного периода у больных холелитиазом // Пермский медицинский журнал. 2003. № 3–4. С. 27–30.

Хепель

Надежная защита печени от токсинов
и факторов окружающей среды



- Препарат обладает доказанной гепатопротекторной активностью
- Защищает печень от действия токсинов и факторов окружающей среды
- Применяется при различных заболеваниях печени (воспалительных, токсических)
- Используется в комплексных схемах терапии хронических заболеваний ЖКТ и кожи
- Стандартная дозировка - по 1 таблетке 3 раза в сутки



Регистрационное удостоверение П №01 2423/01 от 24.08.2010

Реклама

-Heel

www.heel.com

Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК

В. В. Цуканов¹, доктор медицинских наук, профессор

Э. В. Каспаров, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Васютин, кандидат медицинских наук

Ю. Л. Тонких, кандидат медицинских наук

ФГБНУ НИИ МПС, Красноярск

Резюме. Рассмотрена роль иммунной системы в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) для обоснования возможности повышения эффективности его терапии. В настоящее время следует считать доказанной значительную роль активации иммунной системы, среди которой выделяется дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, в развитии СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, иммунитет, цитокины, терапия, эффективность, безопасность.

Abstract. A literature review on immune system in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) to improve its therapy is presented in this article. It is proved that activation of the immune system and increasingly the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines plays an important role in development of IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, pathogenesis, immunity, cytokines, treatment, efficacy, safety.

Создание Римских критериев IV в очередной раз подчеркнуло значимость функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе синдрома раздраженного кишечника (СРК) [1]. Распространенность этой патологии является очень высокой и варьирует в различных странах на уровне 10–20% [2]. Сложность ведения пациентов с СРК связана с гетерогенностью клинических проявлений, требующих дифференцированного подхода к лечению различных пациентов [3]. В свою очередь это делает чрезвычайно актуальным изучение патофизиологии СРК [4].

В настоящее время принято считать, что патогенез СРК является мультифакториальным [5]. Существуют теории, которые выдвигают на первый план нарушения желудочно-кишечной моторики [6], висцеральной гиперчувствительности [7], активацию иммунной системы [8], увеличение кишечной проницаемости [9] и биопсихосоциальные взаимодействия [10]. Современный этап в исследовании СРК в значительной степени сводится к попыткам установить механизм

взаимодействия отдельных фрагментов патогенеза СРК. В данном обзоре акцент будет сделан преимущественно на роль активации иммунной системы в развитии патологии и возможность применения препаратов с универсальным механизмом действия, воздействующих на различные звенья патогенеза СРК.

Одними из первых высказали идею о значимости активации иммунной системы в патогенезе СРК V.S. Chadwick и соавт. Проанализировав морфологические препараты кишечника у 78 пациентов с СРК, эти авторы обнаружили увеличение количества активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты, нейтрофилы и тучные клетки в слизистой кишечника у пациентов с СРК [11]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время к иммунной системе, влияющей на развитие СРК, принято относить изменение количества тучных клеток, баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и увеличение кишечной проницаемости [12]. Существует ряд сообщений о повышении уровня провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с СРК [13]. Описано повышение содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-1β (ИЛ-1β) у пациентов с СРК [14, 15]. В систематическом обзо-

ре также выделяется роль полиморфизма ФНО-α и ИЛ-10 для развития СРК [16]. Авторы специального обзора, посвященного роли генетического полиморфизма в патогенезе СРК, верифицируют идею значимости полиморфизмов ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в патогенезе этой патологии [17].

Важным аспектом является изучение иммунокомпетентных клеток в ткани кишечника. При всех субтипах СРК количество тучных клеток превалирует во всех отделах кишечника в сравнении со здоровыми лицами [18]. Т- и В-лимфоциты в стенке кишечника являются ключевыми компонентами адаптивной иммунной системы в пищеварительном тракте. Плотность Т-лимфоцитов значительно повышена у пациентов с СРК [19]. Настойчиво высказывается мнение о повышении содержания провоспалительных цитокинов [20, 21] и о снижении количества ИЛ-10 в слизистой кишечника у пациентов с СРК [7].

Определенную роль в патогенезе СРК играет нарушение кишечной проницаемости, которое может приводить к проникновению в стенку кишечника и кровотока патогенов [12]. Такие провоспалительные цитокины, как ФНО-α, ИЛ-1β и интерферон-γ, могут разрушать эпителиальный барьер кишечни-

¹ Контактная информация:
gastro@imprn.ru

ка через изменение плотных контактов клеток [22]. Ключевые факторы иммунной активации и некоторые аспекты ее роли в патофизиологии СРК показаны на рис. 1 (адаптировано из Matricson J. и соавт., 2012 [12]).

Принципиальное значение имеют механизмы конвергенции нейроэндокринных и иммунных механизмов в патогенезе СРК [23]. ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β имеют нейромодуляторные эффекты, стимулирующие подслизистые моторно-секреторные нейроны. Это может привести к изменениям функционирования кишечника, включая сократимость, всасывание и секрецию [24, 25]. ИЛ-6 и ИЛ-1 β также влияют на ионный транспорт в слизистой, проницаемость эпителия и усиливают холинергическую нейротрансмиссию [26]. Цитокины играют роль в ноцицепции и проведении болевых сигналов, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности [27].

Другим важным аспектом патогенеза СРК является взаимодействие биопсихосоциальных факторов и иммунной системы. Острый стресс вызывает увеличение числа лейкоцитов, естественных киллеров и CD8⁺ Т-лимфоцитов, уменьшает число В-клеток и стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов [28]. Иммунные клетки экспрессируют рецепторы для различных стресс-ассоциированных пептидов, включая кортиколиберин. На Т-хелперах обнаружены рецепторы как к кортиколиберину, так и ИЛ-6 [29, 30]. Кортиколибериновые пептиды обладают мощным иммуномодулирующим действием, включая деградацию тучных клеток и секрецию цитокинов [29, 31]. На рис. 2 показана схема взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем в патогенезе СРК (адаптировано из Buckley M. M. и соавт., 2014 [23]).

Таким образом, очевидно, что патофизиология СРК представляет собой взаимодействие различных факторов. Большое значение сейчас придается механизмам иммунной и нейрогуморальной ассоциации различных звеньев патогенеза. В этой связи безусловно рациональной представляется терапия, обладающая мультивекторным действием [32]. Оптимальным выбором в этой ситуации является новый инновационный препарат Колофорт, в создании которого была применена технология производства релиз-активных антител. Релиз-активные антитела образуются в результате технологической обработки аффинно очищенных антител, что приводит к появлению специфической активности

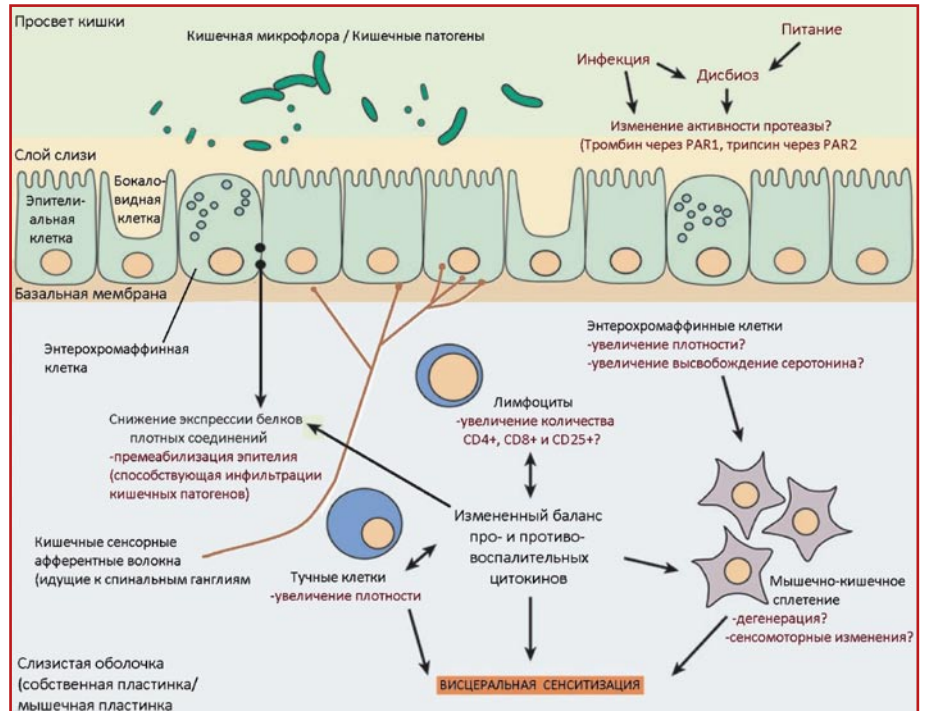


Рис. 1. Ключевые факторы, вовлеченные в иммунную активацию и потенциальные патофизиологические механизмы у больных СРК

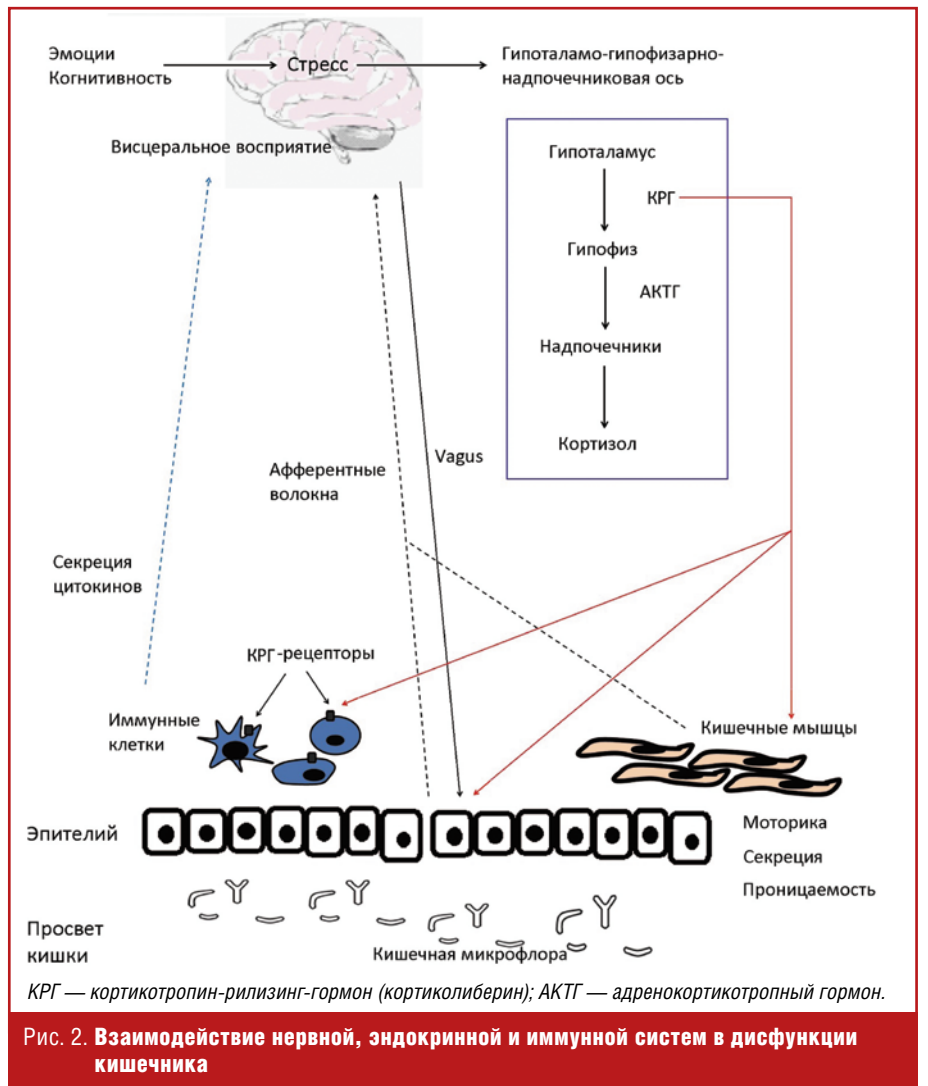


Рис. 2. Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем в дисфункции кишечника

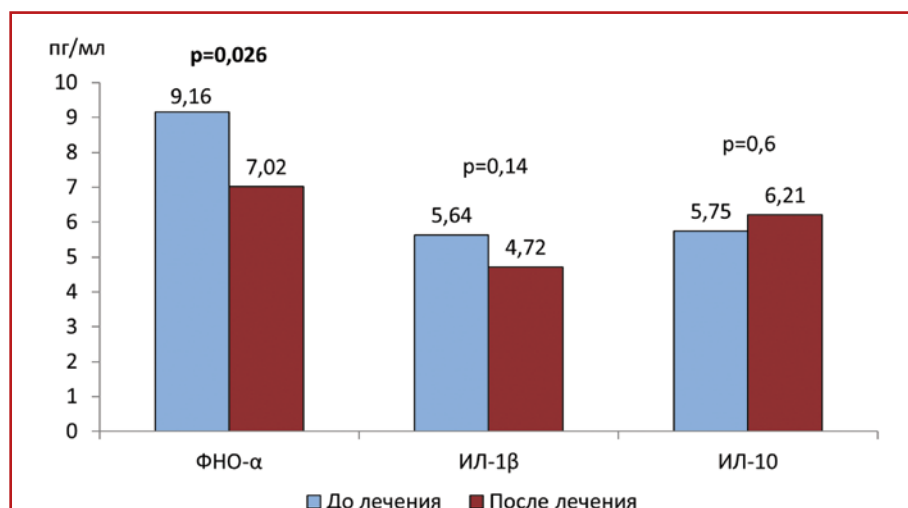


Рис. 3. Динамика содержания ФНО-α и интерлейкинов в крови при лечении СРК Колофортом

исходного вещества. Колофорт содержит релиз-активные антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа (противовоспалительное действие с нормализацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), к мозгоспецифическому белку S-100 (устранение внутреннего напряжения, тревоги, нормализация ряда висцеральных функций) и к гистамину (спазмолитическое, противовоспалительное и противоотечное действие).

Официальными показаниями к применению Колофорта являются синдром раздраженного кишечника и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Режим дозирования: 1–2 таблетки 2 раза в день (сублингвально до полного растворения) в течение 1–3 месяцев. При необходимости курс лечения можно продлить до 6 месяцев и/или повторить через 1–2 месяца. На фоне выраженного обострения заболеваний возможно увеличение частоты приема до 4 раз в сутки на срок от 7 до 14 дней.

Нами выполнено исследование эффективности препарата Колофорт для лечения пациентов с СРК. В обследование были включены 52 пациента (16 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 26 до 59 лет. Диагноз СРК устанавливался на основании Римских критериев III. Перед постановкой диагноза пациенты наблюдались не менее 4 месяцев, в течение которых проводилось комплексное обследование для исключения органической патологии. Пациенты принимали Колофорт в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель, затем по 2 таблетки 2 раза в день 2,5 месяца. Пациенты осматривались через 2 недели, 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца от начала лечения для оценки

динамики симптоматики и психологического статуса. Содержание ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-10 до и после лечения определялось методом иммуноферментного анализа. Через 3 месяца лечения Колофортом был получен отчетливый положительный клинический эффект, который проявлялся в уменьшении болевого синдрома, снижении проявлений висцеральной гиперчувствительности; улучшении субъективных ощущений, связанных с нарушениями стула, формы стула, улучшении показателей, характеризующих психологический статус больных и снижение содержания ФНО-α в крови после окончания лечения (рис. 3).

Побочных эффектов при курсовом лечении СРК препаратом Колофорт практически не обнаружено. Препарат Колофорт показал высокую эффективность в купировании симптомов, нормализации психологического статуса и снижении ФНО-α при лечении СРК.

Заключение

Патогенез СРК является сложным мультифакторным процессом. В настоящее время следует считать доказанной значительную роль активации иммунной системы, среди которой выделяется дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии патологии. Конвергенция нейроэндокринной и иммунной систем объясняет изменение моторной функции, висцеральной чувствительности, проницаемости кишечника и ассоциацию с биопсихосоциальными факторами у пациентов с СРК. Новые возможности в терапии СРК создает препарат Колофорт, обладающий нормализующим действием на содержание про- и противовоспалительных цитокинов

и позитивным влиянием на другие звенья патогенеза данной патологии. ■

Литература

1. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1393–1407.
2. Lovell R. M., Ford A. C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (7): 712–721.
3. Soares R. L. Irritable bowel syndrome: a clinical review // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (34): 12144–12160.
4. Lee Y. J., Park K. S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (10): 2456–2469.
5. Chang J. Y., Talley N. J. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies // *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27 (1): 72–78.
6. Stanghellini V., Tosetti C., Barbara G., De Giorgio R., Cogliandro L., Cogliandro R., Corinaldesi R. Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2002; 97 (11): 2738–2743.
7. Tillisch K., Labus J. S. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterology*. 2011; 140 (2): 407–411.
8. Camilleri M., Lusch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303 (7): G775–G785.
9. Camilleri M., Gorman H. Intestinal permeability and irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19 (7): 545–552.
10. Tanaka Y., Kanazawa M., Fukudo S., Drossman D. A. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome // *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17 (2): 131–139.
11. Chadwick V. S., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A., Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002; 122 (7): 1778–1783.
12. Matricon J., Meleine M., Gelot A., Piche T., Dapoigny M., Muller E., Ardid D. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36 (11–12): 1009–1031.
13. McKernan D. P., Gaszner G., Quigley E. M., Cryan J. F., Dinan T. G. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (9): 1045–1052.
14. Liebrechts T., Adam B., Bredack C., Röth A., Heinzel S., Lester S., Downie-Doyle S., Smith E., Drew P., Talley N. J., Holtmann G. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2007; 132 (3): 913–920.
15. Scully P., McKernan D. P., Keohane J., Groeger D., Shanahan F., Dinan T. G., Quigley E. M. Plasma

- cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (10): 2235–2243.
16. *Bashashati M., Rezaei N., Bashashati H., Shafeyoun A., Daryani N.E., Sharkey K.A., Storr M.* Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24 (12): 1102–e566.
 17. *Cheung C.K., Wu J.C.* Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (47): 17693–17698.
 18. *Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C., Zeller F., Langer R., Daniel H., Michel K., Schemann M.* Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2009; 137 (4): 1425–1434.
 19. *Ohman L., Isaksson S., Lindmark A.C., Posserud I., Stotzer P.O., Strid H., Sjövall H., Simrén M.* T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (5): 1205–1212.
 20. *Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A., Baired E., Sherlock G., Tiesman J., Fulmer A., Kiely B., Dinan T.G., Shanahan F., Quigley E.M.* Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // *Scand J Gastroenterol.* 2008; 43 (12): 1467–1476.
 21. *Beatty J.K., Bhargava A., Buret A.G.* Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection // *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (14): 3976–3985.
 22. *Al-Sadi R.M., Ma T.Y.* IL-1beta causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability // *J Immunol.* 2007; 178 (7): 4641–4649.
 23. *Buckley M.M., O'Mahony S.M., O'Malley D.* Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (27): 8846–8858.
 24. *O'Malley D.L., Liston M., Hyland N.P., Dinan T.G., Cryan J.F.* Colonic soluble mediators from the maternal separation model of irritable bowel syndrome activate submucosal neurons via an interleukin-6-dependent mechanism // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300 (2): G241–G252.
 25. *Zhang L., Hu L., Chen M., Yu B.* Exogenous interleukin-6 facilitated the contraction of the colon in a depression rat model // *Dig Dis Sci.* 2013; 58 (8): 2187–2196.
 26. *Kindt S., Vanden Berghe P., Boesmans W., Roosen L., Tack J.* Prolonged IL-1beta exposure alters neurotransmitter and electrically induced Ca (2+) responses in the myenteric plexus // *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22 (3): 321–e85.
 27. *De Jongh R.F., Vissers K.C., Meert T.F., Booij L.H., De Deyne C.S., Heylen R.J.* The role of interleukin-6 in nociception and pain // *Anesth Analg.* 2003; 96 (4): 1096–1103.
 28. *Leonard B.E.* Changes in the immune system in depression and dementia: causal or co-incident effects? // *Int J Dev Neurosci.* 2001; 19 (3): 305–312.
 29. *Dinan T.G., Quigley E.M., Ahmed S.M., Scully P., O'Brien S., O'Mahony L., O'Mahony S., Shanahan F., Keeling P.W.* Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? // *Gastroenterology.* 2006; 130 (2): 304–311.
 30. *O'Malley D., Cryan J.F., Dinan T.G.* Crosstalk between interleukin-6 and corticotropin-releasing factor modulate submucosal plexus activity and colonic secretion // *Brain Behav Immun.* 2013; 30: 115–124. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.01.078.
 31. *Tsatsanis C., Androulidaki A., Dermizaki E., Gravanis A., Margioris A.N.* Corticotropin releasing factor receptor 1 (CRF1) and CRF2 agonists exert an anti-inflammatory effect during the early phase of inflammation suppressing LPS-induced TNF-alpha release from macrophages via induction of COX-2 and PGE2 // *J Cell Physiol.* 2007; 210 (3): 774–783.
 32. *Маев И.В., Чермушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Чермушкина Н.В.* Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины // *Тер. арх.* 2015; 87 (2): 4–10.

Колофорт

**комплексный лекарственный препарат
для лечения синдрома
раздраженного кишечника**

- Нормализует моторику кишечника
- Снижает интенсивность абдоминальной боли
- Нормализует стул при любой форме СРК
- Обладает стресспротекторным действием
- Оказывает противовоспалительное действие

горячая линия:
+7(495) 681-09-30
www.materiamedica.ru

реклама
РУ №006226/10

Схема приема:

курс от 1 месяца
сублингвально



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С
ИНСТРУКЦИЕЙ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы

М. Ф. Осипенко*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Скалинская*, кандидат медицинских наук

М. А. Ливзан**, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

** ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Ингибиторы протонной помпы относятся к одной из самых назначаемых групп лекарственных препаратов в гастроэнтерологии и при внутренних болезнях. Хорошая переносимость и малое количество побочных эффектов при недлительном назначении хорошо известны. Однако значительное удлинение сроков их приема приводит к необходимости пристального наблюдения за возникновением нежелательных явлений при их длительном применении.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, пантопразол, *Clostridium difficile*, переломы, клопидогрел, межлекарственные взаимодействия, CYP2C19, деменция, сахарный диабет, гипомagneзиемия.

Abstract. Proton pump inhibitors is one of the most prescribed groups of preparations in gastroenterology and internal diseases. Good tolerance and insignificant side effects in short-term prescription are well-known. However, significant extension of the time of their administration cause the necessity of thorough observation of occurrence of undesirable events in their long-term application.

Keywords: proton pump inhibitors, pantoprazol, *Clostridium difficile*, fractures, clopidogrel, inter-drug interactions, CYP 2C19, dementia, diabetes mellitus, hypomagnesaemia.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) относятся к наиболее часто назначаемым лекарственным препаратам во всем мире и широко используются для подавления кислотопродукции с 1989 г. Особенно резко возросло их назначение в связи с их эффективностью в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и язвенной болезни. Так, в 2009 г. около 21 млн человек в США принимали ИПП, а ежегодные продажи возросли до 13,9 миллиардов долларов. С 2009 г. по 2013 г. количество назначений ИПП выросло с 146 до 164 млн. Например, в Испании доля их продаж заняла 5,5% всего оборота лекарственных средств по стране [1].

Результаты клинических исследований подтвердили их хорошую переносимость. В рамках широкомасштабных клинических исследований показаны безопасность и широкий терапевтический диапазон ИПП. Так, однократное применение эзоме-

празола внутрь в дозе 80 мг не вызвало каких-либо симптомов, как и прием омепразола в дозе 400 мг. Прием эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как и прием омепразола в дозе 560 мг и рабепразола в дозе 160 мг. Минимальные нежелательные реакции не потребовали лечения [2, 3].

В реальной клинической практике длительность приема ИПП возрастает согласно рекомендациям международных исследований [1]. Так, необходимость длительного приема ИПП возникает при часто рецидивирующих кислотозависимых заболеваниях (КЗЗ), тяжелых формах ГЭРБ, пищеводе Барретта, приеме низких доз Аспирина в группах риска.

Но, как и любой лекарственный препарат, ИПП не лишены побочных эффектов. Побочным действием считается любая реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых инструкцией по его применению [4]. В ходе клинических исследований ИПП были зафиксирова-

ны нежелательные реакции, слабо или умеренно выраженные, преходящего характера, частота которых колебалась от 1% до 3%. Наиболее часто (отметили от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ пациентов) возникали жалобы на головную боль, боль в животе, запор, диарею, метеоризм и тошноту.

ИПП представляют собой пролекарства — замещенные бензимидазолы, проявляющие слабоосновные свойства. Активация пролекарств происходит в кислой среде в два этапа: сначала к атому азота пиридинового кольца присоединяется протон (H^+), что, в свою очередь, приводит к внутримолекулярной перестройке и образованию дополнительного цикла между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом. Образующийся циклический сульфенамид необратимо связывается с H^+/K^+ -АТФазой секреторных канальцев секреторно-активных обкладочных клеток, подавляя их способность вырабатывать соляную кислоту. В желудке препарат активируется в два этапа: сначала образуется его сульфеновое соединение, которое, в свою очередь, соединяется с ионами водорода и превра-

¹ Контактная информация:
ngma@bk.ru

щается в бензимидазол, необратимо связывающийся с канальцевой H^+/K^+ -АТФазой [5]. Все ИПП имеют короткий период полувыведения ($T_{1/2}$). Элиминация ИПП следует кинетике первого порядка; препараты метаболизируются печенью (в основном, при участии цитохрома P450) и затем выводятся с мочой и, в меньшей степени, с калом [5].

По имеющимся данным, даже высокие суточные дозы ИПП подавляют не более 75% секреторной активности каждой обкладочной клетки, т. к. даже при максимальной стимуляции площадь поверхности секреторных канальцев недостаточна для размещения и активации всех внутриклеточных молекул H^+/K^+ -АТФазы [5]. Поэтому когда концентрация препарата снижается до уровня, при котором поступление дополнительного количества препарата-предшественника к секреторной поверхности канальцев прекращается, активация внутриклеточных молекул H^+/K^+ -АТФазы при последующем приеме пищи способна восстановить секрецию соляной кислоты.

Значимое внимание в настоящее время фокусируется на эффектах долгосрочного приема ИПП.

Одним из важнейших моментов оценки безопасности любого препарата является его эмбриотоксическое действие. Публикация 2010 г., выполненная на анализе 840 968 родов; 5082 беременных женщины получали ИПП за 4 недели до зачатия и в первый триместр беременности. Основной вывод данного масштабного исследования следующий: прием ИПП в первом триместре беременности не ассоциирован с увеличением больших дефектов при рождении [7].

Физиологически длительное применение ИПП может вызвать кислотно-щелочной дисбаланс в ЖКТ. Желудочный сок имеет pH ниже 4 и обладает мощным бактерицидным действием. Соляная кислота является одним из барьеров против проникновения инфекций из верхних отделов ЖКТ, по этой причине гипохлоргидрия связана с увеличением частоты кишечных и респираторных инфекций, вызванных микроаспирацией.

Вследствие снижения секреции соляной кислоты при длительном лечении ИПП повышенный базальный pH желудочного сока подавляет секрецию соматостатина D-клетками антрального отдела желудка. При

этом утрачивается его сдерживающее действие на секрецию гастрина G-клетками, сывороточная концентрация которого в результате повышается [5]. Исследования всех имеющихся на рынке ИПП показали повышение уровня гастрина на фоне лечения у большинства больных, который достигал максимума через 1–3 года и больше не повышался. У пациентов с гастритом, инфицированных *Helicobacter pylori*, отмечена тенденция к большему повышению уровня гастрина, чем у неинфицированных [8].

Гастрин стимулирует рост нескольких типов эпителиальных клеток, в т. ч. клеток поджелудочной железы, желудка и слизистой оболочки толстой кишки. Исследование, вызвавшее опасение в отношении риска развития рака у человека, выполнено на трансгенных мышах с мутантной формой APC (APCMin+/+). В эксперименте удалось показать влияние индуцированной омепразолом гипергастринемии на скорость пролиферации клеток аденомы и сокращение продолжительности жизни мышей на 23%. В эпидемиологическом исследовании, в котором участвовало 128 992 пациента из программы Kaiser Health, Thorburn и соавт. отметили увеличенный риск колоректального рака при повышенном сывороточном уровне гастрина [8].

Гипергастринемия у людей, длительно (от 5 до 15 лет) непрерывно принимающих ИПП, действительно сопровождалась гиперплазией энтерохромаффинноподобных клеток желудка, увеличением массы обкладочных клеток, увеличением уровня хромогранина A (CgA), но концентрация гастрина возвращалась к исходному уровню в течение 1–2 недель после прекращения лечения, и ни в одном случае не отмечалось развития рака или нейроэндокринных опухолей [9]. И в других проведенных эпидемиологических исследованиях среди больных, более 5 лет получавших ИПП, не было выявлено повышенного риска развития рака ЖКТ [10].

В наиболее продолжительном исследовании при 15-летней непрерывной терапии оригинальным пантопразолом (Контролок®) больных с тяжелым течением КЗЗ показаны его высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность [9]. Имеются противоречивые данные относительно риска развития полипов желудка

на фоне длительной терапии ИПП. Однако многолетние наблюдения позволяют сделать вывод о том, что риск малигнизации этих полипов крайне низок, особенно при условии эрадикации *Helicobacter pylori* [10].

Широко обсуждались вопросы возникновения различных инфекций при длительной терапии ИПП, в частности псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*.

По данным нескольких недавних обсервационных исследований и метаанализов в 23 исследованиях из 28 показан повышенный риск больничных и внебольничных инфекций, вызванных *Clostridium difficile* (от 1,4 до 2,5). В группу наиболее высокого риска попадают пожилые пациенты, полиморбидные пациенты, принимающие другие лекарственные препараты совместно с ИПП, в том числе разные антибактериальные средства, находящиеся на длительной госпитализации, после или на фоне химиотерапии, после трансплантации, с воспалительными заболеваниями кишечника [11].

При повышенном pH желудочного содержимого вегетативные формы *Clostridium difficile* сохраняют жизнеспособность, поэтому при приеме ИПП риск колонизации кишечника этими бактериями увеличивается [11].

Не исключено, что сильное подавление секреции соляной кислоты может повышать риск других кишечных инфекций. Метаанализ от 2007 г. обобщил 6 исследований такого риска [12]. Диагноз кишечной инфекции ставился на основании либо выделения возбудителя в культуре (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. и *Shigella* spp.), либо клинической картины (по критериям острых диарейных заболеваний). Все 6 исследований выявили повышенный риск острой бактериальной кишечной инфекции при приеме ИПП, отношение шансов (ОШ) составило 3,33 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,84–6,02).

Кислотность желудочного сока имеет важное значение для всасывания витамина B₁₂. В большинстве исследований показано снижение всасывания связанного с белками витамина B₁₂ [13]. При ахлоргидрии нарушается переход пепсиногена в пепсин, что приводит к нарушению всасывания и развитию B₁₂-дефицитного состояния и анемии [13]. Результаты крупного сравнительного ретроспектив-

ного исследования 25956 пациентов с верифицированной B_{12} -дефицитной анемией позволяют сделать вывод о том, что применение антискреторной терапии в течение двух и более лет статистически значимо ассоциировано с повышением риска B_{12} -дефицита (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,58–1,73) [13].

Подавление секреции соляной кислоты может влиять и на всасывание железа, которое происходит в проксимальном отделе тонкой кишки. Большая часть железа в продуктах питания представляет собой негемовое железо (преимущественно трехвалентное). На гемовое железо приходится лишь около 20% общего содержания железа в рационе, однако оно обладает наибольшей биодоступностью (порядка 25–30%). Железо всасывается в тонкой кишке только после солюбилизации соляной кислотой и окисления до двухвалентной формы Fe (II). Кратковременная гипохлоргидрия и ахлоргидрия при нормальном рационе не приводит ни к латентному, ни к явному дефициту железа в организме. Однако длительная кислотосупрессивная терапия ИПП повышает риск развития железодефицитных состояний, вероятно, вследствие мальабсорбции железа [14].

Обсуждается вопрос о снижении минеральной плотности костной ткани вследствие подавления секреции соляной кислоты, приводящего к гипергастринемии и нарушению всасывания кальция и витамина B_{12} . Гипергастринемия стимулирует активность парашитовидных желез. Витамин B_{12} участвует в функции остеобластов и формировании костей [13]. Его дефицит повышает риск остеопороза (по данным исследований в 4–4,5 раза) [13]. В нескольких эпидемиологических исследованиях был выявлен повышенный риск переломов при лечении ИПП [15]. В популяционном исследовании в Великобритании лечение ИПП длительностью более года повышало риск переломов бедренной кости на 44% у лиц старше 50 лет, при этом риск зависел от дозы и длительности приема ИПП. В датском исследовании «случай-контроль» получены данные, сходные с результатами исследования GPRD в Великобритании; в 123 случаях недавнее или текущее лечение ИПП приводило к небольшому повышению риска остеопорозных переломов [15].

Зависимость риска от длительности лечения не оценивалась, однако наибольшая продолжительность терапии составляла всего 100 дней. Канадское популяционное исследование показало значительное повышение риска остеопорозных переломов (при приеме более 7 лет: ОШ 1,92; 95% ДИ 1,16–3,18) и особенно переломов бедренной кости при длительном лечении ИПП (более 5 лет) (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,02–2,58), при приеме более 7 лет — ОШ 4,55 (95% ДИ 1,68–12,29) [15]. Однако результаты канадского мультицентрового популяционного исследования показали, что минеральная плотность костной ткани бедренной кости, тазобедренного и поясничного отдела позвоночника (L1-L4) исходно и через 5 и 10 лет на фоне приема ИПП не изменилась [16]. Заключение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) сформулировано следующим образом: риск переломов отсутствует при применении низких доз ИПП; только при приеме больших доз, при длительном, более одного года, приеме препаратов — особенно при приеме от 5 до 7 лет, у лиц старших возрастных групп и при наличии других факторов риска переломов (исходно при наличии остеопороза, малоподвижном образе жизни, дефиците витамина D, приеме некоторых других лекарственных средств имеется повышенный риск переломов бедра, позвоночника и запястья).

В литературе довольно часто появляются сообщения о повышении кардиоваскулярных рисков при длительном приеме ИПП. Частично такие риски связаны с развивающейся гипомagneмией. Первые случаи гипомagneмией были описаны при лечении омепразолом и эзомепразолом, позднее гипомagneмия отмечена и при применении других ИПП. Это означает, что данный побочный эффект является класс-специфическим. К 2011 г. зарегистрировано 38 случаев гипомagneмией в Adverse Event Reporting System (AERS) и 23 случая в литературе. Несмотря на единичные случаи, FDA опубликовало сообщение о гипомagneмией как о непредвиденном нежелательном явлении. Низкий уровень магния может привести к мышечному спазму (тетании), аритмиям, судорожному синдрому, к нарушению секреции паратгормона и к гипокалиемии.

Механизм развития гипомagneмией в настоящее время неясен. Возможно, он вызван генетическим дефектом всасывания магния, который усугубляется или провоцируется приемом ИПП.

Большое внимание уделяется вопросу лекарственных взаимодействий ИПП. Наиболее часто обсуждается проблема совместного применения ИПП с клопидогрелом. Ранее выполненная ретроспективная оценка нескольких исследований (с общим количеством пациентов более 20 тыс.), призванных оценить частоту острого коронарного синдрома в случае одновременного приема ИПП и клопидогрела (7,5 тысяч больных), показывает, что частота кардиоваскулярных событий увеличивается у пациентов, получающих ИПП с клопидогрелом, по сравнению с пациентами, получающими только клопидогрел [18].

Негативный эффект комбинации клопидогрела и ИПП связан с тем, что некоторые ИПП могут ингибировать цитохром P450 (изоформу CYP2C19), изменяя фармакокинетику клопидогрела [18]. Примером может служить омепразол, который метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Исходное соединение обладает почти в 10 раз большей аффинностью к CYP2C19, чем к CYP3A4 [5].

Учитывая биотрансформацию, опосредованную изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 системы цитохрома, представляется убедительным объяснение взаимодействия омепразола с другими субстратами или ингибиторами данной системы цитохрома. Омепразол и эзомепразол (чистый S-энантиомер омепразола) подвержены одинаковым метаболическим превращениям.

Рекомендации осторожного применения клопидогрела совместно с ИПП, в метаболизме которых преимущественно участвует цитохром CYP2C19 (омепразол), опубликованы на официальном сайте FDA в 2009 г. [www.fda.gov.]. В 2011 г. к омепразолу добавился эзомепразол.

17 марта 2010 г. на официальном сайте Европейского медицинского агентства по оценке лекарственных препаратов на соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее (European Medicines Agency, EMA), размещен документ «Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors», также не рекомендующий применение клопидогрела совместно с омепразолом и эзо-

празолом из-за возможных межлекарственных взаимодействий.

В настоящее время к ингибиторам CYP2C19 относят омепразол и эзомепразол.

Пантопразол также метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но, по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы, обладает меньшей аффинностью к ферменту CYP2C19 [19].

В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых метаболических взаимодействий при применении пантопразола в комбинации с антацидами, феназоном, кофеином, карбамазепином, цинакальцетом, кларитромицином, циклоспорином, диазепамом, диклофенаком, пироксикамом, варфарином и многими другими препаратами [5].

Таким образом, пантопразол в настоящее время является самым безопасным ИПП с позиции изученности и риска лекарственных взаимодействий. Известна и широко цитируется работа D. N. Juurlink с соавт., основанная на исследовании «случай-контроль», включающем 16 636 больных после острого инфаркта миокарда, показавшая увеличение риска повторного инфаркта миокарда при применении ИПП и клопидогрела (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,03–1,57) за исключением пантопразола. Его назначение не увеличивало риск повторного инфаркта миокарда (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,76–1,47) [18]. Аналогичные данные были получены К. М. Stockl с соавт. Ретроспективное когортное исследование, включавшее более 1000 больных, показало увеличение риска госпитализации в 1,93 раза (95% доверительный интервал 1,05–3,54) по поводу повторного острого инфаркта миокарда при применении клопидогрела и ИПП, за исключением пантопразола (ОШ 2,18; 95% ДИ 0,88–5,39) [20].

Таким образом, пантопразол не вызывает существенного ингибирования CYP2C19 и не влияет на скорость метаболической активации клопидогрела, тогда как другие ИПП (омепразол и эзомепразол) уменьшают положительные (дезагрегантные) эффекты клопидогрела, вследствие замедления его перехода из пролекарства в собственно активную субстанцию.

Однако национальное когортное исследование, проводившееся в Дании

и включавшее 56 406 больных после перенесенного инфаркта миокарда, показало рост на 30% различных кардиоваскулярных событий (повторный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) в течение первого месяца при приеме ИПП независимо от приема клопидогрела [21]. Похожие данные были получены также в Дании у больных после коронарного стентирования в течение 1-летнего наблюдения и также независимо от приема клопидогрела [22].

Метаанализ 23 исследований показал, что в 7 из них (107 423 больных) выявлена ассоциация между приемом ИПП и увеличением кардиоваскулярного риска (ОШ 1,28; 95% CI 1,14–1,44) [23].

Недавний анализ 16 млн документов из двух независимых баз данных выявил увеличение случаев инфаркта миокарда при назначении ИПП независимо от возраста и приема клопидогрела (ОШ 1,16; 95% CI 1,09–1,24). Однако обзор Melloni и соавт., включающий 35 исследований, выявил что в 31 из 34 исследований не прослеживалось связи между кардиоваскулярными событиями и приемом ИПП [25].

Среди возможных механизмов влияния ИПП на частоту кардиоваскулярных событий обсуждаются электролитные нарушения, дефицит витаминов, в том числе вследствие мальабсорбции, а также уменьшение активности NO-синтазы оксида азота и ряда других ферментов, участвующих в регуляции сосудистого гомеостаза и функционирования эндотелия [25, 26].

Одной из активно изучаемых проблем является вопрос о влиянии приема ИПП на развитие когнитивных нарушений. Так, в нескольких исследованиях было показано, что риск деменции у лиц пожилого возраста, длительно получающих ИПП, повышен. Последние, преодолевая гематоэнцефалический барьер, могут блокировать вакуолярный тип H^+ -АТФаз (vacuolarg-type H^+ -ATPase, V-ATPase), что приводит к повышению pH микроглиальных лизосом, уменьшению деградации амилоидных субстанций; формированию провоспалительных цитокинов, обладающих нейродегенеративными свойствами. Определенный вклад, возможно, вносит и дефицит ряда витаминов, например, витамина B_1 [27].

В когортном исследовании, проведенном в Германии и включавшем 3327 пациентов в возрасте старше

75 лет, было продемонстрировано, что лица, принимавшие ИПП, имели более высокий риск развития деменции (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,04–1,83) и болезни Альцгеймера (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,01–2,06) по сравнению с теми, кто не принимал данные препараты [27].

Однако в исследовании A. Brooker с соавт., опубликованном в 2016 г., на основании анализа данных 11 956 пациентов по типу случай-контроль среди факторов, повышающих риск деменции, были выявлены сахарный диабет, дислипидемия, инсульт, болезнь Паркинсона, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, ишемической болезни сердца, злоупотребление алкоголем. К факторам, уменьшающим риск деменции, были отнесены: прием статинов (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,90–0,99) и ИПП (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,90–0,97) и гипотензивная терапия (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,94–0,99) [29].

Результаты некоторых проводимых исследований в отношении побочных эффектов ИПП указывали на наличие связи между приемом данных препаратов и развитием пневмонии [6]. Однако в последующем стало ясно, что имела место протопатическая ошибка, т. е. симптомы, которые послужили основанием для назначения препарата, были связаны с развившимся позднее заболеванием. В исследовании Dublin et al. авторы также не обнаружили повышенного риска внебольничной пневмонии при приеме ИПП. Такая точка зрения подкрепляется данными последующего метаанализа: с учетом вероятности протопатической ошибки не было обнаружено ассоциации между приемом ИПП и внебольничной пневмонией [6].

Официально зарегистрирован очень редкий побочный эффект у рабепразола — подострая кожная форма красной волчанки. Это касается приема препарата при высокой солнечной инсоляции.

Однако наряду с вышеописанными нежелательными эффектами выявляются и некоторые интересные эффекты ИПП, которые можно отнести к плейотропным. Так, начиная с 2009 г. стали появляться работы, связывающие прием ИПП со снижением гликированного гемоглобина и уровня глюкозы крови у больных сахарным диабетом 2-го типа. В большинстве исследований в качестве ИПП был использован пантопразол. Трудно пока сказать, присущ ли этот эффект

всем ИПП или только пантопрозолу. Возможный механизм действия связан с влиянием гастрина на рецепторы бета-клеток поджелудочной железы, вызывающих усиление их репликации и увеличение их количества, либо с иммуномодулирующим эффектом этой группы препаратов, либо прямым влиянием на гликемический профиль [30].

Таким образом, ИПП — широко назначаемая группа лекарственных препаратов, в целом имеющая относительно небольшое число побочных эффектов. Однако по мере увеличения длительности их приема возможно развитие неблагоприятных сопутствующих ситуаций, которые необходимо иметь в виду. Поэтому ИПП, как и любые другие препараты, должны назначаться по показаниям в минимально эффективных дозировках. Несмотря на большое сходство, между отдельными представителями класса ИПП имеются существенные различия, которые целесообразно учитывать при выборе конкретного препарата, тем самым максимально индивидуализируя лечение. ■

Литература

- Raghunath A. S., O'Morain C., McLoughlin R. C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005. № 22 (Suppl 1). P. 55–63.
- grls.rosminzdrav.ru (Нексиум рег. №: П N013775/01 от 31.05.07, Эманера рег. №: ЛП-002047 от 11.04.13, Лосек МАПС рег. №: П N013848/01 от 29.09.11, Ортанол рег. №: ЛСП-007825/08 от 06.10.08, Нольпаза рег. №: ЛСП-009049/08 от 19.11.08, Контролок рег. №: П N011341/01 от 28.04.08, Париет рег. №: П N011880/01 от 15.09.11).
- [http://www.fda.gov/drugs/SDI, Vector One®: Total Patient Tracker \(TPT\).](http://www.fda.gov/drugs/SDI_VectorOne) 2002–2009. Data extracted 3–24–10.
- Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
- Shi S., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // *Eur J Clin Pharmacol.* 2008. № 64. P. 935–951.
- Shin J. M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors // *Curr Gastroenterol Rep.* 2008. № 10. P. 528–534.
- Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // *N Engl J Med.* 2010. № 25. P. 63 (22): 2114–2123.
- Hunfeld N. G. M., Geus W. R. Kuipers E. J. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007. № 25. P. 39–46.
- Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2012. № 36 (1). P. 37–47.
- Van Soest E. M., Van Rossum L. G. M., Dieleman J. R. et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer // *Am J Gastroenterol.* 2008. № 103. P. 966–973.
- Buendgens L., Bruensing J., Matthes M. et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *J Crit Care.* 2014. № 29 (4). P. 696.e11–5
- Leonard J., Marshall J. K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am J Gastroenterol.* 2007. № 102. P. 2047–2056.
- Lam J. R., Schneider J. L., Zhao W., Corley D. A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency // *JAMA.* 2013. № 11; 310 (22). P. 2435–2442.
- Tempel M., Chawla A., Messina C., Celiker M. Y. Effects of omeprazole on iron absorption: preliminary study // *Turk J Haematol.* 2013. № 30 (3). P. 307–310.
- Yang Y.-X., Lewis J. D., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA.* 2006. № 296. P. 2947–2953.
- Madanick R. D. Cohort study: Proton pump inhibitors do not induce change in bone mineral density in a long-term observational study // *Evid Based Med.* 2013. № 18: 5. P. 192–193.
- Tamura T. et al. Omeprazole- and Esomeprazole-associated Hypomagnesaemia: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System // *Int. J. Med. Sci.* 2012. № 9 (5). P. 322–326.
- Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T. et al. CMAJ. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L. et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome // *JAMA.* 2009. № 301 (9). P. 937–944.
- Guérin A., Mody R., Carter V., Ayas C., Patel H., Lasch K., Wu. Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication. *PLoS One.* 2016. Jan 4; 11 (1): e0145504.
- Stockl K. M. et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor // *Arch. Intern. Med.* 2010. № 170. P. 704–710.
- Charlot M., Ahlehoff O., Norgaard M. L., Jorgensen C. H., Sorensen R., Abildstrom S. Z. et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study // *Ann Intern Med.* 2010. № 153 (6). P. 378–386.
- Schmidt M., Johansen M. B., Robertson D. J., Maeng M., Kaltoft A., Jensen L. O. et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation // *Aliment Pharmacol Ther.* 2012. № 35 (1). P. 165–174.
- Kwok C. S., Jeevanantham V., Dawn B., Loke Y. K. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis // *Int J Cardiol.* 2013. № 167 (3). P. 965–974.
- Shah N. H., LePendu P., Bauer-Mehren A., Ghebremariam Y. T., Iyer S. V., Marcus J. et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population // *PLoS One.* 2015. № 10 (6): e0124653.
- Melloni C., Washam J. B., Jones W. S., Halim S. A., Hasselblad V., Mayer S. B. et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015. № 8 (1). P. 47–55.
- Sukhovorskin R. A., Cooke J. P. How May Proton Pump Inhibitors Impair Cardiovascular Health? // *Am J Cardiovasc Drugs.* DOI: 10.1007/s40256-016-0160-9.
- Sanjida Akter, Md. Rajib Hassan, Mohammad Shahriar, Nahia Akter, Md. Golam Abbas and Mohiuddin Ahmed Bhuiyan Akter et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software // *Alzheimer's Research & Therapy.* 2015. 7: 79. DOI: 10.1186/s13195-015-0164-8.
- Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015. № 265 (5). P. 419–428.
- Anke Booker, Louis E. C. Jacob, Michael Rapp, Jens Bohlken, Karel Kostev. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices // *International Psychogeriatrics.* 2016. № 12. P. 456–490.
- Takebayashi K., Inukai T. Effect of proton pump inhibitors on glycemic control in patients with diabetes // *World J Diabetes.* 2015. № 25; 6 (10). P. 1122–1131.

Оптимизация диагностики острого панкреатита с использованием трансрезонансного функционального топографа

В. В. Масляков¹, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Брызгунов

ЧУОО ВО Саратовский медицинский университет «Ревиз», Саратов

Резюме. Основу работы составил анализ 1203 исследований результатов трансрезонансного функционального топографа. У здоровых лиц среднее значение радиоотклика в точке, отражающей состояние поджелудочной железы, — 6,9 В, а стандартное отклонение 0,21 В. Величина радиоотклика в проекции поджелудочной железы более 6,5 В при наличии болей в эпигастрии свидетельствует о наличии у пациента острой формы панкреатита средней или тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: острый панкреатит, трансрезонансный функциональный топограф, диагностика.

Abstract. The basis of the work was presented by the analysis of 1203 researches of the results of the transresonant functional topographer. In healthy persons average value of radio response in the point reflecting condition of a pancreas radio response is 6,9 V, and a standard deviation 0,21 V. The value of radio response in a pancreas projection more than 6,5 of V in the presence of pains in the epigastria is the evidence of presence of an acute form of pancreatitis of average or high severity in the patient.

Keywords: acute pancreatitis, transresonant functional topographer, diagnostics.

В настоящее время острый панкреатит (ОП) является одной из наиболее важных и далеко не решенных проблем неотложной хирургии. Одной из основных проблем является неуклонный рост заболеваемости острым панкреатитом, которая по различным регионам России колеблется от 38 до 95 человек на 100 тыс. населения [3]. Последние 10 лет в структуре острой абдоминальной патологии ОП стойко занимает третье место [1, 2]. Несмотря на определенные успехи в совершенствовании диагностики острого панкреатита, диагностические ошибки в стационаре достигают 26%, а с подозрением на другие острые хирургические заболевания оперируется до 17,2% больных ОП [3].

Целью настоящего исследования было улучшить дифференциальную диагностику острого панкреатита с помощью использования трансрезонансного функционального топографа.

Материалы и методы исследования

Основу работы составил анализ 1203 исследований результатов транс-

резонансного функционального топографа (ТРФТ), выполненных с февраля 2002 г. по март 2013 г. Исследования проводились в хирургических отделениях клиники ГОУ ВПО «Саратовский военно-медицинский институт МО РФ» и МУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 1» г. Энгельса. 1082 исследования составили пациенты с болями в животе. 720 больных (59,8% от общего количества исследованных) поступили на лечение в Больницу скорой медицинской помощи № 1 города Энгельса. 362 больных (30%) поступили на лечение в клинику Саратовского военно-медицинского института и 121 человек составили группу сравнения (10% от общего количества исследованных). Группа сравнения состояла из числа слушателей, проходивших обучение в Саратовском военно-медицинском институте. Возраст исследованных варьировал от 16 до 89 лет, в среднем составлял 37,8 года. 915 (76,06%) человек составили мужчины, 288 (23,94%) — женщины. До 18 лет составили 131 человек (10,8% от общего количества обследованных), от 18 до 25 лет — 387 человек (32,1%), от 25 до 45 лет — 185 человек (15,3%), от 45 до 65 лет — 293 человека (24,3%), от 65 до 85 лет — 201 человек (16,7%) и старше 85 лет — 6 человек (0,5%).

Для решения задач исследования была создана электронная база данных в программе Microsoft Excel. База представляла собой табличный формализованный вариант сведений из историй болезни 1082 больных, поступивших с подозрением на ОП. Исследования проводились на трансрезонансных топографах. Данные аппараты имеют сертификат соответствия РОСС RU.ИМ18.В00131 6943001, выданный Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФС 022а2005/1919 от 15.06.2005 г. Приборы состоят из приемно-излучающего модуля (ПИМа), радиометрического приемника, блока управления и обработки информации, персонального компьютера и программного обеспечения. Зондирующие КВЧ (мм) радиоволны от источника на фиксированной водной резонансной частоте 65 ГГц КВЧ (мм) диапазона и низкой плотности мощности не более 10 мкВт/см², направляемые в течение 5 сек на соответствующую топографическую область, взаимодействуют с внутренними молекулярными структурами водной компоненты биологической ткани и возбуждают в биологической ткани дополнительное, вторичное радиоизлучение на другой, более низкой резонансной частоте 1 ГГц СВЧ (дм) диапазона крайне низкой

¹ Контактная информация:
maslyakov@inbox.ru

Таблица 1

Описательная статистика величин РО в первой точке группы сравнения

Исследуемые значения	ГС
Среднее	7,14
Стандартная ошибка	0,03
Медиана (середина множества чисел)	7,16
Мода (число, наиболее часто встречающееся в данном множестве чисел)	6,9
Стандартное отклонение (разброс относительно среднего)	0,35
Дисперсия выборки	1,25
Экссесс (сглаженность)	-0,11
Асимметричность	0,00
Интервал	1,29
Минимум	6,5
Максимум	7,79
Сумма	863,65
Случай	121
Уровень надежности (95,0%)	0,06

Таблица 2

Описательная статистика величин РО во второй точке у группы сравнения

Исследуемые значения	ГС
Среднее	6,9
Стандартная ошибка	0,02
Медиана (середина множества чисел)	6,89
Мода (число, наиболее часто встречающееся в данном множестве чисел)	6,6
Стандартное отклонение (разброс относительно среднего)	0,21
Дисперсия выборки	0,42
Экссесс (сглаженность)	-0,09
Асимметричность	0,00
Интервал	0,79
Минимум	6,5
Максимум	7,3
Сумма	834,6
Случай	121
Уровень надежности (95,0%)	0,04

мощности $\sim 10^{-14}$ – 10^{-13} Вт/см², но превышающую тепловую $\sim 10^{-17}$ Вт. Сенсором, непосредственно воспринимающим радиосигнал с поверхности тела, служит расположенная в модуле миниатюрная, диаметром 3 см, согласованная с телом и водой, двухвибраторная полуволновая полосковая контактная антенна-аппликатор, настроенная на прием магнитной компоненты электромагнитных волн. Приемно-излучающий модуль ставился перпендикулярно к поверхности тела и ориентировался таким образом, чтобы излучающая антенна располагалась строго в каудальном направлении. После чего ПИМ прижимался к телу испытуемого. Давление, оказываемое на ПИМ, должно было быть несильным для того, чтобы не нарушить микроциркуляцию

в подлежащих тканях и не получить ложные данные. Показания величины радиоотклика с исследуемой точки на передней брюшной стенке выводились на компьютер через каждые 0,1 сек в виде ряда данных. Измерение продолжалось около 5 сек и из полученных данных, автоматически, за счет встроенной программы на компьютере, вычислялось среднее значение в момент стабилизации сигнала РО. Измерения проводились в вольтах (V) в связи с тем, что мощность РО составляла величину порядка 10^{-15} Вт/см². Для регистрации требовалось значительное усиление величины РО, которое было непрактично для написания. Результаты измерения радиометром технически выводились в единицах напряжения на дисплей, и исследователь чаще

сталкивался с этими цифрами, поэтому было решено РО измерять в соответствующих его мощности (Вт/см²) значениях шкалы дисплея, выдаваемых в вольтах (V). От начала работы прибора до окончания исследования больного проходило не менее 5 мин. Основу данной методики составили ранее разработанные нами схемы по диагностике острого панкреатита. В завершающей части исследования мы подошли к выбору двух точек на передней брюшной стенке, в которых наиболее полно отражались изменения, происходившие при деструкции в исследуемом органе. Первая точка располагалась в 2 см ниже и на 2 см правее пупка. Данная точка наиболее полно отражала изменения при заболеваниях в правой подвздошной области. Вторая точка находилась на пересечении левой среднеключичной линии с горизонтальным уровнем L₁. Эта точка отражала изменения при заболеваниях в поджелудочной железе и желчном пузыре.

Результаты исследования были статистически обработаны на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ (ПСП) Statistica 10. В процессе статистического анализа результатов исследования применялись параметрические статистические критерии (методы). Применению этих методик предшествовала проверка на непротиворечие нормальному закону распределения результатов исследований. Для проверки на согласованность нормальному закону результатов измерения использовался критерий W Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilkstest). Решение о непротиворечии нормальному закону принималось в том случае, если величина уровня значимости критерия W статистики превышает критическое. Критическим уровнем значимости полагали уровень $p = 0,05$. Для критерия d Колмогорова–Смирнова/Лиллифорса критическим уровнем считали $p = 0,2$.

При описании общих свойств полученных результатов использовалась описательная статистика: выборочная средняя (M), стандартная ошибка, дисперсия выборки (δ), стандартное отклонение (σ, SD), медиана (Me), мода (Mo), максимальное и минимальное значение (Max, Min), эксцесс, асимметричность, доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты исследования, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены как M (средняя арифметическая) ± границы 95% ДИ

средних значений изучаемых величин (95% ДИ).

Для выявления связи между отдельными показателями нами применялся метод линейного корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона, в связи с нормальным распределением в выборках). Значимость коэффициента корреляции оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или с использованием Z-критерия Фишера.

При сравнении результатов исследования между собой использовались процедуры дисперсионного анализа. В нашем случае нормально распределенных результатов использовался параметрический вариант дисперсионного анализа. В случае множественных сравнений использовался многофакторный дисперсионный анализ. В этих же процедурах, при необходимости, оценивались частные (парциальные) и множественные корреляции.

Результаты и обсуждение

При разработке методики были выбраны две точки на передней брюшной стенке. Точка, которую мы назвали первой, была ассоциирована с острыми заболеваниями правой подвздошной области. Точка, которую мы назвали второй, отражала изменения в желчном пузыре и поджелудочной железе.

Дальнейшие исследования были построены на исследованиях данных точек. В первой точке группа сравнения (ГС) показала среднее значение РО равным 7,14 V. По критерию Колмогорова–Смирнова/Лиллифорса никаких подтверждений против нормальности, по критерию W Шапиро–Уилка нормальность принята. Стандартное отклонение (σ , SD) составило 0,35 V. Приведенные данные полностью описывают данную выборку.

Описательная статистика полученных данных по величине РО в первой точке для группы сравнения приведена в табл. 1.

Медиана, мода практически соответствуют среднему значению и не отклоняются более чем на 20%, эксцесс — 0,11, что подтверждает сглаженность пика нормального распределения, асимметричность не превышает 0,01, что подтверждает нормальное распределение в выборке, возможность использования критерия Стьюдента и графического способа для сравнения этой выборки.

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования получены данные, отражающие диапазон распределения величин РО в первой точке — в проекции

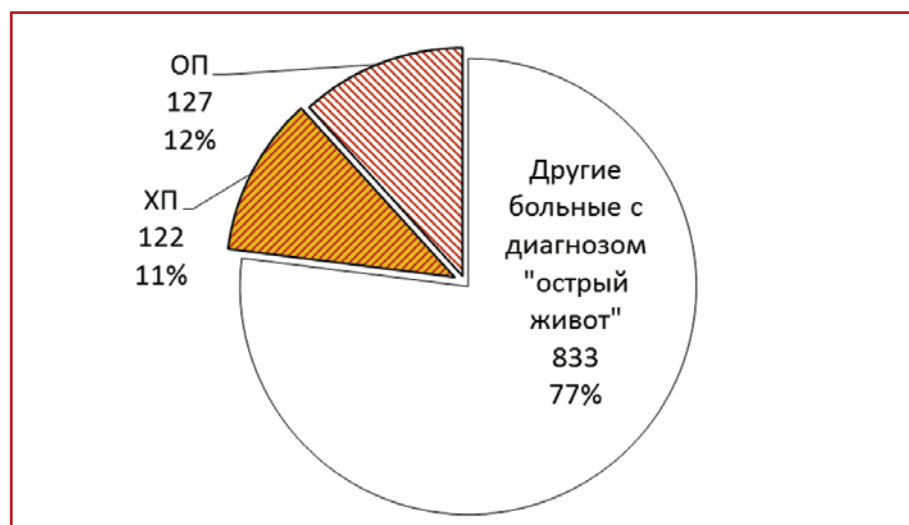


Рис. 1. Доля больных с направительным диагнозом «острый панкреатит» среди исследованных, поступивших с болями в животе

хвоста поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку, на уровне проекции на переднюю брюшную стенку L₁ слева, по среднеключичной линии, в группе сравнения, состоящей из относительно здоровых лиц.

Во второй точке группа сравнения показала среднее значение РО 6,9 V. По критерию Колмогорова–Смирнова/Лиллифорса никаких подтверждений против нормальности, по критерию W Шапиро–Уилка нормальность принята. Стандартное отклонение (σ , SD) составило 0,21 V. Приведенные данные полностью описывают данную выборку. Полученные данные описательной статистики представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, медиана, мода практически соответствуют среднему значению и не отклоняются более чем на 20%, эксцесс — 0,09. Из этого можно сделать заключение о том, что сглаженности пика нормального распределения, асимметричность не превышает 0,03, все это подтверждает нормальное распределение в выборке и возможность использования критерия Стьюдента и графического способа для сравнения этой выборки с другими.

На основании этих данных была построена диаграмма, отражавшая диапазон распределения величины РО во второй точке у группы сравнения.

Из 1082 поступивших больных с жалобами на боли в животе 249 человек поступили с направительным диагнозом «острый панкреатит». При дальнейшем обследовании и лечении у 127 пациентов был выявлен острый панкреатит среднетяжелой и тяжелой степени тяже-

сти (у которых впоследствии был верифицирован стерильный мелкоочаговый панкреонекроз), у 122 заболевание носило характер обострения хронического панкреатита и проявлялось отечной формой ОП, легко купировавшейся спазмолитическими препаратами и голодом (рис. 1).

Крайне тяжелые степени тяжести не входили в эту группу из-за определенности патологического процесса и лечебной тактики. Такие больные сразу переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии. Для больных, поступивших с диагнозом «острый панкреатит», была выбрана вторая точка (которая располагалась на передней брюшной стенке в 2 см правее и на 2 см ниже пупка). Полученные данные описательной статистики представлены в табл. 3.

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что медиана, мода практически соответствуют среднему значению и не отклоняются более чем на 20%, эксцесс — 0,1, что свидетельствует о сглаженности пика нормального распределения. Асимметричность не превышает 0,03, все это подтверждает нормальное распределение в выборках и возможность использования критерия Стьюдента и графического способа для сравнения этих выборок. По критерию Колмогорова–Смирнова/Лиллифорса никаких подтверждений против нормальности, по критерию Шапиро–Уилка нормальность принята для всех этих выборок.

В группу с диагнозом «острый панкреатит» входили больные со среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести (у которых впоследствии был верифицирован

Таблица 3

Описательная статистика величин РО у больных с направительным диагнозом «острый панкреатит» и в группе сравнения во второй точке

Исследуемые значения	ОП	ХП	ГС
Среднее	5,23*	6,54	6,9
Стандартная ошибка	0,03	0,02	0,02
Медиана (середина множества чисел)	5,22	6,56	6,89
Мода (число, наиболее часто встречающееся в данном множестве чисел)	4,81	6,11	6,6
Стандартное отклонение (разброс относительно среднего)	0,33	0,27	0,21
Дисперсия выборки	1,09	0,71	0,42
Эксцесс (сглаженность)	-0,09	-0,09	-0,09
Асимметричность	-0,01	-0,02	0,00
Интервал	1,17	0,97	0,79
Минимум	4,62	6,02	6,5
Максимум	5,79	6,99	7,3
Сумма	663,77	797,93	834,6
Случай	127	122	121
Уровень надежности (95,0%)	0,06	0,05	0,04

Примечание. Различия с группой сравнения достоверно больше 95% ($p \leq 0,05$).

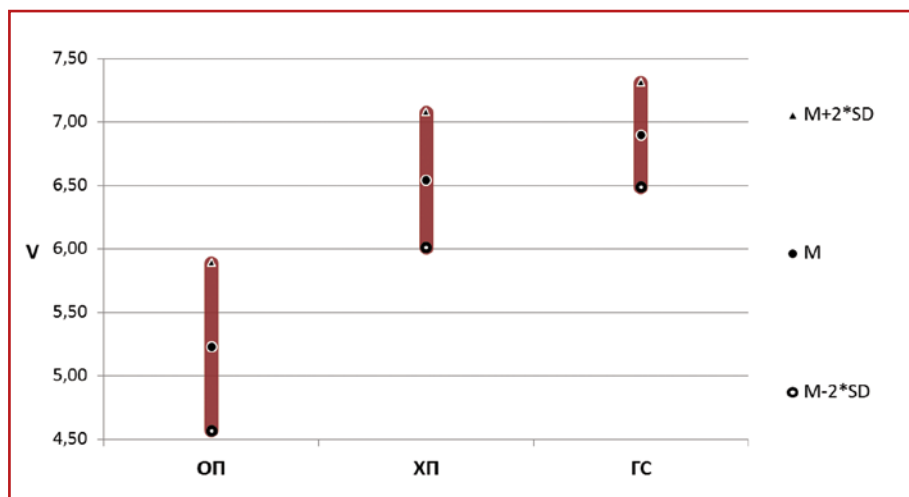


Рис. 2. Диапазоны распределения величин РО во второй точке у больных с направительным диагнозом «острый панкреатит» и в группе сравнения

стерильный, чаще всего мелкоочаговый панкреонекроз). Приступ боли, который не снимался базовой терапией (спазмолитиками и противовоспалительными препаратами), требовал применения ингибиторов протеаз, инфузионной терапии, антибиотикотерапии, а иногда и оперативного пособия при нагноении некротических тканей или удаления конкремента из Вирсунгова протока.

Среднее значение РО во второй точке при остром панкреатите составило 5,23 V. Стандартное отклонение (σ , SD) — 0,33 V.

В группу хронических панкреатитов вошли больные с хроническими панкреатитами в стадии неустойчивой ремиссии в удовлетворительном состоянии, с легко снимаемым приступом болей

базовой терапией, не требовавшими дополнительных лекарственных препаратов, при отсутствии на фиброгастроуденоскопии (ФГДС) признаков язвенной болезни и эрозий, при быстрой нормализации показателей диастазы и α -амилазы.

Для хронических панкреатитов среднее значение составило 6,54 V. Стандартное отклонение (σ , SD) — 0,27 V.

Диапазоны острого и хронического панкреатита с достоверностью более 95% не перекрывали друг друга.

В группе сравнения во второй точке среднее значение РО составило 6,9 V. Стандартное отклонение (σ , SD) составило 0,21 V. Данный диапазон величин РО перекрывал более чем на 2/3 диапазон величин РО хронических заболе-

ваний поджелудочной железы и с вероятностью более 95% не затрагивал диапазон острых заболеваний.

На основании этих данных построена диаграмма, отражающая диапазоны распределения величины РО во второй точке у больных, поступивших с диагнозом «острый панкреатит», и в группе сравнения, представленная на рис. 2.

Чувствительность критерия: «величина РО менее 6 V + боли в эпигастрии», при отсутствии острой язвы на ФГДС, для острых среднетяжелых и тяжелых панкреатитов составила 100%. Специфичность и безошибочность при этих условиях также составила 98%.

Из представленных результатов исследования можно сделать заключение о высокой чувствительности данного метода для диагностики формы острого панкреатита.

Выводы

1. Точка, ассоциированная с органами правой подвздошной области, находится в проекции хвоста поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку, на уровне L_1 слева, по среднеключичной линии.
2. У здоровых лиц среднее значение РО в точке, отражающей состояние поджелудочной железы, 6,9 V, а стандартное отклонение (σ , SD) 0,21 V. Величина РО в проекции поджелудочной железы более 6,5 V при наличии болей в эпигастрии свидетельствует о наличии у пациента острой формы панкреатита средней или тяжелой степени тяжести. Величина РО в точке на передней брюшной стенке в 2 см правее и на 2 см ниже пупка более 6,0 V у больных с панкреатитом требует немедленного перевода в отделение реанимации или интенсивной терапии. ■

Литература

1. Климов А. Е., Корольков А. Ю. Антиоксидантная и магнитно-лазерная терапия в комплексном лечении больных панкреонекрозом // Российский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 19.
2. Лысенко В. Г., Слесаренко А. С. Клиническое искусственное питание и оперативная эндоскопия в лечении острого панкреатита и различных форм панкреонекрозов // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 1. С. 47.
3. Пельц В. А. Современное состояние диагностики и хирургического лечения острого панкреатита // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 4–1. Т. 25. С. 27–32.

Эффективность и безопасность антисекреторной терапии у пожилых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

О. А. Денисова¹

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

А. П. Денисов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Проведена сравнительная оценка результативности и безопасности терапии омепразолом и пантопрозолом у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в возрастном аспекте в открытом когортном проспективном контролируемом исследовании. Обследовано 90 пациентов с ГЭРБ в возрасте от 18 до 86 лет по стандартному протоколу.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пожилые пациенты, антисекреторная терапия, ингибиторы протонной помпы, пантопрозол, омепразол.

Abstract. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of therapy with omeprazole and pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) in the age aspect in an open prospective cohort controlled study was conducted. The study involved 90 patients with GERD aged 18 to 86 years, according to the standard Protocol.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, elderly patients, antisecretory therapy, proton pump inhibitors, pantoprazole, omeprazole.

Среди всех гастроэнтерологических заболеваний гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных [1, 2]. Эпидемиологическими исследованиями установлен значительный уровень ассоциации ГЭРБ с возрастом [3, 4].

Главные сложности терапии пожилых пациентов — низкий комплаенс, высокий уровень полиморбидности и связанный с ним потенциальный риск развития побочных эффектов, обусловленный межлекарственным взаимодействием. Наряду с этим для большинства пациентов данной возрастной группы характерно снижение когнитивных процессов, в силу этого они не считают свою симптоматику тревожной, поздно обращаются за медицинской помощью и даже при выраженных симптомах занимаются самолечением [5], что создает трудно-

сти в вопросах курации, коррекции образа жизни и диеты. Тогда как отсутствие своевременной терапии сопровождается развитием осложнений, приводящих как к прогрессированию болезни, так и представляющих угрозу для жизни [6, 7].

В качестве дополнительных мер, препятствующих обострению заболевания, следует отметить: приподнятый головной конец кровати, регулярный прием пищи, отказ от курения. Пациентам с избыточным весом и ожирением необходима коррекция веса.

Из лекарственных средств для лечения ГЭРБ у пожилых используют ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды, альгинаты, прокинетики. Базисными средствами признаны ИПП, обладающие многофакторностью действия, высокой эффективностью и безопасностью. Препараты из этой группы значительно превосходят все остальные препараты как по темпам заживления эрозий, так и по эффективности контроля симптомов [8, 9].

Учитывая широкий диапазон имеющихся лекарственных средств (омепразол, пантопрозол, рабепразол и другие), обладающих одинаковым механизмом действия, обеспечивающим сходство их клинических эффектов, для практического врача представляет значительные трудности выбор конкретного препарата из нескольких альтернативных. В то же время в силу различий в метаболизме, степени абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного эффекта, результативность отдельных представителей этого класса значительно отличается [10].

Кроме того, дополнительные трудности в вопросах выбора антисекреторной терапии связаны со снижением клинической эффективности препаратов этой группы. Так как больные пожилого и старческого возраста в своем большинстве имеют наряду с ГЭРБ другие сопутствующие заболевания, по поводу которых они вынуждены принимать медикаментозные препараты из различных групп [11, 12]. В силу инволютивных процессов уменьшается инактивация данных лекарствен-

¹ Контактная информация:
olgad571@mail.ru

Таблица 1

Характеристика групп исследуемых больных

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Курение	28	61,8	15	34,5	< 0,05
Избыточная масса тела и ожирение	23	50,9	31	69,1	> 0,05
Мужской пол	25	56,4	38	85,5	> 0,05
Прием нитратов	12	26,1	1	2,6	< 0,05
Прием бета-блокаторов	18	40	8	17,2	< 0,05
Прием блокаторов кальциевых каналов	10	21,9	4	8,8	< 0,05
Прием НПВС	13	28,7	4	9,6	< 0,05
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)	14	30,9	6	13,6	< 0,05

Таблица 2

Клинические проявления ГЭРБ у обследованных больных (в баллах)

Симптом	Основная группа		Группа сравнения		p
	M ± m	%	M ± m	%	
Изжога	1,5 ± 0,166	63,6	2,0 ± 0,168	74,5	< 0,05
Отрыжка	1,7 ± 0,165	69,1	1,8 ± 0,176	69,1	> 0,05
Регургитация	2,0 ± 0,152	80,0	1,7 ± 0,184	73,6	> 0,05
Ретростеральная боль	1,8 ± 0,157	40,0	1,2 ± 0,164	7,3	< 0,001
Кашель	1,3 ± 0,172	54,5	0,2 ± 0,093	10,9	< 0,001
Дисфагия	0,4 ± 0,114	16,4	0,1 ± 0,051	3,6	< 0,05
Эпигастральная боль	1,2 ± 0,164	40,0	1,6 ± 0,161	56,4	> 0,05
Тошнота	0,7 ± 0,137	33,0	0,4 ± 0,105	18,2	> 0,05

Примечание. 0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — слабовыраженный симптом; 2 балла — умеренный.

ных средств в печени и замедляется их выведение, что способствует росту концентрации и продолжительности их действия [13]. В связи с этим приобретает большое значение межлекарственное взаимодействие, обуславливающее риск развития побочных эффектов, который у пациентов старше 60 лет в 5–7 раз выше, чем у молодых [14].

Наименьшим профилем лекарственного взаимодействия, в силу самой низкой аффинности к цитохрому P450, обладает пантопразол [15]. Поэтому пантопразол является препаратом выбора у пациентов, получающих одновременно несколько лекарственных препаратов из разных групп [16]. Поскольку при его приеме отсутствует лекарственное взаимодействие с карбамазепином, дигоксином, глиценкламидом, метопрололом, нифедипином, варфарином, диазепамом, диклофенаком, L-тироксином, напроксеном, пироксикамом, теофиллином.

Препарат хорошо переносится, незначительные побочные эффекты зафиксированы только у 1,1% пациентов. Даже увеличение дозы при тяжелом течении ГЭРБ не приводит к увеличе-

нию частоты побочных эффектов, что особенно важно у лиц пожилого возраста [17].

Рекомендации по предпочтительному выбору конкретной схемы лечения у пожилых имеют достаточно общий характер, что обосновывает целесообразность проведения клинических испытаний.

Материалы и методы исследования

Цель: сравнительная оценка результативности и безопасности терапии омепразолом и пантопразолом у пациентов с ГЭРБ в возрастном аспекте.

Проведено открытое когортное проспективное контролируемое исследование, в котором было обследовано 90 пациентов с ГЭРБ, отвечавших следующим критериям включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие;
- для женщин детородного возраста адекватная контрацепция;
- отсутствие приема H2-блокаторов, ИПП, прокинетики в течение 10 дней до начала исследования.

К критериям исключения относились:

- терминальная фаза любого заболевания;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- злокачественное новообразование любой локализации;
- осложненное течение рефлюксной болезни (пищевод Барретта, стеноз пищевода);
- повышенная чувствительность или невосприимчивость к терапии омепразолом в анамнезе;
- низкая комплаентность;
- беременность.

Все пациенты разделялись на две возрастные группы, равные по количеству: основная группа — лица в возрасте 60–86 лет (из них 56,4% мужчин, 43,6% женщин), группа сравнения — 25–59 лет (85,5% и 14,5% соответственно) (табл. 1).

Средний возраст пожилых составил 70,12 ± 2,9 года, пациентов до 60 лет 44,88 ± 2,2 года соответственно. Клиническая характеристика исследуемых пациентов приведена в табл. 2.

Из сопутствующих заболеваний преобладали: артериальная гипертензия (70,9% у пожилых и 40,0% у молодых), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (61,8% и 7,3% соответственно), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (39,1% и 20,5%), хронический панкреатит (55,4% и 28,0%), язвенная болезнь (29,0% и 23,7%).

60,0% пожилых и 61,8% больных молодого и зрелого возраста страдали неэрозивной формой рефлюксной болезни, остальные эрозивной рефлюксной болезнью со степенью эзофагита А–В (Лос-Анджелесская классификация в Монреальской модификации). В основной группе 18,2% с эзофагитом степенью А, 21,8% степенью В, в группе сравнения 18,2% и 20,0% соответственно.

Диагноз ГЭРБ определялся на основании клинической картины, данных эндоскопического исследования и суточной рН-метрии в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, утвержденным Приказом МЗиСР РФ № 722н от 09.11.2012 г. и Стандартами «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» [15]. Самочувствие пациентов оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм расценивалось

Таблица 3

Основные клинические симптомы и показатели качества жизни по ВАШ в основной группе через 4 недели от начала терапии (в баллах)

Показатели	1-я подгруппа	2-я подгруппа	P
Изжога	0,4 ± 0,112	–	< 0,05
Регургитация	0,1 ± 0,063	–	> 0,05
Ретростеральная боль	0,2 ± 0,171	–	> 0,05
Отрыжка	0,9 ± 0,374	0,1 ± 0,112	< 0,05
Качество жизни по ВАШ	3,5 ± 0,155	4,0 ± 0,00	< 0,05

Примечание. 1-я группа — пациенты из основной группы, получавшие омепразол; 2-я группа — пациенты, получавшие пантопразол.

как плохое самочувствие, 100 мм как отличное самочувствие. Далее пациенты группировались случайным образом на две группы. Пациенты первой подгруппы получали омепразол в суточной дозе 40 мг, второй подгруппы — пантопразол в дозе 80 мг.

Результаты исследования

Все пациенты медикаментозную терапию переносили хорошо, побочных эффектов, непереносимости не зарегистрировано. В группе пациентов пожилого и старческого возраста наилучшие клинические и эндоскопические результаты получены у лиц, получавших пантопразол (табл. 3). На фоне терапии все основные клинические симптомы, кроме отрыжки, уровень которой был статистически значимо ниже, чем в группе омепразола ($p < 0,05$), были купированы. Уменьшение основных симптомов заболевания сопровождалось улучшением качества жизни по шкале ВАШ (в группе омепразола $3,5 \pm 0,155$, в группе пантопразола $4,0 \pm 0,00$, $p < 0,05$), что тем самым демонстрировало удовлетворенность пациента от проводимой терапии и стимулировало к продолжению лечения. При сравнении сроков эпителизации эрозий в пищеводе по исследуемым подгруппам выявлено преимущество пантопразола через 4 недели от начала терапии ($p < 0,05$).

В группе, состоящей из пациентов моложе 60 лет, статистически значимых отличий между подгруппами пантопразола и омепразола по результатам исследования не обнаружено, омепразол и пантопразол были одинаково эффективны.

Обсуждение результатов исследования

Выбор наиболее оптимального антисекреторного препарата у пожилых пациентов с ГЭРБ представляет достаточно сложную задачу. Для проведения индивидуализированной лекарственной терапии необходим дифференци-

рованный подход с учетом наличия возможных факторов прогрессирования заболевания: формы ГЭРБ (эрозивная, неэрозивная), наличия ГПОД, сопутствующих заболеваний, вредных привычек, приема медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера или обладающих ульцерогенным действием.

Пожилым пациентам без факторов риска может быть рекомендован любой препарат из группы ИПП. В случае эрозивной формы ГЭРБ у курильщиков, имеющих ГПОД, а также при сочетании ГЭРБ с ИБС, ХОБЛ при регулярном приеме нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция, НПВС патогенетически обоснованным является назначение препаратом первого выбора пантопразола. ■

Литература

- Ливзан М. А., Денисова О. А. Особенности курации больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого и старческого возраста // Лечащий Врач. 2015. № 8. С. 36–40.
- Ляпин В. А., Казаковцев В. П., Семенова Н. В. Особенности заболеваемости населения крупного промышленного города // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. Режим доступа URL: www.science-education.ru/116-12869 (дата обращения: 15.12.2014).
- Ерофеев Ю. В., Ляпин В. А., Нескин Т. А. Особенности формирования здоровья населения крупного промышленного центра Западной Сибири // Сибирь-Восток. 2005. № 9. С. 4–8.
- Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества: монография / Отв. ред Я. А. Лещенко, науч. ред. О. А. Кармадонов. Иркутск: Изд-во Оттиск, 2013. 514 с.
- Quigley E. M. Факторы, определяющие успех терапии симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98 (suppl. 3). P. 24–30.

- Кайбышева В. О., Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // РЖГГК. 2011. Т. 21, № 4. С. 4–13.
- Яковенко Э. П. и др. Ингибиторы протонной помпы: новые возможности индивидуального подбора терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Лечащий Врач. 2012. № 6.
- Самсонов А. А., Одинцова А. Н. Антацидные препараты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. 2012. № 35. С. 1697–1701.
- Galmiche J. P. et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial // JAMA. 2011. Vol. 305. P.1969–1977.
- Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2011. № 1. С. 6–7.
- Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка // Клиническая геронтология. 2012. Т. 18, № 1–2. С. 36–42.
- Мальцев С. Н. О негативных особенностях лечения пожилых пациентов // Клиническая геронтология. 2012. Т. 18, № 7–8. С. 14–17.
- Онуцина Е. и др. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // Врач. 2015. № 6. С. 54–58.
- Thong B., Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 71, № 5. P. 684–500.
- Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Вестник практического врача. Спецвыпуск. 2013. № 3. С. 6–9.
- Бушневая И. Г., Шатиных А. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у пациентов пожилого и старческого возраста // Биомедицина. 2011. № 4. С. 65–67.
- Ших Е. В., Сычев Д. А. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия // РЖГГК. 2012. Т. 22, № 5. С. 4–12.

Таблица

Рабочая схема терапии при различных видах поражения печени*

Нозологическая форма	Инициальный	Базисный	Поддерживающий
Холестатические поражения печени	УДХК (Урдокса) 15 мг/кг в сутки в 3 приема (при дуктулярном и гепатоцеллюлярном холестазах) Адеметионин 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней (преимущественно при гепатоцеллюлярном холестазах)	Фосфоглив 5 г/сутки в/в струйно, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день, 6–12 месяцев УДХК (Урдокса) 15 мг/кг в сутки 6 месяцев	УДХК (Урдокса) 12–15 мг/кг в сутки в 3 приема курсы по 3 месяца 2 раза в год Адеметионин 400 мг в сутки в/в, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 таблетки утром и 1 таблетке в обед, после еды, до 1–2 месяцев 2 раза в год
Вирусные гепатиты	Ремаксол 400–800 мл в/в 10 дней Адеметионин 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней Фосфоглив 5 г/сутки в/в струйно 10 дней	Фосфоглив 5 г/сутки в/в струйно, 2 раза в неделю, в остальные дни Фосфоглив ФОРТЕ по 2 капсулы × 3 раза в день, 6–12 месяцев	Фосфоглив ФОРТЕ по схеме, аналогичной базисному этапу Адеметионин по 1–2 таблетки после завтрака, 6–12 месяцев
НЖБП	Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев УДХК (Урдокса) по 7 мг/кг в сутки, до 3 месяцев Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 10 дней Ремаксол 400 мл в/в, 10 дней	Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день во время еды, 12 месяцев	Адеметионин по 1–2 таблетки после завтрака, 6–12 месяцев (как антидепрессант) УДХК (Урдокса) по 15 мг/кг в сутки, 12 месяцев (после разрешения холестаза дозу можно уменьшить) Фосфоглив по схеме, аналогичной базисному этапу
АЖБП	Ремаксол 400–800 мл в/в, 10 дней Метадоксил 300–600 мг в/в капельно 10 дней Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 10 дней Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев	Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день во время еды, 12 месяцев	Метадоксил по 500 мг 2–3 раза в день за 30 минут до еды 3 месяца Фосфоглив по схеме, аналогичной базисному этапу
Лекарственные поражения печени	Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев УДХК (Урдокса) по 12–15 мг/кг в сутки, до 3 месяцев Ремаксол 400–800 мл в/в 10 дней	?	УДХК (Урдокса) 12–15 мг/кг в сутки в 3 приема курсы по 3 месяца 2 раза в год Адеметионин 400 мг в сутки в/в, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 таблетки утром и 1 таблетке в обед, после еды, до 1–2 месяцев 2 раза в год Легалон по 1 капсуле 2 раза в день 1 месяц
ЦП	Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев УДХК (Урдокса) по 12–15 мг/кг в сутки, до 12 месяцев	Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день во время еды, 12 месяцев	УДХК (Урдокса) 12–15 мг/кг в сутки в 3 приема курсы по 3 месяца 2 раза в год Адеметионин 400 мг в сутки в/в, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 таблетки утром и 1 таблетке в обед, после еды, до 1–2 месяцев 2 раза в год Фосфоглив по схеме, аналогичной базисному этапу Орнитин-аспарат в/в или перорально, по индивидуальным показаниям

* С. Н. Мехтиев, С. В. Оковитый, О. А. Мехтиева. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта // Лечащий Врач. 2016. № 8.

Особенности сопутствующей патологии печени у больных псориазом

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о нарушениях функции гепатобилиарной системы у больных псориазом. Раскрываются результаты проведенных исследований зарубежных и отечественных авторов, показавшие значимые связи наличия и тяжести поражения печени, билиарного тракта с тяжестью течения и клиническими формами псориаза.

Ключевые слова: псориаз, патология печени, патогенез, нарушения функции гепатобилиарной системы, неалкогольная жировая болезнь печени.

Abstract. The article provides information about disorders of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. The research results of foreign and domestic authors, which showed a significant correlation with the presence and severity of liver damage, biliary tract severity and clinical forms of psoriasis are described.

Keywords: psoriasis, liver disease, pathogenesis, dysfunction of the hepatobiliary system, nonalcoholic fatty liver disease.

Псориаз — это иммуноассоциированный, генетически детерминированный, органоспецифический хронический эритематозно-сквамозный дерматоз многофакториальной природы. Характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением процесса кератинизации, воспалительной реакцией в дерме и изменениями в различных органах и системах [1, 2]. Псориаз приводит к эмоциональной, социальной дезадаптации, а в ряде случаев к инвалидизации. Показатель заболеваемости псориазом на территории Российской Федерации составляет у взрослых 65,9 на 100 тыс. населения. Частота встречаемости псориаза в мире достигает от 2% до 5% всего населения. Наиболее часто псориаз регистрируется в Скандинавии и странах Северной Европы (3–5% от популяции). Средний уровень выявляется в Европе, США и России (1–3%). Низкий уровень встречаемости псориаза наблюдается у коренных северо- и латиноамериканских индейцев, монголоидных и западных африканцев (0–0,3%). У 25% больных псориазом заболевание сопровождается потерей или временной утратой трудоспособности. Псориазом одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины. В детском возрасте заболевание несколько чаще встречается у девочек. Дебют заболевания наблюдается в любом возрасте. В целом чаще в третьей декаде жизни, хотя в последние годы нередко случаи диагностики псориаза у детей и даже младенцев [1].

В настоящее время псориаз рассматривается как системное заболевание с поражением не только кожных покровов, но и функциональных и морфологических нарушений других органов. Важное значение в поддержании и рецидивировании дерматоза придают нарушениям функции гепатобилиарной системы, поскольку патология печени и желчных путей может инициировать и усугублять выраженность эндотоксикоза, воспаления, иммунный дисбаланс, поддерживает нарушения процессов регенерации во всех системах в целом, в коже в частности [3]. К причинам развития псориаза относят и иммунологические нарушения, которые, как правило, возникают у лиц с генетической предрасположенностью к их развитию под воздействием провоцирующих факторов. Гены (PSORS 1 – PSORS 9), по отдельности или в комбинации, под воздействием инициирующего фактора способствуют развитию временных или стойких псориазных изменений кожи самых разных видов, степени выраженности и локализации [1, 4, 5]. Провоцирующими факторами риска могут быть инфекционные процессы (особенно вызванные стрептококками), травматизация кожи (парезы, царапины, ушибы и т. д.), избыточная инсоляция, токсические факторы (алкоголь, курение, наркотики, некоторые лекарственные средства: β-блокаторы, аминохинолиновые препараты, препараты лития, пероральные контрацептивы, интерфероны и т. д.), синдром отмены кортикостероидной терапии. Изменения клеточного метаболизма кератиноцитов и их патологическая пролиферация являются результатом структурно-органических нарушений, таких как метаболические нарушения (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность,

сахарный диабет 2-го типа, нарушение липидного спектра, атеросклероз, гипертоническая болезнь); психические расстройства; болезни сердечно-сосудистой системы, где общие генетические факторы определяют высокий кардиоваскулярный риск; заболевания пищеварительной и особенно гепатобилиарной системы [1, 2, 6].

По данным В.Н. Романенко с соавт. (2005) проведенные ультразвуковые исследования органов брюшной полости у больных с распространенными формами обычного псориаза, экссудативным псориазом, псориазированной эритродермией, артропатическим псориазом в 62,5% случаев показали наличие патологии гепатобилиарной системы в виде хронического холецистопанкреатита, желчекаменной болезни, «жирового гепатоза», подтвержденные повышением активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови в различной комбинации друг с другом [6]. Многие российские исследователи также подтверждают изменение активности уровней АСТ, АЛТ в пораженной и клинически неизменной коже в прогрессирующей стадии больных псориазом [7].

В последние годы у больных псориазом значимое внимание уделяется сопутствующей патологии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП в анамнезе у больных псориазом определяется как избыточное накопление триглицеридов в печени пациентов при отсутствии сопутствующих заболеваний [8]. По данным Национальной образовательной программы по холестерину, пациент подвержен метаболическому

синдрому, если он имеет по крайней мере три из следующих критериев [9]:

- абдоминальное ожирение, определяемое как окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин;
- триглицериды в сыворотке крови ≥ 150 мг/дл;
- липопротеиды высокой плотности холестерина в сыворотке крови не более 40 мг/дл у мужчин и 50 мг/дл у женщин;
- артериальное давление более 130 мм рт. ст. (систолическое) и 85 мм рт. ст. (диастолическое);
- уровень глюкозы в сыворотке крови натощак более чем 100 мг/дл.

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени, достигая 10–25%, особенно у тучных людей [10]. Известно, что метаболический синдром чаще связан с псориазом и НАЖБП, которые могут присутствовать у одного пациента одновременно [11]. НАЖБП может включать разнообразные поражения печени, начиная от относительно доброкачественного стеатоза, состоящего из жировой инфильтрации, безалкогольного стеатогепатита с жировой инфильтрацией, лобулярного воспаления до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [12].

Наиболее часто встречаемые у больных псориазом неблагоприятные факторы, способствующие повреждению печени, включают окислительный стресс внутри клеток печени, инсулинорезистентность, выброс токсичных воспалительных белков тучными клетками и цитокинами. В жировой ткани инсулин способствует этерификации свободных жирных триглицеридов и хранению жира. Когда развивается инсулинорезистентность, свободные жирные кислоты смещаются в такие нежировые ткани, как печень. Кроме того, печеночный липогенез и активация профиброзных цитокинов опосредует гиперинсулинемия [13]. Накопление ТГ в печени приводит к развитию окислительного стресса, липотоксичности и, следовательно, к митохондриальной дисфункции, которые представляют собой дальнейшее повреждение печени [14].

Последние данные зарубежных исследователей показали, что НАЖБП может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний независимо от традиционных факторов риска [15]. Дислипидемический профиль предшествует развитию псориаза. Повышенные уровни липопротеидов низкой плотности и снижение уровня холестерина, липопротеидов высокой плотности коррелируют с ишемической болезнью сердца

и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Недавно проведенные исследования направлены на возможную связь между псориазом, ожирением и метаболическим синдромом, являющимися известными факторами риска для НАЖБП [17].

Известно, что в возрасте после 40 лет пациенты с псориазом имеют более высокую распространенность метаболического синдрома и повышенный риск для каждого из компонентов метаболического синдрома [11, 18]. Также по данным A. Campanati с соавт. (2013) у пациентов с псориазом и НАЖБП отмечается увеличение риска развития псориазического артрита, что отражает активность провоспалительных цитокинов при обоих заболеваниях. Пациенты с псориазом с НАЖБП имеют значительное увеличение концентрации АСТ/АЛТ и показателей фиброза по сравнению с контрольной группой больных НАЖБП, не связанных с псориазом. Показатели АСТ/АЛТ стали независимыми прогностическими факторами фиброза печени у пациентов с НАЖБП [13]. Проведенные исследования ряда авторов показали, что риск тяжелого фиброза печени выше у пациентов с НАЖБП, коморбидных с псориазом, чем только у пациентов с НАЖБП. Эти два параметра считаются независимыми прогностическими факторами фиброза печени у пациентов с НАЖБП [20].

Е. А. van der Voort с соавт. в 2013 г. проведено большое проспективное популяционное когортное исследование пациентов в возрастной группе от 18 до 55 лет. Среди участников исследования регистрировались 2292 (5,1%) пациента с псориазом. Частота встречаемости НАЖБП составила 46,2% у пациентов с псориазом по сравнению с 33,3% пациентов без псориаза [21]. По данным P. Gisondi (2009) из 130 обследованных человек признаки НАЖБП были обнаружены у 47% больных псориазом, в то время как у 260 обследованных контрольной группы – только у 28%. Больные псориазом с признаками НАЖБП имеют более высокий индекс тяжести псориаза PASI (14,2 против 9,6), в сравнении с пациентами с псориазом без признаков НАЖБП [22]. Пациенты с псориазом, метаболическим синдромом и НАЖБП показали более высокий уровень С-реактивного белка. Следует также отметить, что проявление НАЖБП может быть связано с нарушением циркуляции и транспортировки желчных кислот. В связи с этим можно констатировать, что имеющиеся болезни печени усугубляют течение псориаза и осложняют его лечение [20]. Результаты многочисленных исследований

показывают, что на уровне таких неблагоприятных факторов, как потребление алкоголя, статус курения, нарушения показателей метаболического эквивалента Mets и аланинаминотрансферазы, псориаз остается значимым прогностическим параметром НАЖБП [22, 23].

Патогенез НАЖБП, как и псориаза, многофакторный и сложный. Стойкое хроническое воспалительное состояние может быть первичной связью между НАЖБП и псориазом. Известно, что псориаз и ожирение значимо связаны (ожирение предрасполагает к развитию псориаза, и псориаз увеличивает риск ожирения). Псориаз и НАЖБП также связаны с ожирением, которое в результате может способствовать развитию дальнейшего изменения показателей метаболического эквивалента Mets и сопутствующих заболеваний [23]. Накопление жировой ткани может привести к гипертрофии и гиперплазии адипоцитов вследствие воспалительного процесса, высвобождения провоспалительных хемокинов, а также вовлечения макрофагов, которые усиливают распространение воспалительного процесса в соседние адипоциты. Избыток жировой ткани приводит к дисбалансу между про- и противовоспалительными цитокинами и увеличению воспалительных компонентов, отвечающих за запуск стойкого воспаления. Адипоцитокينات являются биологически активными молекулами, способными модулировать энергетический баланс, иммунитет, чувствительность к инсулину, ангиогенез, кровяное давление и липидный метаболизм путем аутокринной, паракринной и эндокринной систем. Кроме того, они играют решающую роль в патогенезе метаболического синдрома. Адипоцитокينات фактора некроза опухоли α (ФНО- α), лептина, висфатина, резистина оказывают провоспалительный эффект, тогда как адипонектин обладает противовоспалительными свойствами. Производство адипонектина тормозится ФНО- α . Положительная корреляция между ФНО- α и индексом массы тела, а также их более высокие сывороточные уровни наблюдаются у пациентов с НАЖБП. ФНО- α играет ключевую роль в патогенезе псориаза: у больных значимо повышенное содержание ФНО- α в сыворотке крови положительно коррелирует с индексом тяжести псориаза PASI и негативно коррелирует с уровнем сывороточного адипонектина. При псориазе ФНО- α повышает пролиферацию кератиноцитов, производство провоспалительных цитокинов, сосудистых эндотелиальных клеток молекул адгезии, ангиогенеза. Происходит высвобождение ФНО- α , непосредственно

участвуют макрофаги и липолиз, создавая порочный круг [24, 25].

В проведенном исследовании А.А.Иблияминовой (2011) у пациентов вне зависимости от степени тяжести заболевания установлена прямая корреляционная взаимосвязь индекса тяжести псориаза PASI и концентрации общего билирубина, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, степени выраженности холестаза ($r = 0,56-0,64$ при $p < 0,01$), а также повышения литогенности желчи, определяемой по снижению холатохолестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов ($r = -0,55-0,52$ при $p < 0,05$) [26].

По мнению ряда российских авторов, обычный псориаз, коморбидный с некалькулезным холециститом, имеет особенности в клиническом течении, нарушении пигментного обмена, ферментов сыворотки крови и метаболизме холестерина, фосфолипидов и холевой кислоты на печеночном уровне, что проявляется холестазом, более высоким литогенным потенциалом желчи. При снижении показателей коэффициентов литогенности холато-холестеринового коэффициента и фосфолипидно-холестеринового коэффициента пузырной желчи прогнозируют возможность нарушения коллоидного состояния желчи, ухудшающего течение билиарной патологии, обострение которой оказывает отрицательное влияние на псориазический процесс [27].

По данным Матусевича с соавт. (2000) хроническая эндотоксемия при псориазе может приводить к функциональным нарушениям в работе печени, тяжесть которых зависит от ее уровня и длительности, а также от наличия сопутствующих заболеваний [28]. Органическая патология билиарного тракта и/или его функциональные расстройстваотягощают течение псориаза, а степень холестаза коррелирует с величиной индекса тяжести псориаза PASI [22, 26].

По данным полученных результатов Л.П.Розумбаевой с соавт. у пациентов с распространенными формами псориаза высока частота неалкогольной жировой болезни печени, начальных признаков фиброза печени в сочетании с патологией билиарной системы. Патология билиарной системы разнообразна и характеризуется признаками дисфункциональных расстройств, симптомами бескаменной и желчнокаменной болезни. Установлены значимые связи наличия и тяжести поражения печени и билиарного тракта с клинической формой псориаза: при распространенном поражении кожи достоверно чаще встречаются признаки не только стеатоза, стеатогепатита, но и признаки

продвинутого фиброза печени. Указанные обстоятельства необходимо учитывать при назначении терапии обострения распространенного псориаза, особенно при применении препаратов с потенциальным гепатотоксическим эффектом [3].

Таким образом, учитывая высокую распространенность сопутствующих функциональных расстройств патологии печени у пациентов с псориазом, патогенетическая роль патологии печени при псориазе не вызывает сомнений, и углубленное комплексное обследование нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у больных псориазом (ультразвуковое и биохимическое) позволит лучше понять роль и место этих нарушений в механизме псориаза и, возможно, разработать новые персонализированные подходы к терапии дерматоза, что в конечном итоге будет способствовать повышению качества жизни этих больных. ■

Литература

- Хегер П. Г. Склеродермия. Детская дерматология. Пер. с нем. под ред. А.А.Кубановой, А.Н.Львова. М.: Издательство Панфилова. БИНОРМ. Лаборатория знаний. 2013. С. 195–204.
- Юсупова Л.А., Филатова М.А. Современное состояние проблемы псориазического артрита // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 24–28.
- Розумбаева Л.П., Козлова И.В., Быкова А.П., Сафонова М.В., Пахомова А.Л. Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. С. 21–27.
- Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Динамика иммунологических показателей больных псориазом, имеющих психические и поведенческие расстройства при лечении ксимедоном // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 2. С. 46–48.
- Галиуллина Л.А. (Юсупова Л.А.) Способ лечения псориаза. Патент на изобретение № 2190406 Российской Федерации. RU 2190406 12.03.1998. Зарегистрировано в Госуд. реестре изобретений Российской Федерации 10.10.2002.
- Романенко В.Н., Романенко К.В. Ливолин форте в комплексном лечении псориаза // Укр. журн. дерматол., венерол., косметологии. 2005. № 2. С. 47–50.
- Дашук А.М., Чижикова В.А., Черникова Л.И., Пустовая Н.А., Гончарова И.Н. Псориаз и патология гепатобилиарной системы. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции: сборник научных трудов, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Б.А.Задорожного. 2013. С. 98–103.
- McCullough A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // J Clin Gastroenterol. 2006. № 40 Supplement 1. P. 17–29.
- Esposito K., Giugliano D. Metabolic syndrome and inflammation: Association or causation? // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2004. № 14. P. 228–232.
- Papatheodoridis G.V., Goulis J., Christodoulou D., Manolakopoulos S., Raptopoulou Mour E., Alexandropoulos N., Savvidou S., Papachristou A., Zervou E. et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and Central adiposity // EUR J Gastroenterol Hepatol. 2007. № 19. P. 281–287.

- Gisondi P., Tessari G., Conti V., Piaserico S., Schianchi S., Peserico, Giannetti, G. Girolomoni, prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-the method of « case-control study // Br J Dermatol. 2007. № 157. P. 68–73.
- Kottronen A., Yki-järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // Arterioscler Thrombosis Vasc Score Biol. 2008. № 28. P. 27–38.
- Sozio M.S., Liangpunsakul S., Crabb D. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis // Semin Liver Dis. 2010. № 30. P. 378–390.
- Berlanga, Gutu-Jurado E., Porras J.A., Auguet T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease // Exp Clin Gastroenterol. 2014. № 7. P. 221–239.
- Loria P., Person B., Bellentani S., Day C.P., Marchesini G., Carulli N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007. № 17. P. 684–698.
- Gottlieb A.B., Dann F., Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome // J Drugs Dermatol. 2008. № 7. P. 563–572.
- Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans // Diabetes Metab. 2008. № 34. P. 649–657.
- Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х., Мордовцев В.Н. Обоснование применения ксимедона в комплексной терапии больных псориазом // Казанский медицинский журнал, 2000. № 2. С. 138–140.
- Camparati A., Ganzetti G., Di Sario A., Damiani B., Sandroni L., Rosa L., Benedetti A., Offidani A. The effect of etanercept on the risk of development of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis // J Gastroenterol. 2013. № 48. P. 839–846.
- Vanni E., Bugianesi E., Kottronen A., de Minicis S., Yki-järvinen H., Sveglia-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or Vice versa? // Dig Liver Dis. 2010. № 42. P. 320–330.
- Van der Voort E.A., Koehler M., Dowlatshahi E.A., Hofman B., Stricker B.H., Janssen H.L., Schouten Jn., Nijsten T. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years and older: results of a population study // J AM Acad Dermatol. 2014. № 70. P. 517–524.
- Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J. Hepatol. 2009. № 51. P. 758–764.
- Koppe S.W. Obesity and the liver: nonalcoholic fatty liver disease // Per RES. 2014. № 164. P. 312–322.
- Hui Y.E., And X. U., Bo Yang H., Lam K.S. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: role of adipokines // J Diabetes Investig. 2013. № 4. P. 413–425.
- Pietrzak I., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma, Nockowski P., Osemlak P., Paszkowski T., Roliński D.M. Cytokines and anticytokines in psoriasis // Wedge Chim ACTA. 2008. № 394. P. 7–21.
- Иблияминова А.А. Псориаз и билиарная патология: особенности течения и терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2011. 22 с.
- Иблияминова А.А., Хисматуллина З.Р., Кураמיшина О.А., Мухомотова Е.С., Болотов П.Д., Мурашкин Н.Н. Комплексное лечение больных псориазом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 1. Т. 6. С. 27–29.
- Матусевич С.Л., Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Герасимова Н.М. Псориаз и описторхоз. Тюмень, 2000. 232 с.

Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта

С. Н. Мехтиев*,¹, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Оковитый**, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева*, кандидат медицинских наук, доцент

* ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская ГХФА МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Предложен подход этапного применения гепатопротекторов, основанный на собственном клиническом опыте, данных доказательной медицины и знаниях об универсальной этапности течения хронических заболеваний печени, что дает реальную возможность повысить эффективность их лечения, особенно в отношении прогрессирования фиброзных изменений органа.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гепатотропные препараты, гепатопротекторы.

Abstract. Approach of phased application of hepatoprotectors was suggested basing on personal clinical experience, data of evidence based medicine and knowledge about universal sequence of clinical course of chronic liver diseases, which makes it really possible to increase efficiency of their treatment, especially in terms of fibrous changes of this organ.

Keywords: chronic liver diseases, hepatotropic preparations, hepatoprotectors.

На сегодняшний день заболевания печени широко распространены среди населения Земли. Данный факт обусловлен сохраняющимся ростом вирусных, токсических, лекарственных, аутоиммунных воздействий на орган и, что особенно актуально в последнее время, метаболических расстройств на фоне ожирения и сахарного диабета [1, 2].

В своей клинической практике врач-терапевт часто сталкивается с проблемой поражения печени у пациента как в рамках основной патологии, так и в качестве сопутствующего заболевания. При этом у больного может не быть специфических жалоб и болезнь печени диагностируется случайно при выявлении гепатомегалии и/или изменений биохимических печеночных проб.

Нередко, еще на этапе нозологической диагностики заболевания печени, таким пациентам назначаются гепатотропные препараты, часто называемые гепатопротекторами, выбор которых осуществляется, как правило, эмпирически или, в лучшем случае, с учетом синдромального подхода.

По имеющемуся определению, гепатопротекторы — это лекарственные средства, чье воздействие направлено на восстановление гомеостаза в гепа-

тоцитах, способствующее повышению устойчивости органа к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов в печени [3]. К сожалению, до настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности этих препаратов, что обусловлено недостаточным числом контролируемых клинических исследований (КИ), отвечающих современным принципам доказательной медицины.

В клинической практике в большинстве случаев гепатопротекторы используются:

- при различных заболеваниях печени, в т. ч. ее экзогенных поражениях (лекарственных, алкогольных и пр.);
- при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени;
- как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражение печени (некоторые антибиотики, парацетамол, индометацин, статины, противоопухолевые и противотуберкулезные препараты и др.).

Механизмы действия гепатопротекторов хотя отличаются большим разнообразием, однако могут быть сведены к нескольким ключевым, определяющим развитие фармакологических и клинических эффектов (табл. 1).

Заметим, что единой общепринятой классификации гепатопротекторов на сегодняшний день не существует. Наиболее часто их разделяют в зависимости от происхождения, состава и механизма действия. С. В. Оковитым была предложена классификация гепатопротекторов, в нее вошли препараты, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение (рис. 1) [3, 4].

Применение препаратов этой группы в клинической практике крайне широко, поэтому ниже будет дана характеристика только наиболее часто используемых из них.

1. Препараты растительного происхождения

1.1. Препараты, содержащие извлечения из расторопши (Легалон, Силимар, Карсил, Гепабене), в качестве действующего вещества имеют флавоноид силимарин, представляющий собой смесь трех основных изомерных соединений: силибинина, силикристина и силидианина. Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому действию. Учитывая, что семена расторопши отличаются по накоплению основных биологически активных веществ в зависимости от условий произрастания и принадлежности к одной из хеморас (силибининовой или силидианиновой) [5], в клинике целесообразно применять

¹ Контактная информация:
clini-expert@mail.ru

Таблица 1

Механизмы действия и клинические эффекты гепатопротекторов		
Механизм действия	Фармакологический эффект	Клинический эффект
Поддержание работы системы эндогенной детоксикации, подавление перекисного окисления липидов (ПОЛ)	Предотвращение или уменьшение повреждения мембран гепатоцитов	Антицитолитический
	Антиоксидантный	
Влияние на синтез, выделение и транспорт желчи	Восстановление гепатоцеллюлярного, каналикулярного и дуктулярного транспорта желчи	Антихолестатический (разрешение внутрипеченочного холестаза)
		Холеретический (увеличение образования и оттока желчи)
Регуляция апоптоза	Поддержание пула и функциональной активности гепатоцитов	Уменьшение печеночно-клеточной недостаточности (ПКН)
Регуляция протеинсинтетической и глюкостатической функции гепатоцитов, коррекция липидного обмена и митохондриальной дисфункции		Антистеатозный
Иммуномодулирующее действие	Противовоспалительный	Антифибротический
Подавление воспаления		
Уменьшение образования токсикантов, их обезвреживание или стимуляция синтеза эндогенных детоксикантов	Уменьшение токсемии (преимущественно гипераммониемии)	Детоксирующий

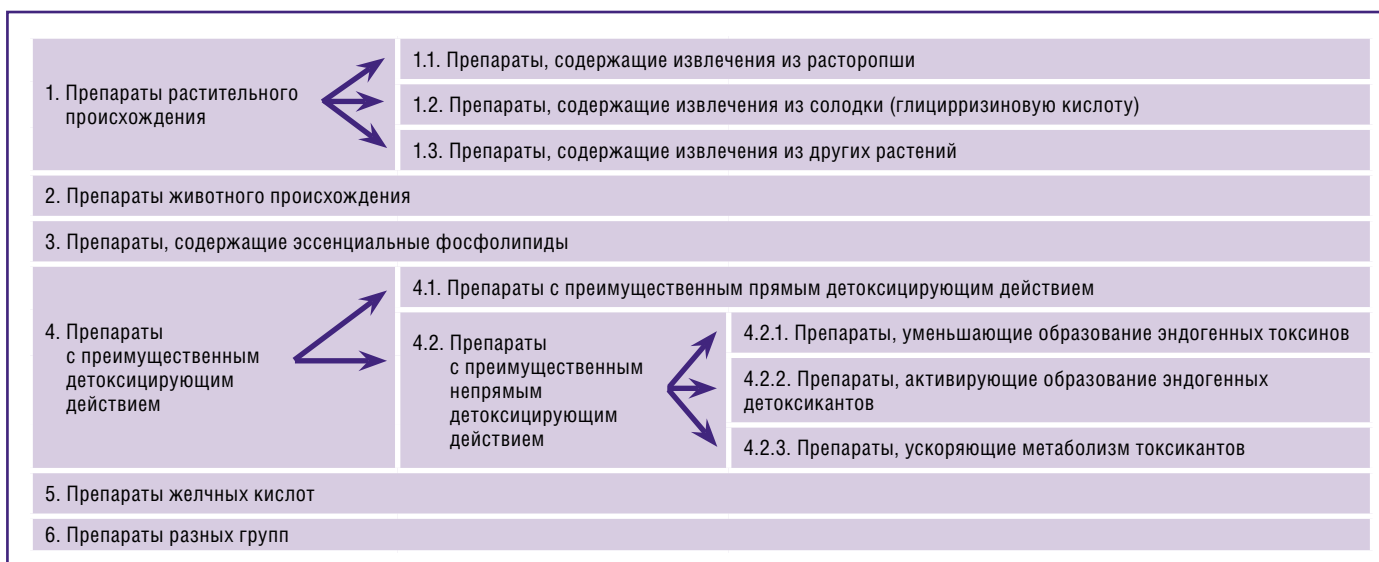


Рис. 1. Классификация гепатопротекторов (по С. В. Оковитому)

только стандартизированные по силибинину препараты.

Основные КИ по силибинину проводились с использованием его лекарственной формы для внутривенного введения (дигидросукцината натриевой соли). Наиболее изучен данный препарат был при лечении хронического вирусного гепатита С (ХГС) у пациентов, не ответивших на стандартную терапию интерфероном/рибавирином. В этом случае он оказывал антицитолитический эффект и иногда позволял снизить вирусную нагрузку [6]. Однако, учитывая появление новых средств для безинтерфероновой терапии ХГС, перспективы применения препарата по этому направлению сомнительны.

При алкогольном и неалкогольном циррозе печени (ЦП) в одном исследовании внутривенное введение этого лекарственного средства также продемонстрировало увеличение выживаемости [7], тогда как в другом этот показатель не достиг статистической значимости [8].

Пероральные формы силибинина изучались при алкогольной жировой болезни печени (АЖБП), однако значимого влияния на смертность, гистологическую картину и лабораторные тесты получено не было [9, 10]. При неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) применение препарата в комбинации с эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) и токоферолом (ВитЕ) позволило достичь уменьшения цитолиза, нормализации

индекса НОМА, уменьшения выраженности стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) [11].

Вероятно, окончательное суждение о возможностях применения силибинина при различной патологии печени можно будет сделать после проведения дополнительных КИ.

1.2. Препараты, содержащие извлечения из солодки (Фосфоглив), продемонстрировали в различных КИ антифибротическую, противовоспалительную и антистеатозную активность, в первую очередь, благодаря содержанию в них глицирризиновой кислоты (ГК).

При ХГС как внутривенное применение, так и комбинированное внутривенное и пероральное применение ГК позволяло добиться более выраженно-

го снижения индекса гистологической активности у пациентов со 2-м и 3-м генотипом ХГС при более быстрой положительной динамике биохимических и гистологических параметров без влияния на вирусную нагрузку [12, 13]. Эти данные позволили включить Фосфоглив в национальные рекомендации по лечению ХГС в качестве адъювантного средства для пациентов, не ответивших на стандартную терапию интерфероном/рибавирином [14]. Исследования, проведенные в азиатской популяции, свидетельствуют, что длительное применение глицирризината способствовало снижению вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с ХГС, особенно не отвечающих на лечение интерферонами [15].

Недавно получены данные по эффективности последовательного (в/в, затем перорально) применения глицирризин-содержащих препаратов при НЖБП и АЖБП. При НЖБП 12-недельное применение Фосфоглива позволило достичь антицитолитического эффекта и снижения индекса NAFLD fibrosis score [16]. У больных с АЖБП использование препарата в течение не менее 24 недель приводило к снижению уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови, уменьшению индекса гистологической активности и фиброза в печени (ФП), а также поддержанию абстиненции [17, 18].

1.3. Препараты, содержащие извлечение из других растений (экстракт листьев артишока, Лив.52 и др.), широко применяются в клинической практике как гепатотропные препараты с плеiotропными эффектами.

Анализ применения препаратов этой группы у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об их эффективности (по влиянию на суррогатные точки терапии), в первую очередь при наличии сопутствующей моторной дискинезии желчевыводящих путей. Это обусловлено тем, что для многих растительных препаратов характерно сочетание свойств холагога (увеличение продукции желчи), холеретика (повышение текучести желчи) и холекинетики (стимулирует сократимость желчевыводящих путей). При АЖБП и НЖБП, а также при ЦП препараты не продемонстрировали высокой эффективности [19, 20].

Экстракт листьев артишока (Хофитол) обладает дополнительным детоксицирующим и диуретическим действием и может назначаться в период беременности.

2. Препараты животного происхождения (Гепатосан, Прогепар) в настоящее время используются значительно реже, чем другие гепатотропные препараты, из-за ограниченного числа КИ, позволяющих оценить их клиническую эффективность. По данным небольших исследований, Гепатосан способен ограничивать цитоллиз, усиливать протеин-синтетическую способность печени [21]. Прогепар при НЖБП (60 дней лечения) может несколько уменьшать выраженность цитоллиза и холестаза, повышать качество жизни и уменьшать размеры печени [22].

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) (Эссенциале Н, Эссливер, Резалют Про) являются одной из наиболее часто назначаемых в России групп гепатопротекторов. Несмотря на то, что по ЭФЛ проведено огромное число КИ, различия в дизайне их проведения и качестве исследований не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности.

ЭФЛ обладают преимущественно антицитолитическим действием. Обязательным условием их эффективного применения является использование адекватно высоких доз (1,8 г/сут перорально или 1,0 г/сут в/в) при достаточной длительности курсов лечения [23, 24]. Следует помнить, что внутривенная форма Эссенциале Н содержит дезоксихолевую кислоту как солюбилизатор (115 мг/5 мл), поэтому парентеральное применение препарата больше 2–4 недель нежелательно. В некоторых исследованиях показано негативное влияние парентеральных форм данных гепатопротекторов на синдром холестаза. В связи с этим авторами рекомендуется взвешенное отношение к применению ЭФЛ.

Обнадешающие данные по применению ЭФЛ получены при НЖБП. Показано, что прием препарата в дозе 1,8 г/сут 24 недели, затем 900 мг в течение 48 недель дает удовлетворительный клинический ответ у 81% пациентов, способствует снижению цитоллиза, выраженности стеатоза и фиброза у 29,2% больных. Однако прекращение лечения приводит к рецидиву заболевания [24, 25].

Клинические исследования ЭФЛ при АЖБП с длительным приемом (2 года) не показали их влияния на процессы фиброобразования в печени, хотя благоприятное влияние на уровни трансаминаз и билирубина сохранялось [26, 27].

4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием не являются классическими гепатопротекторами, но обладают способностью уменьшать

токсемию, связанную с ПКН, за счет снижения образования или увеличения утилизации эндогенных токсикантов.

4.1. Препараты с прямым детоксицирующим действием (Орнитин-аспартат, Глутамин-аргинин) усиливают метаболизм аммиака в печени и головном мозге и тем самым уменьшают проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ). Эффективность различных лекарственных форм орнитин-аспартата при ПЭ зависит от тяжести состояния больного и составляет от 40% при тяжелой энцефалопатии до 70–90% при легкой [28]. Собственно гепатопротекторное действие препарата (антицитолитический и антихолестатический эффекты, нормализация белковосинтетической функции печени) уступает по выраженности детоксикационному эффекту.

4.2. Препараты с непрямым детоксицирующим действием уменьшают образование эндогенных токсинов (лактоза, лактитол), активируют образование метаболитов, оказывающих детоксицирующее действие (адеметионин, Ремаксол) или ускоряют метаболизм токсикантов (метадоксин, фенобарбитал).

Лактулоза и лактитол, оказывая гипотаммониемическое действие за счет подавления образования аммиака кишечными бактериями, нашли свое применение у больных с ПЭ. При их использовании снижение концентрации аммиака в крови достигает 25–50%, что сопровождается уменьшением выраженности ПЭ, улучшением психического состояния и нормализацией электроэнцефалограммы примерно у 60–70% больных.

Адеметионин (SAM) также является одним из наиболее часто применяемых гепатопротекторов, благодаря наличию у него детоксицирующего, антихолестатического, умеренного холеретического (холагога) и антидепрессивного действия. По антихолестатическому и антицитолитическому эффекту препарат уступает урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), хотя может уменьшать зуд с такой же эффективностью, как и УДХК.

В нашей стране применение препарата одобрено при ХГС в качестве препарата с антидепрессивным действием при комбинированной интерферон/рибавириновой терапии. Кроме того, он представляет интерес как средство базисной терапии при лекарственных поражениях печени.

Наибольшую эффективность адеметионин продемонстрировал при алкогольном ЦП (класс А-В по классификации Чайлда-Пью), позволив добиться снижения комбинированного показате-

Таблица 2

Эффективность некоторых гепатопротекторов в зависимости от основных клинико-морфологических синдромов поражения печени

Цитоллиз	Холестаз	Синтетическая недостаточность	ПЖН	Мезенхимальное воспаление	Фиброз	Стеатоз	Патологическая регенерация
ЭФЛ Фосфоглив Ремаксол Силибинин УДХК Адеметионин Метадоксил	УДХК Адеметионин Ремаксол Гепабене Хофитол Фенобарбитал	Силибинин Прогепар Адеметионин Фосфоглив Ремаксол	Орнитин-аспартат Лактулоза Адеметионин Ремаксол Метадоксил УДХК Фосфоглив Гепатосан	Фосфоглив УДХК Силибинин (в/в) ЭФЛ	Фосфоглив УДХК Силибинин (в/в)	ЭФЛ Фосфоглив	Силибинин Фосфоглив

ля по смертности и частоте трансплантации печени за 2 года (16% vs 30%) [29]. При НЖБП эффективность препарата оказалась не так высока, как ожидалось [30–33, 55].

Ремаксол — инфузионный гепатотропный препарат, сочетающий свойства сукцинатсодержащего корректора митохондриальной дисфункции и сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин и никотинамид). Наиболее заметное действие он оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Его эффективность установлена при ХГС, лекарственных (противотуберкулезными агентами) и токсических (этанолом) поражениях печени [34, 35]. Подобно экзогенно вводимому SAM, Ремаксол обладает мягким антидепрессивным и антиастеническим эффектом.

Метадоксин (Метадоксил) обладает направленным спектром действия, оказывая эффект при алкогольных поражениях печени за счет ускорения метаболизма и выведения продуктов распада алкоголя. При АЖБП применение метадоксина (перорально 1500 мг/сут) приводило к небольшому, но достоверному антицитолизическому и антихолестатическому эффектам, уменьшению выраженности жировой инфильтрации печени (по данным УЗИ) [36]. Обнадеживающие результаты метадоксин показал при лечении алкогольных гепатитов [37].

Фенобарбитал используется преимущественно при функциональных гипербилирубинемиях в качестве индуктора ферментов микросомального окисления в печени.

5. Препараты желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обетихолевая кислота) в настоящее время выделены в отдельную группу гепатопротекторов, благодаря их широкому

спектру действия и наличию важных плейотропных эффектов. У этих препаратов описаны цитопротективное, антиапоптотическое, антихолестатическое, холеретическое, антифибротическое, иммуномодулирующее, литолитическое действие. УДХК является единственным препаратом, показавшим эффективность при тяжелых холестатических заболеваниях печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит) [38, 39]. В собственных исследованиях мы использовали препарат Урдокса, представляющий собой качественный препарат УДХК с биэквивалентностью, адекватной оригинальному препарату.

При НЖБП применение УДХК (а) снижает выраженность цитолиза и холестаза, уменьшает степень стеатоза (по данным гистологического исследования в некоторых КИ). При этом достичь такого результата удалось не во всех исследованиях, что не позволяет однозначно рекомендовать препарат при этой патологии [40]. УДХК (Урдокса) также рекомендуется в качестве терапии сопровождения при профилактике и лечении поражений печени на фоне терапии статинами [41].

Большие надежды возлагаются на селективный агонист фарнезоидных (FXR) рецепторов с антихолестатическими и гепатопротективными свойствами — обетихолевую кислоту, показавшую лучшие результаты в лечении больных с НЖБП и сахарным диабетом второго типа [42].

6. Препараты разных групп (тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, Тиотриазолин) пока не имеют достаточной доказательной базы в КИ для того, чтобы сформировать мнение об их эффективности и безопасности при различной патологии печени.

Завершая краткую характеристику отдельных групп и препаратов, следует подчеркнуть, что для них характерны различные механизмы действия и фармакологические эффекты, что накладывает

отпечаток на их влияние на основные клинико-биохимические синдромы поражения печени (табл. 2).

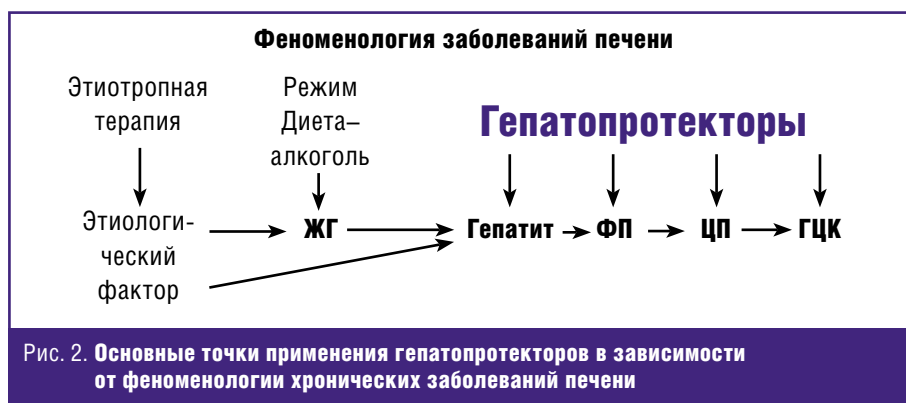
Обращает на себя внимание, что большинство гепатопротекторов обладает множественными эффектами, что дает возможность их назначения при сочетании клинико-морфологических синдромов поражения печени. Клекарственным средствам с наиболее широким спектром доказанного действия относятся Фосфоглив, УДХК, адеметионин и Ремаксол.

Учитывая, что гепатопротекторы обладают зачастую одновременно несколькими фармакологическими эффектами, у практикующих специалистов нередко возникают вопросы, ответы на которые являются принципиальными при выборе терапии:

- 1) В каких клинических ситуациях обязательно должны применяться гепатопротекторы?
- 2) Что представляют собой по составу конкретные гепатопротекторы, какова их доказанная эффективность и безопасность при поражениях печени различной этиологии?
- 3) Как сориентироваться в имеющемся арсенале данных лекарственных средств, а также их дженериках и каковы наиболее оптимальные схемы их применения?
- 4) Существуют ли универсальные гепатопротекторы?
- 5) Какой препарат можно безопасно назначить пациенту с полиморбидным фоном?
- 6) Надо ли назначать гепатопротекторы с различными механизмами действия одновременно и какие комбинации данных средств целесообразны?
- 7) Какова этапность лечения гепатопротекторами и какова длительность их применения?

Чтобы ответить на все эти вопросы, прежде всего следует определиться в приоритетности терапии заболеваний печени в целом.

Как известно, феноменология болезней печени включает последовательные



этапы прогрессирования в зависимости от стадии фиброзных изменений и, что важно, вне прямой связи с этиологией.

Т. е. все варианты хронических поражений печени развиваются по «универсальным» стадиям, проходя в начале этапы повреждения, далее различных стадий ФП и последующего ЦП (рис. 2).

Таким образом, общая цель при лечении всех заболеваний печени — предотвратить развитие и прогрессирование фиброгенеза, в том числе и на этапе ЦП, так как на этой стадии значимо возрастают риски трансформации в ГЦК.

Соответствующими точками приложения гепатопротекторов при этом являются как отдельные синдромы поражения органа в виде жирового гепатоза (ЖГ), воспаления (гепатита), нарушения оттока желчи (холестаза), так и базисные процессы в виде торможения прогрессирования ФП и ЦП, с последующим снижением риска формирования ГЦК.

Принципиальной точкой зрения авторов является определение этапного подхода гепатопротективной терапии с формированием приоритетности выбора конкретного лекарственного средства в зависимости от стадии хронического заболевания печени.

Исходя из этого можно выделить следующие этапы гепатопротективной терапии:

I. Инициальный этап — направлен на экстренное «протезирование» метаболических процессов печени и купирование основных клинко-биохимических синдромов (см. табл. 2). Во время этого этапа осуществляются коррекция митохондриальной дисфункции и системы эндогенной детоксикации, восстановление мембран гепатоцитов, подавление ПОЛ, разрешение холестаза и ПКТ. Данный этап служит подготовкой к базисной терапии заболевания печени и может продолжаться примерно от 2 до 8 и более недель.

II. Базисный этап — предусматривает прежде всего профилактику развития и лечение ФП и ЦП.

III. Поддерживающий этап — определен основным патогенетическим синдромом, не купированным на предыдущих этапах, и ассоциированными клиническими состояниями (АКС). Примерами АКС могут служить эндотелиальная дисфункция (ЭД) и дислипидемия при НЖБП, иммунопатологический синдром при вирусных гепатитах, депрессивные расстройства при любых заболеваниях печени. Цель данного этапа — селективное «протезирование» не восстановившихся метаболических функций гепатоцитов. Данный этап проводится пролонгированно (иногда неопределенно долго) или по требованию.

Исходя из концепции ФП как базового процесса прогрессирования всех хронических поражений печени, при выборе приоритетных направлений на первом, инициальном, этапе терапии все основные клинко-биохимические синдромы следует рассмотреть с точки зрения их влияния на фиброгенез.

Как известно, наиболее значимым, независимым фактором прогрессирования ФП, кроме синдрома цитолиза, является внутрипеченочный холестаз. При этом большинство имеющихся шкал прогноза пациентов с ЦП (Мэддрей, МЭЛД, Глазго) для оценки риска декомпенсации включают показатели холестаза.

Т. е. все заболевания печени, сопровождаемые внутрипеченочным холестазом (гепатиты вирусной, алкогольной, лекарственной, аутоиммунной этиологии, первичные билиарный цирроз и склерозирующий холангит), требуют особого внимания, поскольку именно холестаз является крайне неблагоприятным прогностическим фактором, приводящим к быстрому развитию ФП, а иногда и ЦП уже через 3–5 лет при отсутствии его лечения. На фоне холестаза в печени возникает повреждение

мембран митохондрий, микротрубочек, каналикул, активация гидролаз, некроз гепатоцитов, происходит ингибирование регенерации, стимуляция апоптоза гепатоцитов и их иммунное повреждение за счет активации экспрессии антигенов класса II HLA [43].

Поэтому гепатопротекторами для первого этапа, при наличии внутрипеченочного холестаза, являются лекарственные средства, имеющие доказанную эффективность при этом синдроме, а именно УДХК (Урдокса), адеметионин и Ремаксол. Причем в случае внутриклеточного холестаза могут применяться все три препарата как средства, улучшающие функционирование транспортных систем желчных кислот на уровне микротрубочек гепатоцитов. При дуодулярном холестазе наиболее предпочтительно применение УДХК (Урдокса). По сути, она является единственным лекарственным средством, устраняющим любые виды внутрипеченочного холестаза, за счет активации кальцийзависимой альфа-протеинкиназы, стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах и индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник.

Для второго, базисного, этапа наиболее перспективным гепатопротектором, обладающим прямым антифибротическим и антипролиферативным действием, на сегодняшний день представляется Фосфоглив. Благодаря содержанию в нем оптимальной комбинации основного антифибротического агента — ГК и антицитолитической составляющей — фосфатидилхолина.

Препарат эффективен в том числе и при вирусных поражениях печени. Так, в японской популяции было показано, что развитие ЦП у больных ХГС в течение 13 лет на фоне применения глицирризина (178 пациентов) по сравнению с контрольной группой (100 человек) составило 28% и 40% соответственно ($p < 0,002$), а возникновение ГЦК в течение 15 лет на фоне применения глицирризина (84 пациента) в сравнении с контролем (109 пациентов) наблюдалось у 13% и 25% человек соответственно ($p < 0,002$). Эти эффекты связаны со способностью ГК подавлять активность звездчатых клеток печени, угнетая синтез коллагена I и III типов [44, 45].

Выбор лекарственного препарата на третьем, поддерживающем, этапе определяется ведущим клинко-лабораторным синдромом.

В зависимости от этиологии и характера поражения печени, инициальный

Таблица 3

Задачи этапов гепатопротективной терапии при различных видах поражения печени

Нозологическая форма	Инициальный (до 2 и более месяцев)	Базисный (постоянно или курсами по 6–12 месяцев)	Поддерживающий (от 1 до 3 месяцев и по требованию)
Холестатические заболевания печени	Воздействие на механизмы холестаза	Лечение и профилактика ФП	Восстановление функций гепатоцитов при их повреждении желчными кислотами
Вирусные гепатиты	Подготовка к противовирусной терапии (коррекция холестаза, цитолиза, ПКН, создание запасов глутатиона)	Лечение и профилактика ФП при невозможности элиминации этиологического фактора или после элиминации	Преодоление побочных эффектов противовирусной терапии (цитолиза, холестаза) или синдромальное лечение
НЖБП	Подготовка к базисной терапии (синдромальная терапия)	Лечение и профилактика ФП	Лечение АКС (ДЛП, ЭД), синдромальная терапия
АБП	Профилактика летальных исходов и подготовка к базисной терапии (коррекция цитолиза, холестаза, ПКН)	Лечение и профилактика ФП	Лечение АКС, синдромальная терапия
Лекарственные поражения печени	Синдромальная терапия	Профилактика ФП	Синдромальная терапия
ЦП	Синдромальная терапия	Воздействие на прогрессирование ФП и трансформацию в ГЦК	Синдромальная терапия

и поддерживающий этапы имеют свои особенности, тогда как базисный этап во всех случаях предусматривает профилактику и лечение ФП (табл. 3).

Вирусные гепатиты В и С остаются важнейшей зоной применения гепатопротекторов. При этом противовирусная терапия, несмотря на ее «прорыв» в отношении эффективности элиминации вируса, тем не менее, может быть использована не более чем у 50–70% пациентов ввиду наличия к ней противопоказаний, достаточно высокой стоимости, плохой переносимости. Кроме того, необходимо учесть, что ее назначение сопровождается расходом основного внутриклеточного детоксиканта — глутатиона, нарушением синтеза белков переносчиков и транспорта жиров, с возможным последующим расстройством транспорта желчных кислот. В этой связи основными точками приложения гепатопротекторов при вирусных гепатитах являются:

- 1) подготовка к противовирусной терапии (уменьшение цитолиза, разрешение желтухи (холестаза), создание запасов глутатиона);
- 2) преодоление побочных эффектов противовирусной терапии (купирование цитолиза, холестаза, восстановление запасов глутатиона);
- 3) предупреждение развития фиброза — главная цель терапии гепатопротекторами, в том числе после завершения успешной противовирусной терапии;
- 4) синдромальная терапия при невозможности элиминации этиологического фактора (коррекция цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и ПКН).

Основными средствами, восстанавливающими запасы глутатиона, являются

адеметионин и Ремаксол. Для купирования явлений холестаза применяют УДХК (Урдокса) и адеметионин, как упоминалось выше. В качестве эффективного антифибротического препарата у пациентов с вирусными гепатитами используют Фосфоглив.

Отдельного рассмотрения в отношении применения гепатопротекторов требует НЖБП, которая в популяции достигает 23–58%, а у лиц с избыточной массой тела — до 74–98%. Заболевание имеет определенную последовательность стадий: ЖГ, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), ФП и ЦП. При этом ФП может формироваться еще на этапе ЖГ, вследствие апоптоза перегруженных липидами гепатоцитов. Как свидетельствуют результаты метаанализа 2012 г., ФП является самым значимым прогностическим фактором течения НЖБП, приводящим не только к развитию криптогенного ЦП, но и к повышению рисков сердечно-сосудистых катастроф в 3 и более раз [46–48]. Это связано с тем фактом, что ФП способствует формированию синусоидальной портальной гипертензии и по существу является эквивалентом, отражающим выраженность ЭД [49, 50].

Необходимо отметить, что в отношении лечения ЖГ в настоящее время убедительной доказательной базы по использованию гепатопротекторов не существует. Однако их назначение можно считать обоснованным в рамках адьювантной терапии АКС.

Одной из первоочередных целей патогенетической терапии НЖБП является подбор лекарственных средств, способствующих нормализации функционирования эндотелиоцитов (прямо или опосредованно) при различных проявлениях синдрома инсулинорезистентности. Описано

позитивное влияние на ЭД препаратов УДХК. При оценке полугодовой терапии группы НАСГ препаратом УДХК (Урдокса) в дозе 17 мг/кг массы тела 3 раза в течение 6 месяцев было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p < 0,005$), что является проявлением вазодилатирующего действия препаратов, а также улучшение дилатирующей функции сосудов за счет показателей эндотелий-зависимой вазодилатации [18].

Отдельным показанием для терапии у больных НЖБП, в том числе с ЖГ, является применение препаратов с антифибротическим действием [51–53]. Фосфоглив, один из немногих гепатопротекторов, который позволяет значительно влиять на проблему ФП у больных НЖБП.

Особого внимания заслуживает АЖБП, распространенность которой в российской популяции продолжает оставаться на высоком уровне. Прогноз при этом заболевании определяется прежде всего риском летального исхода от острого алкогольного стеатогепатита, который может манифестировать на любой стадии АЖБП — как на этапе ЖГ, так и при ФП или ЦП. При этом риск летальности зависит от выраженности холестаза, ПКН, стадии фиброзных изменений в печени и наличия АКС (патология сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, почек). Поэтому главной задачей в лечении АЖБП является профилактика летального исхода, прогрессирования ФП и коррекция АКС. Препаратами выбора среди гепатопротекторов в данном случае являются средства, которые эффективны для коррекции синдромов холестаза, цитолиза и ПКН. Наиболее часто применяются адеметионин, Ремаксол, Метадоксил, УДХК (Урдокса), ЭФЛ (при

Таблица 4

Рабочая схема терапии при различных видах поражения печени			
Нозологическая форма	Инициальный	Базисный	Поддерживающий
Холестатические поражения печени	УДХК (Урдокса) 15 мг/кг в сутки в 3 приема (при дуктулярном и гепатоцеллюлярном холестазах) Адеметионин 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней (преимущественно при гепатоцеллюлярном холестазах)	Фосфоглив 5 г/сутки в/в струйно, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день, 6–12 месяцев УДХК (Урдокса) 15 мг/кг в сутки 6 месяцев	УДХК (Урдокса) 12–15 мг/кг в сутки в 3 приема курсы по 3 месяца 2 раза в год Адеметионин 400 мг в сутки в/в, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 таблетки утром и 1 таблетке в обед, после еды, до 1–2 месяцев 2 раза в год
Вирусные гепатиты	Ремаксол 400–800 мл в/в 10 дней Адеметионин 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней Фосфоглив 5 г/сутки в/в струйно 10 дней	Фосфоглив 5 г/сутки в/в струйно, 2 раза в неделю, в остальные дни Фосфоглив ФОРТЕ по 2 капсулы × 3 раза в день, 6–12 месяцев	Фосфоглив ФОРТЕ по схеме, аналогичной базисному этапу Адеметионин по 1–2 таблетки после завтрака, 6–12 месяцев
НЖБП	Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев УДХК (Урдокса) по 7 мг/кг в сутки, до 3 месяцев Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 10 дней Ремаксол 400 мл в/в, 10 дней	Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день во время еды, 12 месяцев	Адеметионин по 1–2 таблетки после завтрака, 6–12 месяцев (как антидепрессант) УДХК (Урдокса) по 15 мг/кг в сутки, 12 месяцев (после разрешения холестаза дозу можно уменьшить) Фосфоглив по схеме, аналогичной базисному этапу
АЖБП	Ремаксол 400–800 мл в/в, 10 дней Метадоксил 300–600 мг в/в капельно 10 дней Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 10 дней Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев	Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день во время еды, 12 месяцев	Метадоксил по 500 мг 2–3 раза в день за 30 минут до еды 3 месяца Фосфоглив по схеме, аналогичной базисному этапу
Лекарственные поражения печени	Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев УДХК (Урдокса) по 12–15 мг/кг в сутки, до 3 месяцев Ремаксол 400–800 мл в/в 10 дней	?	УДХК (Урдокса) 12–15 мг/кг в сутки в 3 приема курсы по 3 месяца 2 раза в год Адеметионин 400 мг в сутки в/в, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 таблетки утром и 1 таблетке в обед, после еды, до 1–2 месяцев 2 раза в год Легалон по 1 капсуле 2 раза в день 1 месяц
ЦП	Адеметионин по 800 мг/сутки в/в, № 20, далее в таблетках 2 после завтрака и 1 после обеда, до 1–2 месяцев УДХК (Урдокса) по 12–15 мг/кг в сутки, до 12 месяцев	Фосфоглив по 5 г/сутки в/в струйно, 3 раза в неделю, в остальные дни по 2 капсулы × 3 раза в день во время еды, 12 месяцев	УДХК (Урдокса) 12–15 мг/кг в сутки в 3 приема курсы по 3 месяца 2 раза в год Адеметионин 400 мг в сутки в/в, 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 таблетки утром и 1 таблетке в обед, после еды, до 1–2 месяцев 2 раза в год Фосфоглив по схеме, аналогичной базисному этапу Орнитин-аспартат в/в или перорально, по индивидуальным показаниям

отсутствии холестаза). В качестве базисной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования ФП, также как и при других хронических заболеваниях печени, применяется Фосфоглив [54].

Исходя из принципа этапности, в качестве практического применения предлагается схема гепатопротективной терапии при различных этиопатогенетических формах поражения печени (табл. 4).

В заключение ответим на поставленные выше вопросы:

1. Гепатопротекторы обязательно должны применяться во всех клинических ситуациях, сопровождаемых признаками повреждения печени (биохимические печеночные синдромы, ФП и ЦП), как при основной патологии органа, так и в целях «прикрытия», в случаях применения препаратов

с потенциальным гепатотоксическим действием.

2. Существует большой арсенал гепатопротекторов, различающихся по составу и механизмам действия, применение которых должно быть дифференцированным, в зависимости от ведущего клинико-биохимического синдрома и наличия ФП. При этом, с точки зрения влияния на основной патологический процесс, выбор гепатопротектора определяется наличием у него доказательной базы, сформированной на основании имеющихся качественных КИ.

3. Наиболее целесообразным является использование оригинальных гепатопротекторов, а в случае применения дженериков следует ориентироваться на исследования, подтверждающие их фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность.

4. Универсальных гепатопротекторов не существует. В качестве препаратов выбора следует рассматривать средства с плейотропным механизмом действия и замедляющие процессы фиброгенеза в печени. Согласно рандомизированным КИ, наиболее полно отвечают этим требованиям Фосфоглив, УДХК и адеметионин.

5. Пациенту с заболеванием печени и полиморбидным фоном наиболее целесообразно назначать гепатопротекторы с наличием доказательной базы в отношении их безопасности (УДХК, Фосфоглив, адеметионин, Ремаксол).

6. Гепатопротекторы с различным механизмом действия можно, а в ряде случаев, при сочетании синдромов поражений и ФП, необходимо назначать одновременно. Наиболее оптимальными комбинациями могут являться:

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



www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Регистрационный номер: ЛСР-001873/09.

Соответствует требованиям GMP



obol pharm

УДХК + Фосфоглив; УДХК + адеметионин + Фосфоглив; Ремаксол + УДХК + Фосфоглив; Фосфоглив + Метадоксил.

7. Этапность применения гепатопротекторов подразумевает наличие инициального (до 1–2 месяцев), базисного (6–12 месяцев или неопределенно долго) и поддерживающего этапов (от 1 до 3 месяцев или по требованию).

В целом предложенный подход этапного применения гепатопротекторов, основанный на собственном клиническом опыте, данных доказательной медицины и знаниях об универсальной этапности течения хронических заболеваний печени, дает реальную возможность повысить эффективность их лечения, особенно в отношении прогрессирования фиброзных изменений органа, трансформации патологического процесса в ЦП и ГЦК, а также предупреждения связанных с ФП ассоциированных состояний. ■

Литература

- Olson J. C. Acute-on-chronic and decompensated chronic liver failure: definitions, epidemiology and prognostication // *Crit Care Clin*. 2016. Vol. 32, № 3. P. 301–309.
- Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z. M. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world // *Clin Liver Dis*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 205–214.
- Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленко С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
- Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84, № 2. С. 62–68.
- Шекатикина А. С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов // *Труды Белорусского Государственного Университета*. 2009. Т. 4, № 1. С. 27–48.
- Yang Z., Zhuang L., Lu Y. et al. Effects and tolerance of silymarin (milk thistle) in chronic hepatitis C virus infection patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Biomed Res Int*. 2014. 2014:941085.
- Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // *J Hepatol*. 1989. Vol. 9, № 1. P. 105–113.
- Pares A., Planas R., Torres M. et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // *J Hepatol*. 1998. Vol. 28, № 4. P. 615–621.
- Bunout D., Hirsch S., Petermann M. et al. Controlled study of the effect of silymarin on alcoholic liver disease // *Rev Med Chil*. 1992. Vol. 120, № 12. P. 1370–1375.
- Trinchet J. C., Coste T., Lévy V. G. et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients // *Gastroenterol Clin Biol*. 1989. Vol. 13, № 2. P. 120–124.
- Loguercio C., Andreone P., Brisc C. et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // *Free Radical Biology & Medicine*. 2012. Vol. 52, №. P. 1658–1665.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Богомолов П. О. и др. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. Т. 22, № 6. С. 27–37.
- Manns M. P., Wedemeyer H., Singer A. et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J Viral Hepat*. 2012. Vol. 19, № 8. P. 537–546.
- Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Кожеевникова Г. М. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013. Т. 23, № 2. С. 41–70.
- Ikedo K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C // *Hepatol Res*. 2007. Vol. 37, Suppl. 2. P. S287–S293.
- Недогода С. В., Чумачек Е. В., Санина М. С., Почепцов Д. А. Препарат «Фосфоглив» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «ГЕПАРД» (PHG-M2/P02–12) // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015. № 5. С. 16–22.
- Винникова М. А., Усманова Н. Н., Ненастьева А. Ю., Пинская Н. В. Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «ЯГУАР» (PHG-M2/P03–12) // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015. № 4. С. 23–28.
- Мехтиев С. Н., Зиновьева Е. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 36–44.
- De Silva H. A., Saparamadu P. A., Thabrew M. I. et al. Liv. 52 in alcoholic liver disease: a prospective, controlled trial // *J Ethnopharmacol*. 2003. Vol. 84, № 1. P. 47–50.
- Fleig W. W., Morgan M. Y., Holzer M. A. The ayurvedic drug Liv. 52 in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J hepatol*. 1997. Vol. 26, Suppl. 1. P. 127.
- Иванченкова Р. А., Гаценко В. П., Атькова Е. Р. Энтеросан и Гепатосан в лечении диспепсии при хронических заболеваниях желчевыводящих путей // *Поликлиника*. 2009. № 2. С. 48–50.
- Громова О. А. Комплексный гепатопротектор прогепар: опыт клинического использования // *Профилактическая медицина*. 2012. Т. 15, № 6. С. 61–63.
- Gundermann K. J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // *Pharmacol Rep*. 2011. Vol. 63, № 3. P. 643–659.
- Gundermann K. J., Gundermann S., Drozdziak M., Mohan Prasad V. G. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update // *Clin Exp Gastroenterol*. 2016. Vol. 63, № 9. P. 105–117.
- Dajani A. I., Abu Hammour A. M. A., Zakaria M. A. et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD // *Arab J Gastroenterol*. 2015. Vol. 16, № 3–4. P. 99–104.
- Lieber C. S., Weiss D. G., Groszmann R. et al. I. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams // *Alcohol Clin Exp Res*. 2003. Vol. 27, № 11. P. 1757–1764.
- Lieber C. S., Weiss D. G., Groszmann R. et al. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol Clin Exp Res*. 2003. Vol. 27, № 11. P. 1765–1772.
- Pérez Hernández J. L., Higuera de la Tijera F., Serralde-Zúñiga A. E., Abdo Francis J. M. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-orithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure // *Ann Hepatol*. 2011. Vol. 10, Suppl. 2. P. S66–S69.
- Mato J. M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J Hepatol*. 1999. Vol. 30, № 6. P. 1081–1089.
- Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение Гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита // *Здоров'я України*. 2010. № 23. С. 42–43.
- Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2015. Vol. 62, № 3. P. 673–681.
- Medici V., Virata M. C., Peerson J. M. et al. S-adenosyl-L-methionine treatment for alcoholic liver disease: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial // *Alcohol Clin Exp Res*. 2011. Vol. 35, № 11. P. 1960–1965.
- Virukalpattigopalratnam M. P., Singh T., Ravishankar A. C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India // *J Indian Med Assoc*. 2013. Vol. 111, № 12. P. 856–859.
- Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. Часть I. // *Архив внутренней меди-*

- цины. 2016. Т. 6, № 2. С. 16–21.
35. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. Часть 2. // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 3. С. 8–18.
 36. Caballería J., Parés A., Brú C. et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver // J Hepatol. 1998. Vol. 28, № 1. P. 54–60.
 37. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A. I., Serralde-Zúñiga A. E. et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21, № 16. P. 4975–4985.
 38. Olsson R., Boberg K. M., de Muckadell O. S. et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study // Gastroenterology. 2005. Vol. 129, № 5. P. 1464–1472.
 39. Parés A., Caballería L., Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. 2006. Vol. 130, № 3. P. 715–720.
 40. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016. Vol. 64, № 6. P. 1388–1402.
 41. Григорьева И. Н., Поздняков Ю. М. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 5, № 6. С. 51–54.
 42. Mudaliar S., Henry R. R., Sanyal A. J. et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2013. Vol. 145, № 3. P. 574–582.
 43. Раїхельсон К. Л., Праинова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор. Ру. 2015. № 12. С. 50–56.
 44. Rino Y, Yukawa N, Yamamoto N. Does herbal medicine reduce the risk of hepatocellular carcinoma? // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21, № 37. P. 10598–10603.
 45. Tsubota A., Kumada H. Therapeutic strategies for hepatitis C // Nihon Rinsho. 2004. Vol. 62, Suppl. 7 (Pt 1). P. 441–447.
 46. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. 2006. № 4 (30). С. 8–12.
 47. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека. 2010. № 15. С. 1–5.
 48. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J Gastroenterol. 2007; 13 (10): 1579–1584.
 49. Мехтеев С. Н., Мехтеева О. А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией // Лечащий Врач. 2015. № 5. С. 1–6.
 50. Casino P., Kilcoyne C. M., Quyyumi A. A., Hoeg J. M., Panza J. A. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients // Circulation. 1993; 88: 2541–2547.
 51. Мехтеев С. Н., Мехтеева О. А., Смирнова М. Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2015. № 1. № 2. С. 22–34.
 52. Rockey D. C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3: 95–107.
 53. Zois C., Baltayiannis G., Karayiannis P., Tsiianos E. Systematic review: hepatic fibrosis — regression with therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 28: 1175–1187.
 54. Мехтеев С. Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 15–22.
 55. Le M. D., Enbom E., Traum P. K. et al. Alcoholic liver disease patients treated with S-adenosyl-L-methionine: an in-depth look at liver morphologic data comparing pre and post treatment liver biopsies // Exp Mol Pathol. 2013. Vol. 95, № 2. P. 187–191.

ОДИН НОМЕР

бесплатно











Влияние вакцинопрофилактики против ВПЧ и ПВИ на состояние местного и общего иммунитета у беременных

Е. В. Данилова

О. Ф. Серова, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Царегородцева¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Шутикова, кандидат медицинских наук

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Резюме. Частота клинической манифестации папилломавирусной инфекции (ПВИ) и развития гестационных осложнений увеличивается при сочетанной урогенитальной инфекции, снижающей активность местных факторов иммунитета, что необходимо учитывать в прегравидарной подготовке, терапии, включающей иммуномодулирующие препараты, урогенитальных инфекций при беременности данной категории пациенток.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, сочетанная урогенитальная инфекция, прегравидарная подготовка, иммуномодулирующие препараты.

Abstract. Frequency of clinical manifestations of papilloma viral infection (PVI), and development of gestational complications increases in combined urogenital infection which reduces influence of local immunity factors. It must be considered during pregravid preparation, the therapy which includes immunomodulating preparations, in urogenital infections in the pregnant patients from this category.

Keywords: papilloma viral infection, combined urogenital infection, pregravid preparation, immunomodulating preparations.

В акушерстве и гинекологии заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), остаются одной из важнейших проблем. Это связано с резким ростом инфицированности женского населения данным возбудителем: так, за последнее время число инфицированных женщин в мире увеличилось более чем в 10 раз [1–3].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ВПЧ является иницирующим фактором в генезе рака шейки матки, а также дистрофических, злокачественных процессов вульвы и влагалища [1–4]. Сочетание рака шейки матки и беременности является самым частым сочетанием беременности с онкологическим заболеванием, составляя 45% [5, 4]. У беременных женщин папилломавирусная инфекция (ПВИ) встречается с частотой 30–60%, а с высокоонкогенным риском — 20–30%. Известно, что ВПЧ способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортam, может передаваться трансплацентарно

от матери к плоду, вызывая папилломатоз гортани и бронхов у ребенка [6–8].

Особенности течения беременности у женщин с ВПЧ изучены недостаточно. Учитывая развитие иммунных изменений при беременности, представляет интерес изучение состояния микробиоценоза и местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией и возможности их коррекции для профилактики прогрессирования заболевания [8–10].

В 2006 г. в США зарегистрирована квадривалентная вакцина с высокой эффективностью в предупреждении инфекции ведущими типами ВПЧ (6/11/16/18). В России Московская область — один из первых пилотных регионов, в котором стала проводиться вакцинопрофилактика ПВИ у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста, однако на сегодняшний день нет убедительных данных о ее влиянии на течение последующей беременности и перинатальные исходы.

Целью настоящего исследования было изучить влияние вакцинопрофилактики ПВИ на течение беременности, состояние местного и общего иммунитета.

Материал и методы исследования

Обследованы 134 беременные женщины, которые были разделены на клинические группы по признакам проведения вакцинации квадривалентной вакциной в анамнезе и клинических проявлений ПВИ: I группа (основная) — 44 беременные, вакцинированные в анамнезе квадривалентной вакциной против ВПЧ (25 из них — в подростковом возрасте и 19 женщин до 27 лет — после лечения ПВИ).

II группа (группа сравнения) — 60 пациенток с ПВИ:

- Ia подгруппа — 30 беременных с клиническими проявлениями ПВИ;
- IIb подгруппа — 30 беременных без клинических проявлений ПВИ.

III группа (контрольная) — 30 здоровых беременных.

Всем беременным проводилось комплексное обследование.

Клинический метод: обследование в соответствии с порядком и стандартами оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам.

Методы идентификации инфектов: микроскопический, бактериологический методы, ПЦР-диагностика (система «Ультра-Люм»).

¹ Контактная информация:
ts_mv@inbox.ru

Иммуноферментный: определение IgA, IgM и IgG в сыворотке крови и IgA, IgM, IgG, и sIgA в вагинальном секрете с помощью тест-систем иммуноферментного анализа (ИФА).

Расширенная кольпоскопия: с помощью кольпоскопа Olympus OCS 500 при увеличении в 20 раз по общепринятой методике.

Цитологический метод исследования: исследование мазков экзоцервикса, переходной зоны и цервикального канала методом жидкостной цитологии BD SurePath со скринингом автоматическим анализатором PointI.

Для оценки функционального состояния плода проводилось сканирование и доплерография с помощью УЗ-сканера Concept/MC, кардиотокография на аппарате Sonicaid Oxford с оценкой по системе W. Fisher.

Исследование гормонов и маркеров функции фетоплацентарного комплекса: α -фетопротеин (АФП, иммунохемилюминисцентный анализ Immulite 2000), ИФА количественное определение трофобластического бета-глобулина (ТБГ) и плацентарного лактогена (ПЛГ).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани: с помощью автостейнера Thermo Scientific Lab Vision Autostainer 480 S. Положительный контроль для антител ИЛ-1 β — использовалась ткань почки, для ИЛ-8 — лимфатического узла, для ФНО- α — раковая ткань молочной железы.

Статистический анализ полученных результатов проводился с применением пакетов программ статистического анализа SPSS-17.0. Применялись методы описательной и аналитической статистики: вычислялись средние и относительные значения числовых показателей, стандартная ошибка. Вероятность безошибочного прогноза составила не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных обследованных беременных показал однородность групп: не были выявлены различия в возрасте, характере менструальной функции, частоте экстрагенитальных заболеваний. Однако при анализе репродуктивной функции было выявлено, что ранние репродуктивные потери были наиболее высоки в группе беременных с ПВИ (21,6%): во IIа подгруппе они составили 26,7%, в IIб подгруппе — 18,3%. У беременных I группы ранние репродуктивные потери были лишь у 4,5% женщин, что

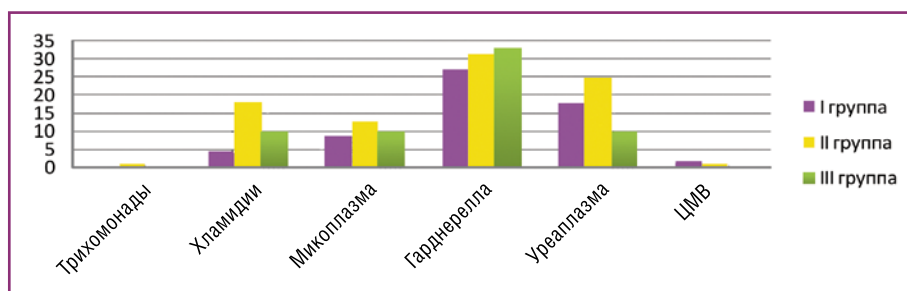


Рис. 1. Представители патогенной и условно-патогенной микрофлоры у обследованных беременных

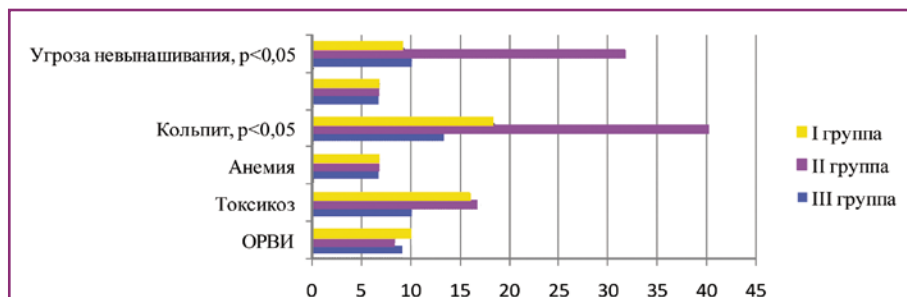


Рис. 2. Осложнения I триместра гестации

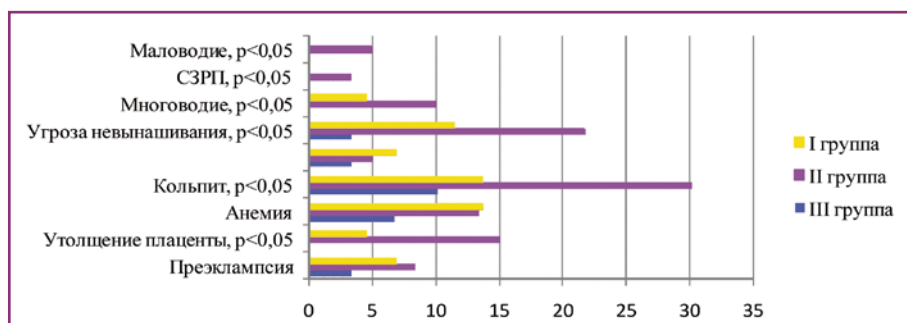


Рис. 3. Осложнения II триместра гестации

не имело достоверных различий с контрольной группой (6,7%; $p < 0,05$).

В анамнезе пациенток I и II групп отмечены воспалительные заболевания органов малого таза: сальпингоофорит (9,1% и 15,0% соответственно), хронический эндометрит (2,3% и 5,0% соответственно).

Урогенитальные инфекции (УГИ) в анамнезе были у 11,3% пациенток I группы и у 20,4% — во II группе ($p < 0,05$), из них получали лечение до беременности 60,0% и 41,6% женщин соответственно; в контрольной группе выявленные УГИ были пролечены у 10% пациенток. При этом моноинфекция выявилась в I группе у 14 (31,8%) женщин, во II группе — у 13 (21,7%) пациенток (рис. 1).

При этом один тип ВПЧ встречался в I группе у 2 (4,6%) беременных, во II группе — у 5 (8,3%) женщин. Следует

отметить, что у 91,7% пациенток с ПВИ выявлено сочетание двух и более типов ВПЧ либо ассоциация ВПЧ с бактериями, грибами или другими вирусами, что определяло более высокий инфекционный индекс в данной группе.

Наиболее часто (43,3%) в анамнезе у пациенток с ПВИ диагностировались доброкачественные заболевания шейки матки, при этом только 2 пациенткам проводилось лечение эктопии шейки матки путем электрокоагуляции до наступления данной беременности. У 1 пациентки этой группы была выявленная ранее дисплазия III степени без лечения, на фоне которой наступила настоящая беременность.

При визуальном осмотре шейки матки у беременных с ПВИ были выявлены: эктопия шейки матки (63,3%), гипертрофия шейки матки (18,3%), рубцовая деформация шейки матки (3,3%).

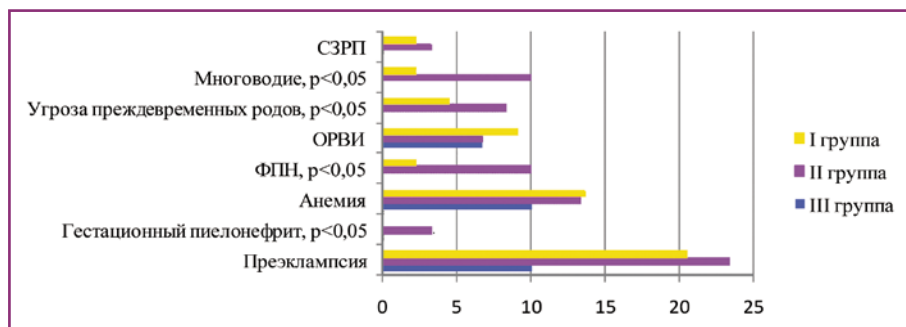


Рис. 4. Осложнения III триместра гестации

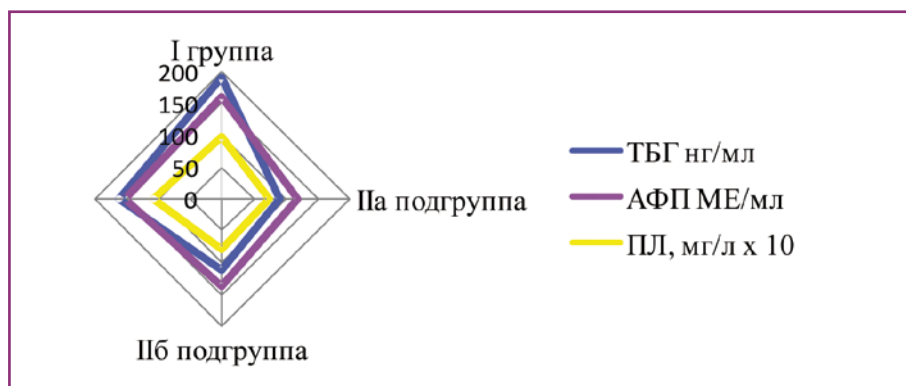


Рис. 5. Концентрация плацентарных белков в III триместре у обследованных беременных

В основной группе беременных были диагностированы: эктопия шейки матки (6,8%) и рубцовая деформация шейки матки (2,4%) ($p < 0,05$). В контрольной группе лишь у 3,3% женщин была выявлена эктопия шейки матки.

Нормальная цитологическая картина определялась у 81,8% пациенток I группы и у 3,3% пациенток II группы ($p < 0,05$). Тип мазка ASC-US наблюдался у 31 (51,7%) беременной II группы, при этом в большинстве случаев данный тип мазка выявился у беременных с эктопией шейки матки (46,7%) и лишь у 5,0% пациенток II группы с CIN I. ASCUS-US тип мазка был выявлен у 18,2% беременных I группы, что соответствовало показателю контрольной группы. Тип мазка LSIL определялся у беременных II группы в 43,3% случаев, из них при наличии эктопии шейки матки — у 13,3% беременных, при CIN — у 30,0% пациенток. Тип мазка HSIL был выявлен только во II группе у 1 (1,7%) беременной. У 18 (30,0%) беременных данной группы выявлялся гиперпаракаротоз, при этом у беременных с эктопией он встречался в 11,6% наблюдений.

При проведении расширенной кольпоскопии патологические изменения были выявлены только у беременных II группы: лейкоплакия (3,3%), пунктация (нежная — 28,3%; грубая — 13,3%), мозаи-

ка (нежная — 13,3%; грубая — 15,0%), ацетобелый эпителий (50,0%) и йодонегативные участки (50,0%). У 8 (13,33%) беременных выявлены остроконечные кондиломы вульвы и/или влагалища. Патологических кольпоскопических картин у беременных основной и контрольной групп не выявлено.

Течение беременности у пациенток с ПВИ во всех триместрах сопровождалось различными осложнениями: в I триместре гестации угроза невынашивания беременности отмечена у каждой третьей пациентки (31,7%), кольпит — у 24 (40,0%) беременных, что значительно превышало частоту осложнений у беременных из основной (9,1% и 18,2% соответственно) и контрольной групп (10,0% и 13,3% соответственно) (рис. 2).

Аналогичная тенденция сохранялась во II триместре (рис. 3).

Кроме того, у беременных II группы значительно чаще выявлялись косвенные признаки внутриутробного инфицирования и фетоплацентарной недостаточности (ФПН) в виде структурных изменений плаценты и нарушения продукции околоплодных вод, а также синдром задержки развития плода (СЗРП) (рис. 4).

По данным УЗИ, выполненного на 21–22 неделе, не выявлено значимых

изменений основных показателей фетометрии. Тенденции, отражающие некоторые отличия параметров развития плода при изучении фетоплацентарного комплекса, диагностированы в 31–32 недели гестации: в I группе средний вес плода составил $2607,7 \pm 55,1$ г, во II группе — $2107,7 \pm 31,0$ г ($p < 0,05$), что связано с большей частотой СЗРП у пациенток с ПВИ.

О формировании ФПН у пациенток II группы свидетельствовало нарушение у них продукции плацентарных белков, особенно выраженное у беременных с клиническими проявлениями ПВИ начиная со II триместра. При этом у беременных этой группы отмечено достоверное снижение ТБГ, АФП и ПЛГ. В основной и контрольной группах эти показатели соответствовали гестационной норме. Более выраженные различия регистрировались в показателях ТБГ в группах с увеличением срока гестации: во II триместре в I группе — $95,37 \pm 5,57$ нг/мл; во II группе — $73,3 \pm 7,5$ нг/мл; в III триместре в I группе — $191,64 \pm 9,52$ нг/мл; во II группе — $91,04 \pm 4,6$ нг/мл ($p < 0,01$) (рис. 5).

В рамках данного исследования было проведено определение содержания в вагинально-цервикальном секрете IgA, IgM, IgG и sIgA. У женщин с клиническими проявлениями ПВИ значения иммуноглобулинов классов IgA, sIgA были достоверно ниже, чем у пациенток основной и контрольной групп и подгруппы без клинических проявлений ПВИ, а значения IgM и IgG выше. Данные результаты отражают состояние иммунной защиты у беременных обследуемых групп и подтверждают значимость состояния иммунной системы для дальнейшей реализации ПВИ в организме. Достоверно ниже была концентрация sIgA в цервикальной слизи у пациенток группы сравнения: $3,9 \pm 0,9$ мкг/мл ($p < 0,05$) (рис. 6). Соответственно, чем слабее защитные механизмы, тем выше риск дальнейшего прогрессирования заболевания, вызванного ПВИ, и внутриутробного инфицирования плода [5].

При оценке цитокинового профиля интересны данные сравнительного анализа сывороточного содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов и околоплодной жидкости обследуемых беременных. У беременных, инфицированных ПВИ, установлено достоверное повышение содержания ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α . Данная тенденция отражает иммунологиче-

скую реакцию на антигеннозначимый микст-инфекционный стимул при сочетании ПВИ с УРИ у пациенток группы сравнения (рис. 7).

У пациенток, вакцинированных квадριвалентной вакциной в анамнезе, установлено достоверное повышение в сыворотке крови содержания ИФН-α относительно контрольной группы, вероятно, связанное с формированием противовоспалительного компонента после вакцинации.

Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ в околоплодной жидкости относительно сывороточного содержания была достоверно ниже, что позволяет сделать вывод об устойчивости плацентарного барьера к проникновению белков. Однако повышенные концентрации указанных провоспалительных интерлейкинов во II группе указывают на реализацию воспалительного ответа в фетоплацентарном комплексе при ПВИ у матери (рис. 8).

Безусловно, высокие уровни провоспалительных цитокинов в околоплодных водах являются информативным показателем прогнозирования степени риска внутриутробной инфекции (ВУИ) и развития фетоплацентарной недостаточности. Именно первичная волна активации ИЛ-1 и ФНО-α позволяет реализовать внутриутробное инфицирование при урогенитальной инфекции. Необходимо отметить, что именно у женщин IIа подгруппы был высокий уровень реализации инфицирования верхних дыхательных путей новорожденных ПВИ (26,6%), в подгруппе без клинических признаков (IIб) ПВИ обнаружена у 4 новорожденных (13,3%), $p < 0,05$. У новорожденных от матерей, вакцинированных квадριвалентной вакциной в анамнезе, и в контрольной группе признаков инфицированности ПВИ не установлено на фоне достоверно более низких уровней провоспалительных цитокинов.

При проведении патоморфологического исследования плацентарной ткани у 7,7% пациенток II группы установлены различные структурные повреждения синцитиотрофобласта ворсин, свидетельствующие о хронической плацентарной недостаточности. В I группе аналогичные изменения были диагностированы лишь у 4 (9,1%) обследуемых, что сопоставимо с контрольной группой 2 (6,7%) и было достоверно реже, чем во II группе.

Сравнительный анализ уровня экспрессии рецепторов провоспалительных

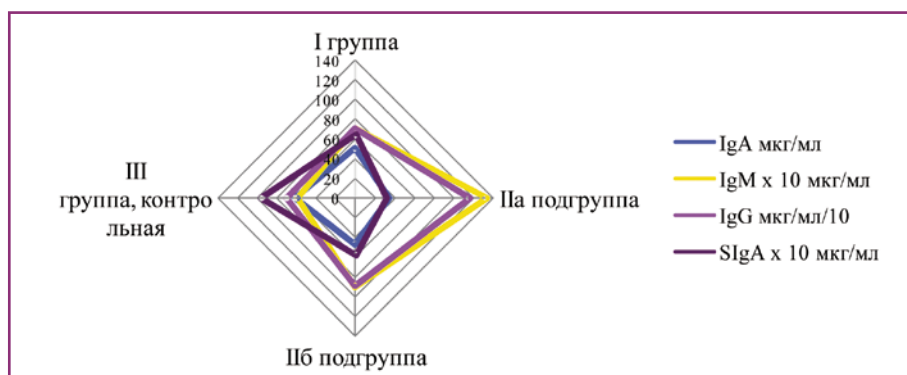


Рис. 6. Значения иммуноглобулинов в вагинально-цервикальном секрете у беременных клинических групп

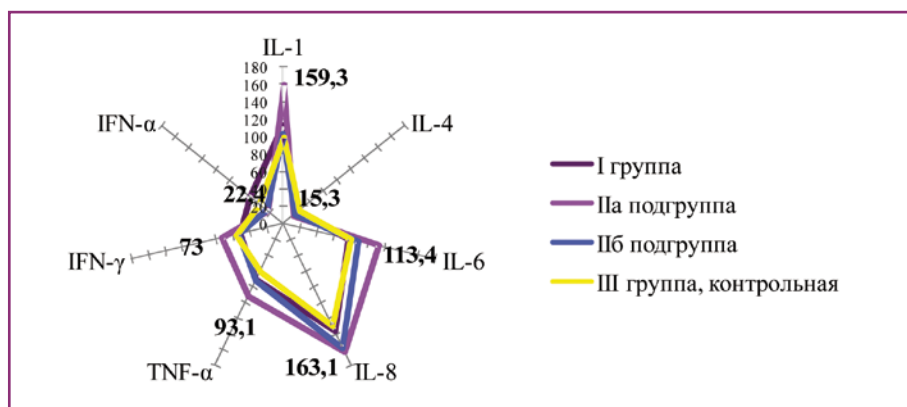


Рис. 7. Значения исследуемых цитокинов в сыворотке крови беременных

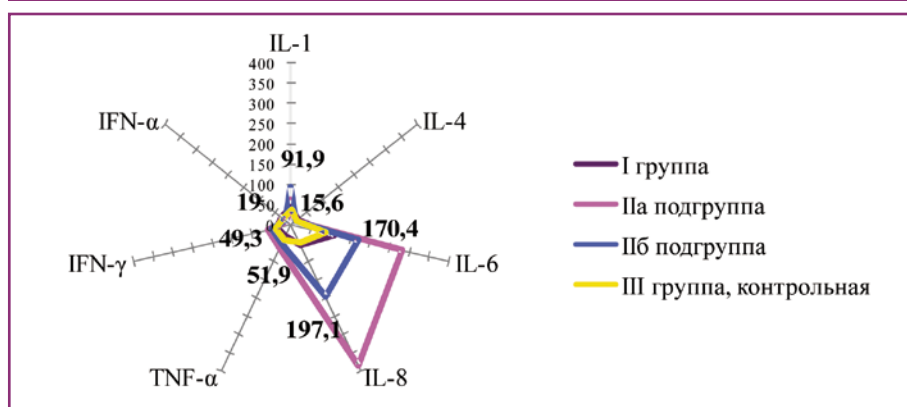


Рис. 8. Содержание цитокинов в околоплодных водах обследованных беременных

цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α в плацентарной ткани у пациенток обследуемых групп показал, что отрицательная реакция на данные цитокины отмечена у 25,7% женщин I группы и у 13,3% — во IIб подгруппе ($p < 0,05$). У пациенток I группы в основном выявлялась слабая (47,5%) и умеренная (22,3%) реакции, выраженная реакция отмечена лишь в 4,5% случаев. Во IIб подгруппе реакция на ИЛ-1 оказалась более выраженная: в 16,7% — слабая; в 33,3% — умеренная, в 36,7% — выраженная. Наибольшую долю в выраженной реакции ИЛ-1 соста-

вили пациентки подгруппы IIа (81,8%, $p < 0,05$). В контрольной группе отрицательная реакция отмечена в 31,3%, слабовыраженная — в 53,4%, умеренно выраженная — в 11,9%, выраженная реакция — в 3,4% наблюдений.

По данным идентификации маркера рецепторов ИЛ-8, в 13,6% случаев в I группе и в 6,6% во II группе была выявлена отрицательная реакция. В I группе также наблюдалась слабая реакция в 54,5% случаев, умеренная реакция — в 31,9% наблюдений. Во II группе в 26,7% выявлялась слабая реакция,



Рис. 9. Особенности цитологических мазков у беременных после лечения ПВИ

в 56,6% — умеренная, в 10,0% — выраженная. В группе IIa наблюдалась только умеренная и выраженная реакция. Между группами I и IIa была выявлена статистически значимая разница экспрессии маркера ИЛ-8 в плацентарной ткани. В контрольной группе в 46,6% наблюдений отмечена отрицательная реакция, в 53,4% — слабовыраженная экспрессия рецепторов ИЛ-8. Вероятно, увеличение рецепторной экспрессии ИЛ-8 в плацентарной ткани связано с декомпенсированной активацией инфекционного агента и с признаками внутриутробного инфицирования, поскольку оно отмечено именно в подгруппе IIa (с клиническими признаками ПВИ) с достоверно чаще наблюдаемыми признаками ФПН и ВУИ; ИЛ-8 антитела и ИЛ-8 продуцирующие клетки могут способствовать потенцированию иммунокомпетентности плацентарной клетки против вторжения бактерий фетоплацентарного комплекса.

Цитоплазматическая экспрессия ФНО-α в 9,1% наблюдений I группы была отрицательной. Слабая реакция выявлялась в 37,2% случаев в I группе и в 53,3% случаев в III группе. Умеренная реакция — в 41,0% случаев в I группе и в 47,7% случаев — во IIa подгруппе. В 12,7% наблюдений I группы и 38,6% во IIa подгруппе была выявлена выраженная реакция. Во IIa подгруппе реакция ФНО-α была статистически выше по сравнению с I группой ($p < 0,05$). В контрольной группе отрицательная реакция отмечена в 26,7%, слабовыраженная — в 53,3%, умеренная — в 20% наблюдений, выраженной экспрессии рецепторов ФНО-α в данной группе не отмечено. Повышенная плацентарная экспрессия ФНО-α приводит к реализации инфекционного фактора в генезе плацентарной недостаточности в группе беременных с клиническими проявлениями ПВИ.

Таким образом, снижение местной секреции IgA, sIgA у беременных с клиническими признаками ПВИ сопровож-

дается повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах, а также экспрессией рецепторов ИЛ-8 в плацентарной ткани. После вакцинации против ВПЧ уровень ИФН-α в сыворотке крови достоверно выше, чем в контрольной группе, что, вероятно, связано с формированием поствакцинального противовоспалительного иммунитета.

Лечение пациенток предполагало элиминацию выявленных инфекционных агентов (антибактериальная терапия с учетом чувствительности патогенной микрофлоры), лечение угрозы невынашивания беременности и преждевременных родов, профилактику и лечение ФПН в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами.

С учетом выраженного снижения уровня сывороточного интерферона-α у пациенток с ПВИ в качестве иммунокорректирующей терапии применялся интерферон альфа-2b (ИФН-α) (Виферон®) в форме ректальных свечей по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней, затем профилактические курсы через 4 недели по 150 000 МЕ 2 раза в день 5 дней. Данный препарат за счет содержания интерферона альфа-2b (ИФН-α) обладает широким спектром противовирусной активности, способностью активировать макрофаги, NK-клетки, стимулировать продукцию антител и регулировать баланс других медиаторов межклеточных взаимоотношений [6].

В комплексном лечении плацентарной недостаточности и угрозы преждевременных родов применялись гестагены, дезагреганты и токолитические препараты.

После лечения беременным проводились контрольное клиническое, кольпоскопическое, цитологическое и бактериологическое исследования. Частота угрозы невынашивания у беременных после лечения существенно снизилась: у пациенток с ПВИ с 31,7% до 8,3%; у бере-

менных, вакцинированных в анамнезе, — с 11,4% до 4,5%. Частота проявления кольпита у беременных II группы уменьшилась с 40,0% до 16,7%, у беременных I группы — с 18,2% до 9,1% ($p < 0,05$). После проведенной терапии у 9 (39,1%) пациенток из 23 с дисплазией шейки матки легкой и умеренной степени наблюдалась ее регрессия. Прогрессирования CIN III у беременных после лечения не отмечено. В группе беременных с ПВИ количество мазков ASC-US увеличилось с 51,7% до 71,7%, при этом у беременных с эктопией их количество составило 50%, у беременных с CIN — 28,3%. У беременных основной группы увеличилось количество нормальных мазков с 81,8% до 90,9% (рис. 9).

Исходы беременности во многом зависели от течения всего периода гестации. Частота неблагоприятных исходов была выше у беременных с ПВИ: преждевременными родами закончились 2 (3,3%) беременности данной группы с клиническими признаками ПВИ на сроках 25 и 27 недель; самопроизвольный выкидыш произошел у 4 (6,7%) пациенток, неразвивающаяся беременность — у 3 (5,0%) беременных, у одной (1,7%) беременной двойней произошла антенатальная гибель одного плода в 30 недель гестации. В основной группе лишь у одной (2,3%) пациентки произошел спонтанный аборт в 7 недель гестации в связи с хромосомными аномалиями плода.

У пациенток основной группы родилось 43 доношенных ребенка, во II группе — 52 ребенка, из них 2 (3,3%) недоношенных. В контрольной группе родилось 30 доношенных новорожденных. Средний вес новорожденных от матерей I группы составил $3378,73 \pm 79,63$ г, II группы — $3076 \pm 91,63$ г, в контрольной группе — $3508,73 \pm 103,63$ г ($p < 0,05$). Рождение детей с неврологической патологией перинатального периода в основном было связано с морфологической незрелостью (в I группе — 2,3%, во II группе — 5,7%, $p < 0,05$) и с признаками внутриутробной инфекции (4,6% и 13,4% соответственно, $p < 0,05$). Состояние детей, рожденных пациентками основной группы, не имело существенных различий по сравнению с контрольной группой: оценка по шкале Апгар 8–9 баллов на 5-й минуте была у 90,7% новорожденных соответственно, что превышает частоту удовлетворительного состояния детей от матерей IIa подгруппы (78,8%).

Внутриутробное инфицирование было чаще диагностировано у ново-

рожденных, рожденных женщинами II клинической группы, и составило 13,5% относительно 6,9% в I клинической группе, $p < 0,05$. Обследование верхних дыхательных путей новорожденных методом ПЦР на идентификацию ВПЧ показало, что максимальный уровень инфицированности был у новорожденных от женщин с клиническими признаками ПВИ (26,6%), без клинических признаков (IIб подгруппа) ВПЧ выявлен у 13,3% детей. У новорожденных от матерей, вакцинированных квадριвалентной вакциной в анамнезе, и в контрольной группе ВПЧ не определялся.

По результатам исследования обоснована целесообразность включения в алгоритм обследования беременных женщин с клиническими признаками ПВИ определения уровня ИЛ-8 в сыворотке крови и околоплодной жидкости для прогнозирования инфекционных осложнений у новорожденных. Установлено, что повышение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови до 150 пг/мл и в околоплодной жидкости до 250 пг/мл прогнозирует достоверное внутриутробное инфицирование плода у пациенток с ПВИ.

Заключение

У пациенток, вакцинированных против ПВИ в анамнезе, течение беременности и перинатальные исходы не имеют достоверных отличий от здоровых женщин, в то время как при клинически значимых проявлениях ПВИ беременность характеризуется высокой частотой гестационных осложнений, обусловленной урогенитальной инфекцией, нарушением местного и общего иммунитета, формированием фетоплацентарной недостаточности. Адекватная терапия урогенитальной инфекции во время беременности, включающая патогенетически обоснованное назначение интерферонотерапии (Виферон®), улучшает состояние шейки матки беременных, препятствует прогрессированию клинических проявлений ПВИ, снижает частоту гестационных осложнений, улучшает перинатальные исходы. ■

Литература

1. Роговская С. И., Тербнева Л. И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени // Акушерство и гинекология. 2013; 2: 139–143.
2. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Осадчев В. Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. М., 2007. 46 с.
3. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов. М.: Изд-во Дмитрейд График Групп, 2008. С. 216, ил. 26.
4. Poljak M., Rogovskaya S. I., Kesić V., Bray F., Berkhof J., Seme K. et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia // Vaccine. 2013; 31 (Suppl. 7): H80–82.
5. Зароченцева Н. В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения). Автореф. дисс. д.м.н. М., 2009. 25 с.
6. Назарова Н. М., Бестаева Н. В., Прилепская В. Н., Трофимов Д. Ю., Костава М. Н. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. 2012; 5: 6–10.
7. Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
8. Подзолкова Н. М., Роговская С. И., Минкина Г. Н., Короленкова Л. И., Аюпова Е. С. Новое в кольпоскопии // Гинекология. 2011; 13 (6): 20–25.
9. Перламутров Ю. Н., Чернова Н. И. Современные подходы в терапии пациенток с ПВИ гениталий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 1.
10. Liang C. W., Lin M. C., Hsiao C. H., Lin Y. T., Kuo K. T. Papillary squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: human papillomavirus-dependent changes in cell cycle expression and cytologic features // Human Pathology. 2010.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 000017/01 P N 001142/02

Виферон Суппозитории

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат



виферон | (499) 193 30 60 | viferon.su

для медицинских работников и фармацевтов

Реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода

Е. Н. Кравченко¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Коломбет

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Представлены современные тенденции по реабилитации женщин после позднего аборта при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью. Даны понятия ранних, отсроченных и отдаленных осложнений, сведения о менее травматичных способах проведения позднего аборта и реабилитационных мероприятиях.

Ключевые слова: реабилитация, поздний индуцированный аборт, осложнения аборта, профилактика последствий, прерывание беременности.

Abstract. Modern tendencies in rehabilitation of women after late abortion in fetus congenital fatal malformations were described. Meanings of early, delayed and distant complications are given, as well as the information on less traumatic ways of performing late abortion and rehabilitation measures.

Keywords: rehabilitation, late induced abortion, abortion complications, prevention of consequences, miscarriage.

Аборт приводит как к ранним осложнениям, так и отдаленным последствиям — многочисленным осложнениям беременности, родов, формированию ряда гинекологических заболеваний. Чрезвычайно важным является сведение к минимуму риска возможных осложнений медицинских абортов. Такие обстоятельства заставляют ученых искать пути альтернативного улучшения технологий прерывания беременности и способы профилактики возможных осложнений [1, 2]. В то же время регламентирующими документами недостаточно освещены вопросы реабилитации женщин после медицинского аборта, особенно после прерывания беременности во втором триместре.

Осложнения после аборта подразделяются: на ранние (непосредственно во время операции — кровотечение и перфорация матки); отсроченные (в течение одного месяца после операции — гематометра, эндометрит, остатки плодного яйца, прогрессирование беременности, воспалительные заболевания матки и придатков или обострение хронического воспалитель-

ного процесса, нарушения менструального цикла); отдаленные (повреждения и рубцовые изменения внутреннего зева и шейного канала, повреждения и дегенерация эндометрия, образование синехий в матке, нарушение проходимости маточных труб, дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС), психогенные расстройства) [2].

В последние годы проводятся многочисленные исследования по разработке различных технологий безопасного аборта, направленные на уменьшение риска данных осложнений. Широко применяется вакуум-аспирация плодного яйца в ранние сроки беременности (мини-аборт), которая считается менее травматичной по сравнению с инструментальным выскабливанием стенок полости матки, но все же является хирургическим вмешательством. Один из современных методов — медикаментозное прерывание беременности на ранних и поздних сроках путем применения простагландинов в сочетании с антипрогестинами [3–5]. Мифепристон представляет собой синтетический стероидный препарат, конкурентный ингибитор прогестерона. Связываясь с прогестероновыми рецепторами, мифепристон блокирует действие прогестерона. При этом восстанавливается чувствительность мио-

метрия к окситоцину, потенцируется действие простагландинов, что усиливает сократительную активность миометрия [6].

Несомненно, более травматичным является хирургический аборт, о чем свидетельствует наличие в гистологических препаратах фрагментов переходной зоны эндометрия в миометрий и собственно миометриальной ткани. Помимо функционального слоя эндометриальных желез, удаляются также камбиальные железы, травмируются прилежащие слои миометрия или маточно-плацентарной области [7]. Относительный риск осложнений, безусловно, выше во втором триместре, в то же время абсолютный риск невелик, когда прерывание беременности выполняется (в случае хирургического аборта) или наблюдается (в случае медикаментозного) квалифицированными медицинскими работниками [8]. Из года в год совершенствуется качество оказания медицинской помощи при прерывании беременности разных сроков. Так, в соответствии с Приказом МЗ РФ 572-н [9] беременным женщинам искусственное прерывание беременности в зависимости от срока беременности, показаний и противопоказаний проводится с использованием медикаментозного метода на основании информированного добровольного согласия

¹ Контактная информация:
kravchenko.en@mail.ru

женщины. Также разработан клинический протокол «Медикаментозное прерывание беременности в первом триместре» [10].

В целом медикаментозный аборт рассматривается международными экспертами как существенный резерв в снижении материнской смертности при прерывании беременности во всех сроках. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует предпринять все возможные усилия по замене кюретажа вакуумной аспирацией и медикаментозными методами, чтобы сделать процедуру аборта более безопасной. Контроль опорожнения полости матки осуществляется путем визуализации удаленных тканей [9].

Однако каким бы щадящим ни был способ прерывания беременности, он все равно является серьезной психологической и физической травмой, гормональным стрессом и всегда представляет риск серьезных осложнений, в том числе нарушения менструальной и репродуктивной функций [7]. Для сравнения используемых в настоящее время медикаментозных и хирургических методов выполнения аборта для прерывания беременности во втором триместре еще необходимо проведение исследований достаточной статистической мощности. Однако предварительный клинический опыт прерывания беременности в поздних сроках современными методами в научно-исследовательских учреждениях России в рамках научных программ, а также практический опыт ряда медицинских учреждений в регионах по протоколам, утвержденным местными органами самоуправления, демонстрирует перспективность этих методов для снижения осложнений и материнской смертности среди женщин, вынужденных прервать беременность в сроках более 12 недель [8, 11].

В последнее время роль реабилитации в практической медицине становится все более значимой. Реабилитация — это комплекс медицинских, психологических, социальных и профессиональных мероприятий, направленных на наиболее полное восстановление здоровья, нарушенных функций, психологического статуса и работоспособности людей, утративших эти способности в результате травмы, заболевания, аборта и др. К основным принципам реабилитации относятся: раннее начало проведения, комплексность, этапность, непрерывность и последовательность, индивидуальная программа, акцент на соци-

альную направленность мероприятий, контроль за эффективностью [12]. Постабортная реабилитация подразумевает проведение комплекса мероприятий, направленных в первую очередь на восстановление репродуктивного здоровья.

Антибактериальные препараты (АБП) являются важным и часто главным компонентом комплексной профилактики и терапии в акушерской практике, их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения, благоприятные акушерские исходы [13]. Микробная контаминация операционной раны неминуема даже в случае идеального соблюдения всех правил асептики и антисептики. Во время завершения операции раневая поверхность на 80–90% обсеменена разнообразной микрофлорой (чаще стафилококковой). Практически все микроорганизмы, которые присутствуют во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут вызывать воспалительный процесс [12]. Рутинное назначение антибиотиков во время аборта снижает риск возникновения инфекционных осложнений после прерывания беременности [14, 15].

Антибиотикопрофилактика — это использование антимикробных средств пациентам без клинических и лабораторных признаков инфекции для предотвращения ее развития, а также при наличии признаков микробной контаминации, когда первоочередным методом лечения является либо предотвращение инфекции, возбудитель которой — экзогенные микроорганизмы, либо предотвращение обострения, рецидива или генерализации латентной инфекции [12, 16]. Назначение современной антибиотикопрофилактики заключается в создании необходимой концентрации препарата в тканях с момента их возможной микробной контаминации и поддержка этого уровня на протяжении всей операции и более 3–4 часов после. Некоторые исследователи считают, что введение АБП после аборта не предотвращает развитие инфекции и является нерациональным, кроме того, может возникнуть резистентность, нежелательные реакции на лекарства и дополнительные затраты [16].

Использование АБП с профилактической целью должно быть обоснованным, а показания к их назначению — дифференцированными и взвешенными. Препарат для профилактики воспалительных осложнений должен иметь:

широкий спектр действия относительно патогенов, в частности аэробных бактерий (в основном грамотрицательных), анаэробных; владеть хорошими фармакокинетическими параметрами, высокой биодоступностью, достаточно продолжительным периодом полувыведения, поскольку суть заключается в достижении необходимой концентрации препарата в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержки уровня на протяжении всей операции и нескольких часов после нее; иметь доказанную безопасность и незначительную вероятность побочных действий; минимально взаимодействовать с другими препаратами, в частности с анестетиками и анальгетиками [12, 16].

К преимуществам местных АБП для санации относятся: отсутствие или минимальное системное действие на организм (минимальный риск побочных действий); непосредственный контакт действующего вещества с возбудителем; высокую концентрацию в очаге воспаления, которая уменьшает риск развития устойчивости; быстрое устранение симптомов заболевания, в том числе за счет основы. Некоторые авторы [17] рекомендуют при проведении постабортной реабилитации применение антисептических вагинальных свечей в течение 5–10 дней и внутриматочного введения инстиллагеля. Другие исследователи предлагают двухэтапную схему терапии бактериальных вагинальных инфекций в пред- и послеоперационном ведении пациенток при искусственном прерывании беременности, при этом установив эффективность препарата широкого спектра действия (деквалиния хлорида) на первом этапе терапии и необходимость применения содержащего лактобактерии и эстриол препарата для восстановления биоценоза влагалища в постабортном периоде [18].

Возникновение дисфункции ГГЯС вследствие аборта можно объяснить, сравнив прерывание беременности с «гормональным ударом», который иногда приводит к катастрофическим разрушениям эндокринной системы. Установлено, что изменения в эндокринной системе, возникшие в результате прерывания беременности, приводят к нарушениям менструальной функции, которые способствуют развитию гинекологических заболеваний, создают условия для формирования метаболического синдрома. Осложнения, связанные с нарушениями менструальной функции, развиваются постепенно, и часто

их не связывают с проведенными ранее абортными за счет их поздних клинических признаков [16]. Кроме того, после повторных абортных у 3–4% женщин отмечаются воспалительные осложнения, у 25–30% — нарушения менструальной функции, чаще с недостаточностью 2-й фазы цикла, относительной гиперэстрогенией, у части женщин — с ановуляцией. Вслед за дефицитом прогестерона развиваются пролиферативные процессы в репродуктивной системе — эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, рецидивирующие полипы, аденомиоз, гипертеккоз, текоматоз и поликистоз яичников, мастопатия. В эндокринной системе после аборта возникают послестрессовые изменения. Повышена выработка кортикоидных гормонов, эстрогенов, фолликулостимулирующего, аденокортикотропного гормонов [2, 19]. Конечно, осложнения могут быть связаны не только с абортном, но и с другими причинами — генетическими, экологическими, средовыми и другими, однако в этих случаях на отягощенном фоне аборт наносит еще более непоправимый вред [2, 12, 19].

В последнее время накоплен опыт применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью постабортной реабилитации [19, 20]. Гормональная терапия с целью восстановить эндометрий и его секреторную функцию после аборта — обязательный компонент реабилитации [20]. Авторы рекомендуют монофазные оральные контрацептивы, содержащие современные прогестагены и низкие дозы эстрогенов (0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола) [19]. Другие считают, что назначение контрацептивов с диеногестом оправдано тем фактом, что искусственное прерывание беременности увеличивает риск пролиферативных заболеваний, в первую очередь эндометриоза [21]. Существуют определенные правила применения КОК после аборта: начало приема — 1-й день после операции; состав — низкодозированные монофазные КОК; схема приема: 21 + 7-дневный перерыв или 24 + 4; продолжительность: не менее 3 мес; через 3 мес — решение вопроса о целесообразности и продолжительности дальнейшего применения данного КОК [17, 22].

В ранний период после аборта применение КОК обеспечивает: уменьшение выраженности (устранение) кровотечений; угнетение пролиферативных процессов; противовоспалительный и регенераторный эффект на уровне эндоме-

трия; уменьшение возбудимости ГГЯС и снижение гонадотропной активности; устранение дефицита эстрогенов и прогестинов; и, наконец, контрацепцию. Однако существуют противопоказания к применению КОК у женщин, которым нежелателен прием эстрогенного компонента. Данной группе женщин могут быть рекомендованы «чисто гестагенные» гормональные контрацептивы [12].

Введение внутриматочной спирали (ВМС) сразу после искусственного прерывания беременности в рамках программы реабилитации — хороший и безопасный метод контрацепции с минимальным риском экспульсии и высоким уровнем защиты от повторных абортных в будущем [3]. ВМС может быть установлен непосредственно после медикаментозного или хирургического аборта, выполненного на всех сроках беременности [9]. Другие авторы считают, что ВМС можно ввести сразу же после аборта, выполненного лишь в первом триместре беременности, но если аборт проведен во втором триместре, лучше подождать, пока произойдет инволюция матки [6].

Наилучшим периодом для наступления последующей беременности после потери предыдущей беременности считаются первые 6 месяцев [23]. По сравнению с более поздним наступлением беременности, снижается частота повторного выкидыша, эктопической беременности, преждевременных родов, низкого веса плода при рождении, кесарева сечения и индуцированных родов. Недавний анализ 677 беременностей, наступивших после потери предыдущей, не выявил ассоциации неблагоприятных исходов с еще более коротким интервалом между ними — 3 месяца. Полученные данные не подтверждают традиционные рекомендации о необходимости 3-месячного перерыва после потери беременности [24].

Дотация фолиевой кислоты женщинам, которым был произведен аборт по поводу врожденных пороков развития плода, несовместимых с жизнью, крайне необходима. Всем женщинам, планирующим беременность, необходим дополнительный прием фолиевой кислоты (суточная доза 400–800 мкг) не менее чем за 1 месяц до наступления беременности и на протяжении всего первого триместра (до 12 недель беременности) [25]. Адекватное насыщение организма фолатами при ежедневном применении не менее 400 мкг происходит в течение 8–12 недель [26, 27].

Аборты являются одной из основных причин развития заболеваний молочных желез [20]. Поздние аборты являются абсолютными показаниями к подавлению лактации [28]. Наиболее целесообразным и рациональным методом торможения лактации является применение средств ингибиторов пролактина, являющихся агонистами 2-рецепторов дофамина и стимулирующих выработку пролактин-ингибирующего фактора — 2-бром-альфа-эргокриптина. По данным исследований других авторов, была доказана эффективность негормональной реабилитации препаратами фитотерапии (Мастодион) после медикаментозного прерывания беременности [29].

Опасность послестрессового (постабортного) периода заключается в развитии не только гиперпластических процессов в репродуктивной системе, но и нейроэндокринного (метаболического) синдрома. Для профилактики нарушения в ГГЯС после аборта наряду с использованием КОК и фитотерапии следует соблюдать принцип рационального питания и физической активности, уменьшить гиподинамию, по возможности избегать неблагоприятных экологических влияний. По рекомендациям некоторых специалистов, дополнительные реабилитационные мероприятия после абортных могут включать физиотерапевтические процедуры (электрофорез, низкоинтенсивный лазер), диетотерапию, адаптогены. Существенную роль в восстановительном лечении играет психотерапия [2].

Физические факторы, применяемые для реабилитации после аборта, оказывают специфическое и неспецифическое действие, вызывают общий и локальный эффекты, поэтому следует учитывать и противопоказания к их назначению. В послеабортном периоде с восстановительной целью используют преформированные факторы, обладающие выраженным противовоспалительным, противоотечным, противовоспалительным, утеротоническим, десенсибилизирующим, иммуномодулирующим и седативным эффектами. Действуя на рецепторные поля, функционально-активные зоны, центры нервной, эндокринной и иммунной регуляции, физические проводники энергии восстанавливают естественные процессы гомеостатического регулирования функциональных систем организма. Успех такого регулирования определяется функциональным состоянием организма, правильностью выбора фактора, режима, локализации и параметров его действия. Использование

физических факторов в раннем послеабортном периоде используется с профилактической целью, при наличии осложнений — с лечебной целью в комплексе с антибактериальной или другой терапией и в отдаленном периоде с целью восстановления репродуктивного здоровья. В послеабортном периоде применяется магнитотерапия, лазеротерапия, сочетанное магнитолазерное воздействие, крайне высокочастотная терапия, терапия импульсным низкочастотным полем низкой интенсивности (инфитотерапия), электролечение (динамические, интерференционные токи) [30]. Также исследователями представлен анализ эффективности использования магнитолазеротерапии в коррекции метаболических нарушений после аборта [2].

Таким образом, дополнение приказа МЗ РФ [9] детализирующими документами позволило в кратчайшие сроки привести нормативную базу лечебных учреждений в соответствие с требованиями времени и внедрить современные методы в целях улучшения качества оказания медицинской помощи женщинам при вынужденном прерывании беременности в поздние сроки. Внедрение клинического протокола «Медикаментозное прерывание беременности» также позволяет эффективно использовать опыт зарубежных стран, специализированных сообществ по проведению безопасного аборта во втором триместре беременности по медицинским показаниям. В то же время тактика ведения пациенток после искусственного прерывания беременности, особенно в поздние сроки, не должна включать лишь стандартную терапию лечения осложнений, но и предусматривать профилактическое применение КОК, фитотерапии, подавление лактации, дотацию фолиевой кислоты, физиотерапевтического воздействия для предотвращения каких-либо последствий, которые могут негативно повлиять на здоровье женщины. При своевременном проведении реабилитационных мероприятий уменьшится количество осложнений, что приведет к значительному улучшению репродуктивного здоровья женского населения. ■

Литература

1. Квашенко В. П., Айкашев С. А. К вопросу о сохранении репродуктивного здоровья при прерывании нежелательной и непланируемой беременности // Здоровье женщины. 2010. № 4. С. 24–28.
2. Серов В. Н., Завалко А. Ф. Профилактика метаболического синдрома после медицинского аборта // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 54–59.
3. Девятова Е. А., Цатурова К. А., Эсмурзиева З. И., Вартамян Э. В. Безопасный аборт // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 52–59.
4. Коломбет Е. В., Кравченко Е. Н., Сабитова Н. Л., Яминова Д. М. Опыт медикаментозного прерывания беременности в разные сроки гестации // Вести МАНЭБ Омской области. 2014. № 1 (4). С. 22–23.
5. Кравченко Е. Н., Коломбет Е. В. Прерывание беременности в поздних сроках / В кн.: Акушерский альманах. Под ред. Е. Н. Кравченко. Омск: Антарес, 2016. С. 202–220.
6. Сперофф Л., Дарни Ф. Д. Клиническое руководство по контрацепции: пер. с англ. / Под ред. В. Н. Прилепской. М.: БИНОМ. 2009.
7. Мельник Т. Н., Серова О. Ф. Реабилитация после медицинского аборта — путь к сохранению репродуктивного здоровья женщин // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 17. С. 1266–1269.
8. Филиппов О. С., Токова З. З., Гата А. С., Кузмин А. А., Гудимова В. В. Аборт: особенности статистики в Федеральных округах России // Гинекология. 2016. Т. 18. № 1. С. 92–96.
9. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
10. Клинические рекомендации Минздрава РФ по медикаментозному прерыванию беременности в I триместре // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. № 6 (9). С. 135–145.
11. Кравченко Е. Н., Коломбет Е. В., Куклина Л. В. Современные аспекты прерывания беременности в поздние сроки // Мать и дитя в Кузбассе. 2016. № 1. С. 9–13.
12. Ласачко С. А., Шудрикова Н. В. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медицинского аборта // Медико-социальные проблемы семьи. 2013. № 8 (3). С. 100–104.
13. Адамян Л. В., Кузьмин В. Н., Арсланян К. Н., Харченко Э. И., Логинова О. Н. Особенности применения антибактериальных препаратов в акушерской практике. Проблема антибиотикотерапии // Лечащий Врач. 2015. № 11. С. 51.
14. Кузьмин В. Н. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicinum. 2009. № 6 (11). С. 21–23.
15. Кузьмин В. Н., Адамян Л. В., Пустовалов Д. А. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин. М.: АлПринт. 2010.
16. Ревенько О. О. Сучасна комплексна антибіотикопрофілактика поствабортних запаль-

них ускладнень // Здоровье женщины. 2012. № 3 (69). С. 11–15.

17. Полякова В. А. Практическое акушерство. Тюмень: изд-во Печатник, 2012.
18. Савельева И. С., Плотко Е. Э., Байкова М. К. Снижение риска инфекционных осложнений при искусственном прерывании беременности и возможности последующей реабилитации // Акушерство и гинекология. 2011. № 7–2. С. 60–66.
19. Серов В. Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после аборта // Гинекология. 2010. Т. 12. № 2. С. 26–28.
20. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулунова М. С., Зулумян Т. Н. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // Гинекология. 2013. № 1. Вып. 15. С. 60–63.
21. Карахалис Л. Ю., Рябинкина Т. С. Аборт и эндометриоз: прогулка по минному полю. Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации в целях борьбы с эндометриозом // Status praesens. 2015. № 2 (25). С. 87–94.
22. Прилепская В. Н., Куземина А. А. Аборт в I триместре беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
23. Love E. R., Bhattacharya S., Smith N. C. Bhattacharya S. Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland // BMJ. 2010; 341: c. 3967.
24. Wong L. F., Schliep K. C., Silver R. M. et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss // Am. J. Obstet Gynecol. 2015; 212 (3): 375.
25. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal–Fetal Medicine // International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015; 128: 80–82.
26. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämsswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6 S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // Am. J. Clin Nutr. 2006; 84 (1): 156–161.
27. Pietrzik K., Lamers Y., Brämsswig S., Prinz-Langenohl R. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women in childbearing age // Am J Clin Nutr. 2007; 86: 1414–1419.
28. Шмаков Р. Г., Емельянова А. И., Полушкина Е. Е. Современные аспекты подавления лактации // Лечащий Врач. 2011. № 9.
29. Сандакова Е. А., Скрыбина В. В., Рылова О. В. Реабилитация женщин после медицинского аборта // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 119–122.
30. Ипатова М. В., Маланова Т. Б., Кубицкая Ю. В. Современная физиотерапия в профилактике и лечении осложнений после искусственного прерывания беременности в I триместре // Гинекология. 2015. Т. 17. № 2. С. 81–84.

Метаболические маркеры кардиоваскулярного риска и эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией

В. И. Рузов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Щипанова**, кандидат медицинских наук

О. Л. Арямкина*, доктор медицинских наук, профессор

В. И. Мидленко*, доктор медицинских наук, профессор

Р. Х. Гимаев*, кандидат медицинских наук

В. А. Разин*, доктор медицинских наук

Л. Г. Комарова*

Л. Т. Низамова*

* ФГБОУ ВПО УлГУ, Ульяновск

** ГУЗ УОКБ, Ульяновск

Резюме. Оценен характер агрегации тромбоцитов и выраженность антиагрегантного эффекта препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 145 пациентов с СД 2-го типа, ассоциированного с АГ, из которых 109 получали антиагрегантную терапию препаратами АСК. Группу сравнения составили 36 пациентов, не получающие антиагреганты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, антиагрегантная терапия.

Abstract. The nature of platelet aggregation and the extent of antiplatelet aspirin drugs effect in patients with type 2 diabetes mellitus associated with hypertension are evaluated. The study involved 145 patients with type 2 diabetes mellitus associated with hypertension, of whom 109 received antiplatelet therapy with aspirin. The comparison group consisted of 36 patients who didn't receive antiplatelet therapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypertension, antiplatelet therapy.

Известно, что на момент выявления нарушения углеводного обмена 50% пациентов сахарным диабетом (СД) страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом почти 80% из них умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. У пациентов с СД в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза являются ключевым фактором развития острых ишемических расстройств. По мнению И.З. Бондаренко и соавт. (2012) в данной ситуации происходит вовлечение в патогенез тромбообразования механизмов, ассоциированных с нарушением углеводного обмена: гипергликемии, дефицита инсулина и инсулинорезистентности, метабо-

лических и клеточных нарушений [2]. В ряде клинических исследований указывается сниженная чувствительность к антитромботической терапии у пациентов с ИБС с сопутствующим сахарным диабетом [3], а больные с инсулинпотребностью имеют самую высокую агрегационную активность тромбоцитов [4]. Среди механизмов, участвующих в процессах атеротромбоза, наибольшее значение имеет гиперактивность тромбоцитов [5], а тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования в условиях гипергликемии, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) патогенетически оправдывает себя длительный прием антиагрегантных препаратов [6, 7]. Несмотря на то, что молекулярные механизмы повышения агрегации тромбоцитов при сахарном диабете на сегодняшний день остаются не вполне изученными, по мнению

D. Vorchheimer и соавт. [8], назначение антиагрегантных препаратов позволяет предупредить весь коагуляционный каскад и признано обязательным звеном профилактики и лечения большинства сердечно-сосудистых заболеваний [9], к числу которых Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, АНА) причисляет и сахарный диабет [10]. Несмотря на существование клинических рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД и АГ [11], остаются нерешенными вопросы применения антитромбоцитарной терапии при сочетании этих заболеваний [12]. С одной стороны, пациентам с АГ низкого и умеренного риска не показан прием антиагрегантов [12]. С другой стороны, основной причиной смерти при АГ являются атеротромботические осложнения. Результаты исследований показали,

¹ Контактная информация:
viruzov@yandex.ru

Таблица 1

Показатели липидного спектра у больных при нормальной и повышенной агрегации тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с нормальной агрегацией (n = 63)	Пациенты с повышенной агрегацией (n = 41)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,88 ± 0,16 95% ДИ 5,5–6,2	5,85 ± 0,24 95% ДИ 5,35–6,34	0,9
Триглицериды, ммоль/л	2,33 ± 0,19 95% ДИ 1,96–2,7	2,31 ± 0,24 95% ДИ 1,81–2,8	0,95
ЛПНП, ммоль/л	4,1 ± 0,14 95% ДИ 3,82–4,38	3,9 ± 0,24 95% ДИ 3,39–4,4	0,44
ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,03 95% ДИ 0,98–1,1	1,28 ± 0,09 95% ДИ 1,09–1,46	0,026
Коэффициент атерогенности	4,83 ± 0,2 95% ДИ 4,4–5,2	3,9 ± 0,28 95% ДИ 3,3–4,5	0,008

Примечание. n — число пациентов; ДИ — доверительный интервал.

что применение малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных с АГ в условиях адекватной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда (ИМ) без повышения риска развития геморрагического инсульта [12, 13]. При этом следует отметить, что до сих пор в литературе отсутствует однозначное мнение о предсказательной роли остаточной реактивности тромбоцитов при антиагрегантной терапии в отношении ближайшего и отдаленного прогноза, значении атерогенной дислипидемии и гликемии как факторов, определяющих эффективность терапии антиагрегантами [14–17]. В ряде исследований было показано, что применение АСК у больных с СД 2-го типа в сочетании с АГ в том же режиме, что и при изолированной АГ без нарушения углеводного обмена, недостаточно угнетает функцию тромбоцитов [5, 11]. Последнее послужило основанием для проведения данного исследования.

Целью настоящей работы было оценить характер агрегации тромбоцитов и выраженность антиагрегантного эффекта препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с СД 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 145 пациентов с СД 2-го типа, ассоциированного с АГ, из которых антиагрегантную терапию препаратами АСК в среднетерапевтических дозах получали 109 пациентов: 45 мужчин (41%) и 64 женщины (59%). Группу сравнения составили 36 пациентов: 11 мужчин (31%) и 25 женщин (69%), не получающих антиагреганты. Инсулинотерапию получали

85% пациентов на фоне антиагрегантов и 95% — не получающих антиагреганты. Все обследуемые были сопоставимы по полу и возрасту, средний возраст пациентов составил 58,65 ± 7,13 года. В качестве антиагрегантной терапии больные принимали препараты ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75–100 мг (Кардиомагнил, Аспирин Кардио, Тромбо АСС).

Диагноз АГ верифицировался в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH)/Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 [11]. Диагноз СД 2-го типа и степень компенсации углеводного обмена выставлялись с учетом рекомендаций Алгоритма специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [18]. При этом фаза компенсации углеводного обмена оценивалась по уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c} (%).

Биохимические исследования крови проводились на анализаторе OlympusAU400 (Япония) с наборами реагентов компании BeckmanCoulter (Япония) и включали определение уровня глюкозы крови натощак, постпрандиальной гликемии (ферментативный УФ-тест), данные липидограммы (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП — колориметрическим фотометрическим методом), коэффициента атерогенности (путем автоматического вычисления).

Уровень гликированного гемоглобина A_{1c} определяли референсным хроматографическим методом при помощи анализатора Bio-RADD-10 с соответствующими набо-

рами реагентов (Франция). Агрегацию тромбоцитов определяли при помощи 2-канального лазерного анализатора 230 LA (BIOLA Ltd, Россия) методом световой агрегометрии. Исследовались спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовался аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 0,1 мкмоль, 1,0 мкмоль и 5,0 мкмоль.

Нормальными принимались значения: для спонтанной агрегации — 1,0–1,5 отн. ед., для индуцированной 0,1 мкмоль АДФ — 1,0–2,0 отн. ед., для индуцированной 1,0 мкмоль АДФ — 1,5–5,5 отн. ед., для индуцированной 5,0 мкмоль АДФ — 25–70%.

Обработка результатов исследования проводилась при помощи программного пакета Statisticafor Windows 8.0 (США). В зависимости от типа распределения использовались параметрические или непараметрические методы статистического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

В литературе имеются сведения о связи повышенной агрегации тромбоцитов с дислипидемией [19, 20]. Исследование липидного спектра (табл. 1) показало, что у больных с повышенной агрегацией тромбоцитов показатели общего холестерина, триглицеридов, атерогенных липопротеидов не превышают таковые в группе больных с нормальной агрегацией, что косвенно свидетельствует о наличии атерогенеза вне зависимости от функционального состояния тромбоцитов. Вызывает интерес тот факт, что в группе пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов независимо от пола пациента отмечалась нормальная концентрация ЛПВП в плазме, в то время как у больных с нормальным ответом на антиагрегантную терапию уровень ЛПВП был даже несколько ниже: 1,28 ± 0,4 ммоль/л против 1,04 ± 0,2 ммоль/л ($p = 0,008$), что объясняется преобладанием пациентов, получающих инсулин, который, как известно, обладает активизирующим липопротеинлипазу в жировой ткани действием и ускорением рециркуляции частиц ЛПОНП [5, 21].

Окислительная модификация переводит ЛПВП из категории антиатерогенных в атерогенные. Этим объясняется развитие и прогрессирование атеросклероза у больных с нормальным и даже высоким уровнем ЛПВП. При этом отмечается большая степень

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у больных с нормальной и повышенной агрегацией тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с нормальной агрегацией тромбоцитов		Пациенты с повышенной агрегацией тромбоцитов, $n = 31$	
	На фоне приема АСК, $n = 63$	Без приема АСК, $n = 22$	На фоне приема АСК, $n = 41$	Без приема АСК, $n = 14$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$10,3 \pm 0,44$ 95% ДИ 9,4–11,2	$10,1 \pm 0,83$ 95% ДИ 8,3–11,9	$9,5 \pm 0,56$ 95% ДИ 8,4–10,6	$11,04 \pm 0,94$ 95% ДИ 8,95–11,1
Постпрандиальная гликемия, моль/л	$10,7 \pm 0,63$ 95% ДИ 9,5–11,7	$10,67 \pm 0,89$ 95% ДИ 8,8–12,6	$10,08 \pm 0,78$ 95% ДИ 8,5–11,7	$10,5 \pm 1,22$ 95% ДИ 7,76–13,2
HbA _{1c} , %	$9,03 \pm 0,25$ 95% ДИ 8,5–9,5	$9,43 \pm 0,39$ 95% ДИ 8,6–10,3	$8,9 \pm 0,32$ 95% ДИ 8,3–9,6	$9,91 \pm 0,7$ 95% ДИ 8,34–11,5

Примечание. n — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров агрегации тромбоцитов в зависимости от компенсации углеводного обмена ($M \pm m$)

Показатели агрегации тромбоцитов	Целевой уровень HbA _{1c} достигнут, $n = 28$ (25,7%)	Целевой уровень HbA _{1c} не достигнут, $n = 81$ (74,3%)	p
Спонтанная агрегация тромбоцитов, отн. ед.	$1,86 \pm 0,23$ 95% ДИ 1,38–2,33	$1,69 \pm 0,07$ 95% ДИ 1,56–1,82	0,34
Индукцированная 0,1 мкмоль АДФ агрегация, отн. ед.	$2,36 \pm 0,24$ 95% ДИ 1,86–2,86	$2,21 \pm 0,11$ 95% ДИ 1,98–2,43	0,54
Индукцированная 1,0 мкмоль АДФ агрегация, отн. ед.	$3,36 \pm 0,34$ 95% ДИ 2,65–4,06	$3,13 \pm 0,18$ 95% ДИ 2,76–3,5	0,55
Индукцированная 5,0 мкмоль АДФ агрегация, %	$27,9 \pm 3,8$ 95% ДИ 20,1–35,8	$26,9 \pm 2,1$ 95% ДИ 22,8–31,1	0,81

Примечание. n — количество пациентов; ДИ — доверительный интервал.

чувствительности ЛПВП к окислению, по сравнению с ЛПНП [23–27]. Выявленный в нашем исследовании у пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов более высокий уровень ЛПВП ставит под сомнение его анти-тромбогенные свойства и косвенно подтверждает факт утраты протективной функции ЛПВП при СД в связи с нарушением структуры входящих в них белков [5]. Известно, что нарушение обмена липопротеидов способствует изменению функциональной активности тромбоцитов, в частности за счет перестройки липидной структуры мембраны тромбоцитов, что сопровождается усилением их способности отвечать на индукторы агрегации [28].

При проведении корреляционного анализа у мужчин пожилого и старческого возраста установлена прямая корреляционная связь индуцированной 5,0 АДФ агрегации с ЛПВП ($p = 0,037$, $r = 0,63$) и отрицательная связь с коэффициентом атерогенности ($p = 0,0016$, $r = -0,83$) только. Причина последнего требует дальнейшего изучения, поскольку до сих пор отсутствует однозначное мнение о влиянии атерогенных параметров на функциональную активность тромбоцитов [28].

В литературе существуют данные о том, что гипергликемия приводит к повышению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В ряде исследований показана положительная корреляционная связь между степенью компенсации сахарного диабета и агрегационными свойствами тромбоцитов [29]. Предполагается, что в результате гликирования белков (что документируется высоким содержанием HbA_{1c}) происходит повышение агрегационной активности тромбоцитов. Однако в ходе исследования UKPDS было показано, что достижение нормогликемии достоверно снижает риск развития микрососудистых, но не макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа, к которым относится атеротромбоз [30]. Однако ряд исследователей показали, что спонтанная агрегация тромбоцитов повышена у всех обследованных пациентов с патологией артерий, независимо от наличия или отсутствия у них сахарного диабета, в связи с чем можно предположить незначительную роль глюкозы крови в процессе тромбогенеза.

При анализе лабораторных показателей гликемии (табл. 2) в груп-

пах с достигнутым целевым уровнем HbA_{1c} и с недостижимым целевым уровнем HbA_{1c} нами не установлено достоверной связи между наличием повышенной агрегации тромбоцитов и уровнем компенсации сахарного диабета. Так, средний показатель гликированного гемоглобина A_{1c} в группе пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов составил $9,03 \pm 1,9\%$, а в группе больных с нормальной агрегацией — $8,9 \pm 1,79\%$ (табл. 2).

При этом следует отметить, что значения тошачковой и постпрандиальной гликемии также не имели значимых отличий у пациентов с нормальной и повышенной агрегацией тромбоцитов как на фоне антиагрегантной терапии препаратами АСК, так и без нее ($p > 0,05$). АДФ-индуцированная и спонтанная агрегация тромбоцитов характеризовалась повышенными значениями у пациентов независимо от компенсированности нарушений углеводного обмена (табл. 3).

Отсутствие связи функциональной активности тромбоцитов со степенью компенсации углеводного обмена позволяет предположить, что процесс тромбообразования у больных сахарным диабетом, ассоциированным с АГ, в большей степени зависит от механизмов, связанных с инсулинорезистентностью, а не с гликемией.

Заключение

Проведенные исследования продемонстрировали наличие нарушений функциональной активности тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированным с АГ, как получающих, так и не получающих антиагрегантную терапию препаратами АСК, в виде повышенной спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Остаточная реактивность

тромбоцитов на фоне применения антиагрегантов выявлена у каждого третьего пациента с СД, а сохраняющаяся спонтанная гиперреактивность тромбоцитов позволяет констатировать наличие высокого тромбогенного риска на фоне приема препаратов АСК.

Проведенный анализ влияния гипергликемии на функциональную активность тромбоцитов у больных СД не выявил связи гиперагрегации с компенсацией углеводного обмена, что косвенно свидетельствует о большем значении механизмов, связанных с инсулинорезистентностью, а не с прямым влиянием глюкозы крови на эффективность подавления тромбоцитарной агрегации. К тому же известно, что повышенный риск тромбообразования и прогрессирования сосудистых осложнений у лиц с сахарным диабетом сохраняется и после достижения компенсации углеводного обмена [5]. ■

Литература

- Whiteley L., Padmanabhan S., Hole D., Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 7. P. 1588–1593.
- Бондаренко И. З., Ширина И. А., Шестакова М. В., Калашиков В. Ю., Чиркова Л. Д., Ильин А. В. Современная агрегометрия в оценке эффективности двойной антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом, перенесших эндоваскулярное лечение // *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 2.
- Corpus R. A., George P. B., House J. A., Dixon S. R., Ajluni S. C., Devlin W. H., Timmis G. C., Balasubramaniam M., O'Neill W. W. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. № 1. P. 8–14.
- Lexis C. P., Rahel B. M., Meeder J. G., Zijlstra F., van der Horst I. C. The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus // *Cardiovasc. Diabetol.* 2009. Vol. 8. № 41. P. 1–8.
- Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 3 (107). С. 8–61.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. В пересмотр [Электронный ресурс] / Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество. М., 2012. 29 с. Режим доступа: http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa2012_full.pdf.
- Лупанов В. П. Роль ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений // *Русский медицинский журнал*. 2009. № 17 (14). С. 898–903.
- Vorchheimer D., Becker R. Platelets in atherothrombosis // *Mayo Clin Proc.* 2006. Vol. 81. P. 59–68.
- Косарев В. В., Бабанов С. А. Антиагреганты: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца // *Русский медицинский журнал*. 2009. № 17 (18). С. 1172–1177.
- American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. 1999. Vol. 100, p. 1132–1133.
- Рекомендации ЕОАГ/ЕОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013/Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) // *Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 31, № 7. P. 1281–1385.
- Mancia G. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens.* 2007. Vol. 25, № 6. P. 1105–1187.
- Топтыгина С. Н. и др. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью первичной и вторичной профилактики у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011. Т. 10, № 6 (62). С. 358–365.
- Ломоносова А. А. и др. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012. № 8 (2). С. 168–172.
- Brett N. J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // *J Am Med Assoc*. 2010. № 303. P. 754–762.
- Bonello L. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate // *J Am Coll Cardiol*. 2010. № 56. P. 919–933.
- Geisler T. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31. P. 59–66.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Электронный ресурс]: клинические рекомендации/Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-е изд. М., 2013. 120 с. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Волков В. И., Строна В. И. Статины при остром коронарном синдроме // *Медицина неотложных состояний*. 2007. № 3 (10). С. 26–32.
- Кудлай О. А. Особенности функционального состояния тромбоцитов у больных хронической ишемической болезнью сердца с эссенциальной артериальной гипертензией различной степени в сочетании с гиперхолестеринемией и на фоне применения статинов. Автореф. дис. ... к.м.н. СПб, 2012. 25 с.
- Джанашия П. Х., Мирина Е. Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и варианты его коррекции // *Русский медицинский журнал*. 2008. № 11. С. 7–61.
- Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 3 (107). С. 8–61.
- Азизова, О. А. Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза // *Эфферентная терапия*. 2000. Т. 6, № 1. С. 24–31.
- Аксенов Д. В. Модуляция ассоциации липопротеидов низкой плотности крови человека. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2007. 22 с.
- Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер, 1999. 512 с.
- Ланкин В. З., Тухадзе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболевании сердечно-сосудистой системы // *Кардиология*. 2000. Т. 40, № 7. С. 48–61.
- Biochemistry of Atherosclerosis/Ed. Sukhinder Kaur Cheema; Memorial University of Newfoundland, St. John's NL, Canada. New York: Springer Science + Business Media, 2006. 572 p.
- Суслова Т. Е. и др. Агрегационная активность тромбоцитов и биохимические маркеры метаболического синдрома // *Сибирский медицинский журнал*. 2007. Т. 22, № 3. С. 30–34.
- Федюшина О. Г. Особенности гемостаза и реологии крови человека при сахарном диабете в сочетании артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Нижний Новгород, 2005. 24 с.
- Глинкина И. В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа // *Лечащий Врач*. 2006. № 6. С. 18–24.

Допплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией у пациентов с 3–4 стадией геморроя с периодом наблюдения 6 месяцев

А. Ю. Титов, доктор медицинских наук
М. В. Абрицова¹

ФГБУ ГНЦК им. А. Н. Рыжих МЗ РФ, Москва

Резюме. Допплероконтролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией (ДДМ) является патогенетически обоснованной операцией. ДДМ — надежная альтернатива традиционной геморроидэктомии и сопоставима с ней по эффективности у пациентов с 3-й и 4А стадиями геморроя.

Ключевые слова: геморрой, геморроидальная болезнь, доплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией, геморроидэктомия.

Abstract. Doppler Guided Haemorrhoidal Artery Ligation with Mycopexy (DGHAL) is a pathogenetically valid operation. DGHAL is a reliable alternative to conventional haemorrhoidectomy and is commensurable in efficiency in patients with grades III-IV of haemorrhoids.

Keywords: Haemorrhoids, Haemorrhoidal disease, Doppler Guided Haemorrhoidal Artery Ligation with Mycopexy, Haemorrhoidectomy.

Распространенность геморроидальной болезни отличается в разных странах: в России она составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения, в США геморрой диагностируется более чем у 1 млн населения в год [1, 2], и наиболее часто заболевание встречается у мужчин трудоспособного возраста 45–65 лет [3].

Несмотря на высокую распространенность геморроя, патогенез заболевания до конца не изучен [3], хотя большинство авторов полагают, что основными факторами развития геморроидальной болезни являются сосудистый и механический. Основоположником сосудистой теории был J. Morgagni, а поддерживали и популяризировали ее J. Malgaigne и F. Shezner [4]. В основе данной теории лежит дисфункция сосудов, обеспечивающих приток артериальной крови по улитковым артериям к венозным тельцам и отток по кавернозным венам, что приводит к увеличению размеров геморроидальной ткани, являющейся субстратом для развития заболевания [1]. Основоположниками механической теории были O. Gass и J. Adams [5], а позднее ее развил W. Thomson [6]. Данная теория основывается на растяжении и дистрофических изменениях в анатомических структурах подслизистого слоя прямой кишки (продоль-

ная мышца, связка Паркса и пр.) [1], что приводит к выпадению внутренних геморроидальных узлов и неспособности фиксации их в анальном канале. По нашему мнению, эти теории не антагонистичны, а дополняют друг друга в зависимости от этиопатогенеза заболевания.

По мнению ряда авторов, всем пациентам с геморроем в качестве первого этапа лечения показана консервативная терапия, направленная на нормализацию деятельности желудочно-кишечного тракта, устранение запоров с помощью потребления адекватного количества жидкости и пищевых волокон, в сочетании с местной фармакотерапией [7, 8]. При неэффективности консервативной терапии показаны хирургические методы лечения, которые можно разделить на две группы: инвазивные и малоинвазивные [9–11]. К инвазивным методам лечения относят геморроидэктомию (открытая геморроидэктомия по Миллигану–Моргану, закрытая геморроидэктомия по Фергюсону, подслизистая геморроидэктомия — операция Паркса, геморроидэктомия с использованием гармонического скальпеля), а также степлерную геморроидопексию (операция Лонго). Из малоинвазивных методов лечения геморроя в настоящее время хорошо зарекомендовали себя склерозирование внутренних геморроидальных узлов, лигирование латексными кольцами и дезартеризация геморроидальных узлов с/без мукопексии.

Несмотря на все разнообразие хирургических методов лечения, ни один из них в современных условиях не может считаться «золотым стандартом» [3, 12, 13], так как каждый в отдельности обладает своими преимуществами и недостатками. Геморроидэктомия характеризуется высокой эффективностью в отдаленном послеоперационном периоде и незначительным процентом рецидивов [14–16], но при этом наблюдается выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, который связан с массивным повреждением анодермы, что обуславливает длительный койко-день и период нетрудоспособности. Кроме того, геморроидэктомия может сопровождаться такими серьезными осложнениями, как стриктура анального канала, недостаточность анального сфинктера и формирование длительно незаживающих ран [17–20].

Малоинвазивные методы лечения геморроя позволяют значительно снизить уровень боли в послеоперационном периоде, сократить послеоперационный койко-день, период нетрудоспособности и уменьшить число осложнений [21, 22].

Согласно данным многочисленных исследований [2, 23–25], в настоящее время наиболее эффективным малоинвазивным хирургическим методом лечения геморроя 3–4 стадии является доплероконтролируемая дезартеризация внутренних узлов с мукопексией, воздействующая на все патогене-

¹ Контактная информация:
abritsovamv@gmail.com



Рис. 1. Наружный и внутренний геморрой 4А стадии



Рис. 2. Наружный и внутренний геморрой 4В стадии

тические факторы заболевания, как и геморроидэктомия [26, 27].

Однако во всех исследованиях, посвященных данному вопросу, число пациентов с 4-й стадией заболевания незначительно, что не позволяет объективно оценить возможности дезартеризации с мукопексией у данной категории больных. Кроме того, отсутствуют рандомизированные исследования, в которых проводится сравнение доплерографируемой дезартеризации с мукопексией и геморроидэктомии гармоническим скальпелем.

Целью проводимого рандомизированного исследования является сравнение результатов доплерографируемой дезартеризации геморроидальных узлов с мукопексией и геморроидэктомии гармоническим скальпелем через 6 мес после операции.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является проспективным, рандомизированным, одно-

Модифицированная классификация хронического геморроя

Таблица 1

Стадии	Критерии
1-я	Кровотечение, без выпадения узлов
2-я	Выпадение внутренних геморроидальных узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал ± кровотечение
3-я	Выпадение внутренних геморроидальных узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал ± кровотечение
4А	Постоянное выпадение внутренних геморроидальных узлов и невозможность их вправления в анальный канал с визуализируемой зубчатой линией ± кровотечение
4В	Постоянное выпадение внутренних геморроидальных узлов и невозможность их вправления в анальный канал с визуальным отсутствием зубчатой линии ± кровотечение

Характеристика групп рандомизации (ДДМ vs ГГС)

Таблица 2

	Первая группа (ДДМ), n = 120	Вторая группа (ГГС), n = 120	p
Пол (м/ж)	79/41	77/43	0,66
Возраст, лет	44,2 ± 13,2	46,5 ± 12,1	0,15
Стадия геморроя			
3-я стадия	79	77	0,59
4А стадия	41	43	0,50

центровым, выполняемым на базе ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России с ноября 2013 г. Критериями включения являлись: геморрой 3–4А стадии, возраст старше 18 лет, отсутствие недостаточности анального сфинктера, сопутствующей патологии анального канала и перианальной области, беременности и периода лактации. При установке диагноза использовалась модифицированная классификация хронического геморроя, предложенная ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, которая основывается на дифференцированном подходе к 4-й стадии заболевания [28]. В данной классификации предложено выделять 4А и 4В стадии. При 4А стадии между наружным и выпавшим внутренним компонентом определяется граница, которая представлена зубчатой линией (рис. 1). При 4В стадии граница между наружным и выпавшим внутренним компонентом визуально отсутствует (рис. 2).

Классификация геморроя с учетом вышеописанной модификации имеет следующий вид (табл. 1).

В данное исследование включено 240 пациентов с геморроем 3-й и 4А стадии. У 156/240 (65%) больных установлен диагноз геморроя 3-й стадии, у 84/240 (35%) — геморрой 4А стадии заболевания. Все пациенты, включенные в исследование, методом рандомизации разделены на две группы. Рандомизация выполнялась методом конвертов, в распределении один к одному. Пациентам первой группы (n = 120) выполнена

доплерографируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией (ДДМ), во второй группе (n = 120) — геморроидэктомия гармоническим скальпелем (ГГС). Группы не различались между собой по полу и возрасту (табл. 2).

ДДМ с мукопексией выполнялась с использованием комплекса «Ангиодин-Прокто», который состоит из проктоскопа и портативного электронного блока. Проктоскоп является совместной отечественной разработкой ФГБУ «ГНЦК им. А. Н. Рыжих» Минздрава России и ЗАО «БИОСС». В проктоскоп вмонтировано окно, с помощью которого возможно выполнять мукопексию без извлечения последнего из анального канала. УЗИ-датчик расположен под углом 45° на поверхности проктоскопа, что позволяет определять локализацию дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии и глубину их залегания ниже места шовного лигирования. Эта конструктивная особенность проктоскопа позволяет при извлечении выдвижного окна полностью визуализировать геморроидальный узел и контролировать УЗИ-датчиком качество прошивания геморроидальной артерии. Встроенный в проктоскоп осветитель позволяет выполнять операцию без использования дополнительного освещения. В комплекс «Ангиодин-Прокто», кроме разработанного проктоскопа, входит передвижная стойка со встроенным экраном, позволяющим определять и контролировать на всех



Рис. 3. Наружный и внутренний геморрой 4А стадии до операции и через 6 мес после доплероконтролируемой дезартеризации с мукопексией



Рис. 4. Наружный и внутренний геморрой 4А стадии до операции и через 6 мес после геморроидэктомии гармоническим скальпелем

Всем пациентам, включенным в исследование, в пред- и послеоперационном периоде выполнялась колоноскопия в позиции ретрофлексии, что позволило объективно оценить результаты хирургического лечения в сроки 6 мес после операции.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы SPSS для Windows, версия 17. Результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Различия между группами были анализированы с помощью критерия Фишера или Вилькоксона для непараметрических данных и двустороннего критерия Стьюдента для нормально распределенных данных. Статистически значимой была принята величина $p < 0,05$.

Результаты

Результаты хирургического лечения в течение 45 дней после операции были отслежены у всех пациентов, включенных в исследование: по 120 в каждой группе. Из 240 оперированных результаты лечения в течение 6 мес прослежены у 229 (95,4%) больных, включая анализ жалоб, ректальный осмотр, колоноскопию в позиции ретрофлексии и контрольное ультразвуковое исследование ректальным датчиком (рис. 3, 4).

Осложнения в течение 45 дней после операции возникли у 9/120 (7,5%) пациентов в первой группе и у 19/120 (15,8%) больных во второй ($p = 0,03$) (табл. 3). У пациентов обеих групп отмечалась острая задержка мочеиспускания, тромбоз наружных геморроидальных узлов и кровотечение. В первой группе у двух пациентов на 8-й и 12-й день после операции возникло ректальное кровотечение после натуживания при дефекации в результате прорезывания обвивного шва мукопексии. В группе ГГС у двух пациентов на 2-й и 4-й день послеоперационного периода также возникло кровотечение из ложа удаленного геморроидального узла. Фиброзное сужение анального канала возникло у 3 (2,5%) пациентов после геморроидэктомии. Данным пациентам в течение 2 недель выполнялось бужирование анального канала, что предотвратило формирование рубцовой стриктуры.

Осложнения, в сроки от 45 дней до 6 мес, возникли у 2/113 (1,8%) пациентов в первой группе и у 13/116 (11,3%) больных во второй ($p = 0,02$) (табл. 4). У 4 пациентов обеих групп диагностирована хроническая анальная трещина со спазмом сфинктера, что потребовало выполнения пневмодивульсии

этапах операции параметры кровотока геморроидальной артерии.

Геморроидэктомия выполнялась с использованием ультразвукового скальпеля Harmonic Synergy компании Johnson and Johnson, принцип действия которого основан на высокой частоте

колебания титанового лезвия рабочей насадки в продольном направлении с частотой 55000 Гц. Благодаря вибрации титанового лезвия происходит механическое разрезание тканей с одномоментной коагуляцией сосудов, что обеспечивает надежный гемостаз.

Таблица 3

Осложнения в течение 45 дней после операции (ДДМ vs ГГС)

	Первая группа (ДДМ), n = 120	Вторая группа (ГГС), n = 120	p
Острая задержка мочеиспускания	4 (3,3%)	11 (9,1%)	
Кровотечение	2 (1,7%)	2 (1,7%)	
Тромбоз наружных узлов	3 (2,5%)	3 (2,5%)	
Фиброзное сужение анального канала	–	3 (2,5%)	
Всего	9 (7,5%)	19 (15,8%)	0,03

анального сфинктера с иссечением трещины. Остальные осложнения возникли только у пациентов после ГГС. Так, у 1 (0,9%) пациента диагностирована недостаточность анального сфинктера 1-й степени, которая была подтверждена данными аноректальной манометрии. Пациенту проведен курс анальной электростимуляции с положительным эффектом. У 2 (1,7%) больных сформировалась стриктура анального канала, без клинических проявлений. Данные пациенты находятся под динамическим наблюдением. У 1 (0,9%) пациента диагностирован прямокишечный свищ и по 1 (0,9%) случаю — тромбоз наружного геморроидального узла и длительно незаживающие раны. В 1 (0,9%) наблюдении отмечались тенезмы на протяжении 6 мес, что, вероятно, связано с выраженными рубцовыми изменениями в проксимальной трети анального канала после геморроидэктомии. У пациента со свищем прямой кишки при УЗИ ректальным датчиком выявлено, что ход свища транссфинктерный, захватывает менее 1/3 порции наружного сфинктера, что послужило основанием для его иссечения в просвет кишки. У 4 (3,4%) пациентов отмечалась болезненность во время дефекации, что было связано с травматизацией рубцово-измененной ткани при дефекации.

При оценке результатов рецидив пролапса внутренних узлов был зафиксирован у 2/113 (1,8%) пациентов первой группы через 2 и 3 мес после операции. Рецидив кровотечения в течение 6 мес после операции возник у 1/113 (0,88%) пациента после ДДМ и у 5/116 пациентов (4,3%) после ГГС ($p = 0,45$), в результате формирования добавочной кавернозной ткани. Всем 6 пациентам выполнено склерозирование 3% раствором полидоканола сформированных геморроидальных узлов с положительным эффектом. Кроме того, 10 (8,8%) больных после ДДМ и 4 (3,4%) пациента после ГГС отмечали сохранение наружных геморроидальных узлов без признаков воспаления ($p = 0,14$).

Для контроля изменений, происходящих в анальном канале после ДДМ и ГГС, пациентам с 3-й и 4А стадией геморроя через 6 мес после операции проводилась контрольная колоноскопия в позиции ретрофлексии (рис. 5). После ДДМ ни у одного пациента рубцовых деформаций анального канала не отмечено, остаточной кавернозной ткани не выявлено. После

Таблица 4
Осложнения в отдаленном послеоперационном периоде (ДДМ vs ГГС)

	Первая группа (ДДМ), n = 113	Вторая группа (ГГС), n = 116	p
Длительно незаживающие раны	—	1 (0,9%)	
Анальная трещина	2 (1,8%)	2 (1,7%)	
Свищ прямой кишки	—	1 (0,9%)	
Тромбоз наружных узлов	—	1 (0,9%)	
Стриктура анального канала	—	2 (1,7%)	
Недостаточность анального сфинктера	—	1 (0,9%)	
Тенезмы	—	1 (0,9%)	
Боль при дефекации	—	4 (3,4%)	
Всего	2 (1,8%)	13 (11,3%)	0,02

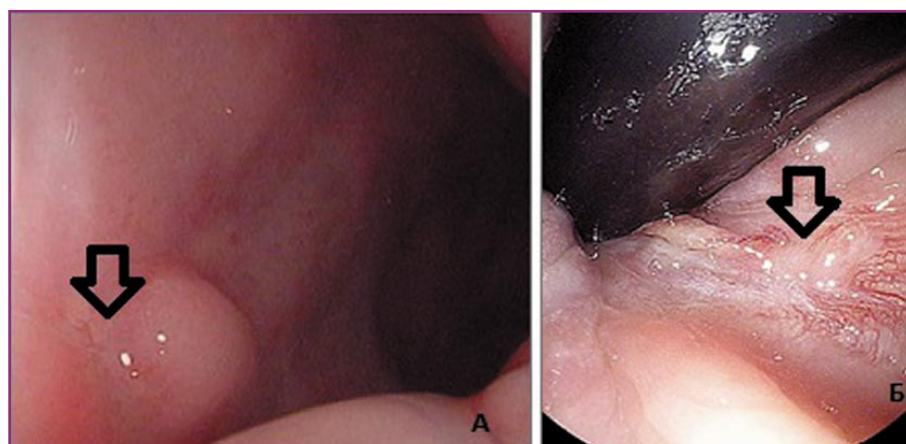


Рис. 5. Данные колоноскопии в ретрофлексии через 6 мес после операции: А — после ДДМ, Б — после ГГС

ГГС у 73/116 (62,9%) оперированных в нижнеампулярном отделе прямой кишки сформировались протяженные рубцово-измененные ткани с переходом на промежность, что приводило к деформации аноректальной зоны и ее сужению.

Обсуждение

Проводимое рандомизированное исследование является оригинальным и направлено на сравнительное изучение результатов лечения пациентов с 3–4А стадией геморроя доплерографируемой дезартеризацией с мукопексией и геморроидэктомией гармоническим скальпелем.

Похожее по дизайну исследование проведено в 2004 г. A. Bursics с соавт. [29], с периодом наблюдения $11,8 \pm 3,1$ мес, включившее 60 пациентов с 1–4 стадией геморроя. Автор выполнял изолированную доплерографируемую дезартеризацию внутренних узлов (первая группа) и сравнивал ее с закрытой геморроидэктомией (вторая группа). Осложнения после геморроидэктомии составили 46,6%, в то время как после дезартеризи-

ции — лишь 20% ($p < 0,05$). При оценке результатов лечения через 12 мес были получены достоверные различия в частоте рецидива заболевания. У 13,3% пациентов в первой группе диагностировано кровотечение, в 3,3% случаев — пролапс геморроидальных узлов. Однако после дезартеризации повторное кровотечение возникло в 16,6% наблюдений, а рецидив выпадения внутренних узлов — в 83,3%, что сопровождалось болью при дефекации у 10% пациентов.

Для снижения частоты рецидива пролапса внутренних геморроидальных узлов А. М. Hussein [30] предложил дополнить дезартеризацию мукопексией, что значительно увеличило эффективность лечения у пациентов при поздних стадиях заболевания. По мнению ряда авторов, дезартеризация с мукопексией позволяет ликвидировать приток артериальной крови к геморроидальным узлам и фиксировать их в анальном канале выше зубчатой линии, тем самым воздействуя на сосудистый и механический факторы развития заболевания [26, 27].

В первом международном мультицентровом проспективном исследовании, проведенном S. Rako с соавт. [31] в 2013 г., была показана высокая эффективность доплероконтролируемой дезартеризации с мукопексией у пациентов с 3-й и 4-й стадиями геморроя. Через 12 мес после операции рецидив кровотечения возник лишь у 2% пациентов с 3-й стадией заболевания и у 11% больных с 4-й стадией, повторное выпадение внутренних узлов отмечали 8% оперированных с 3-й стадией и 18% — с 4-й стадией геморроя.

В отличие от аналогов, в нашем исследовании отображены не только жалобы пациентов, но и анализированы результаты инструментальных методов обследования, что позволило объективно оценить все изменения, происходящие в анальном канале в отдаленном послеоперационном периоде. Следует отметить, что осложнения в сроки до 6 мес возникли у 11 (9,7%) пациентов после ДДМ. В то время как после ГГС послеоперационные осложнения возникли у 32 (27,8%) больных, что потребовало дополнительного консервативного и хирургического лечения ($p = 0,02$). После ДДМ рецидив пролапса внутренних узлов был зафиксирован у 2 (1,8%) оперированных первой группы. Рецидив кровотечения возник у 1 (0,88%) пациента после ДДМ и у 5 пациентов (4,3%) после ГГС ($p = 0,45$), что потребовало выполнения склерозирования дополнительных геморроидальных узлов. Таким образом, данное исследование показало эффективность ДДМ у пациентов с 3-й и 4А стадиями заболевания.

Заключение

Допплероконтролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией является патогенетически обоснованной операцией, воздействующей как на сосудистый, так и на механический факторы развития геморроя. ДДМ — надежная альтернатива традиционной геморроидэктомии и сопоставима с ней по эффективности у пациентов с 3-й и 4А стадиями геморроя в отдаленном послеоперационном периоде. ■

Литература

1. Воробьев Г. И., Шелыгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. Изд. 2-е доп. М.: Литера, 2010. С. 188.
2. Corman M. L. Colon and rectal surgery. 5-th ed. Philadelphia: Lippincott, 2004. P. 1741.
3. Ripetti V., La Vaccara V., Greco S., Arullani A. A Randomized trial comparing Stapled Rectal

- Mucosectomy versus Open and Semiclosed Hemorrhoidectomy // Dis Colon Rectum. 2015. Vol. 58. P. 1083–1090.
4. Altomare D. F., Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids // Na. Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 10. P. 513–521.
5. Gass O. C., Adams J. Haemorrhoids: aetiology and pathology // Am J Surg. 1950. Vol. 79. P. 40–43.
6. Thomson W. H. F. The nature of haemorrhoids // Br J Surg. 1975. Vol. 62. P. 542–552.
7. Cataldo P., Ellis C. N., Gregorcyk S. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids // Dis Colon Rectum. 2005; 48: 189–194.
8. Keighley M. R., Buchmann P., Minervium S., Arbai Y., Alexander-Williams J. Prospective trials of minor surgical procedures and high fibre diet for haemorrhoids // BMJ. 1997. Vol. 2. P. 967–969.
9. Ferguson E. F. Jr. Alternatives in the treatment of hemorrhoidal disease // South Med J. 1988. Vol. 81. P. 606–610.
10. El-Adawy H. M., El-Sefi T. A., Shehata M. I. Comparative study of three lines of surgical management of hemorrhoidal disease // Saudi Med J. 1986. Vol. 7. P. 333–339.
11. Dennison A. R., Paraskevopoulos J. A., Kerrigan D. D., Shorhouse A. J. New thoughts on the aetiology of haemorrhoids and the development of non-operative methods for their management // Minerva Chir. 1996. Vol. 51. P. 209–216.
12. Kaidar-Person O., Person B., Wexner S. D. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review // J Am Coll Surg. 2007. Vol. 204. P. 102–117.
13. Ratto C., Parades V. Doppler-guided ligation of hemorrhoidal arteries with mucopexy: A technique for the future // J Visceral Surgery. 2014.
14. Шелыгин Ю. А. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 526.
15. Altomare D. F., Roveran A., Pecorella G., Gaj F., Stortini E. The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery // Tech Coloproctol. 2006. Vol. 10. P. 181–186.
16. Rivadeneira D. E., Steele S. R., Ternent C., Chalasani S. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids (Revised 2010). The Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons // Dis Colon Rectum. 2011. Vol. 54: 9. P. 1059–1064.
17. Chen J. S., You J. F. Current status of surgical treatment for hemorrhoids — systematic review and meta-analysis // Chang Gung Med J. 2010. Vol. 33. P. 488–500.
18. Milligan E. T., Morgan C. N., Jones L. E., Officer R. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of hemorrhoids // Lancet. 1937. Vol. 2. P. 1119–1124.
19. Ommer A., Hinrichs J., Mollenberg H., Marla B., Walz M. K. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a prospective study with a 6 year follow-up // Dis Colon Rectum. 2011. Vol. 54. P. 601–618.
20. Shao W. J., Li G. C., Zhang Z. H. Systematic review and meta analysis of randomized controlled trials comparing stapled hemorrhoidopexy with conventional Haemorrhoidectomy // Br J Surg. 2008. Vol. 95. P. 147–160.
21. Awad A. E. A prospective randomised comparative study of endoscopic band ligation versus injection sclerotherapy of bleeding internal haemorrhoids in patients with liver cirrhosis // Arab J Gastroenterol. 2012. Vol. 13. P. 77–81.
22. Pucher P. H., Sodergren M. H., Lord A. C., Darzi A., Ziprin P. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: a systematic review // Colorectal Disease. 2013. Vol. 15. P. 284–294.
23. Тумов А. Ю., Благодарный Л. А., Абрицова М. В. Сравнительная оценка лечения геморроя доплероконтролируемой дезартеризацией внутренних геморроидальных узлов с мукопексией и геморроидэктомией (рандомизированное, проспективное исследование) // Колопроктология. 2014. № 3. С. 39.
24. Тумов А. Ю., Абрицова М. В. Допплероконтролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией и геморроидэктомия (сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование) // Колопроктология. 2015. № 1. С. 47–48.
25. Denoya P., Tam J., Bergamaschi R. Hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus hemorrhoidectomy: 3-year follow-up assessment of a randomized controlled trial // Tech Coloproctol. 2014. Vol. 18. P. 1081–1085.
26. Scheyer M. Doppler-guided recto-anal repair: a new minimally invasive treatment of hemorrhoidal disease of all grades according to scheyer and arnold // Gastroenterol Clin Biol. 2008. Vol. 32. P. 664.
27. Schuurman J. P., Go P. M. N. Y. H. Anal duplex fails to show changes in vascular anatomy after the hemorrhoidal artery ligation procedure // Colorectal Disease. 2012. Vol. 14. P. e330–e334.
28. Шелыгин Ю. А., Тумов А. Ю., Абрицова М. В. Модифицированная классификация геморроя // Колопроктология. 2015. № 2: 52. С. 4–10.
29. Bursics A., Morvay K., Kupcsulik P., Flautner L. Comparison of early and 1-year follow-up results of conventional hemorrhoidectomy and hemorrhoid artery ligation: a randomized study // Int J Colorectal Dis. 2004. Vol. 19. P. 176–180.
30. Hussein A. M. Ligation-Anopexy for treatment of advanced hemorrhoidal disease // Dis Colon Rectum. 2001. № 44. P. 1887–1890.
31. Roka S., Gold D., Walega P. et al. DG-RAR for the treatment of symptomatic grade III and grade IV haemorrhoids: a 12-month multi-centre, prospective observational study // Eur Surg. 2013. Vol. 45. P. 26–30.

Самооценка здоровья, образа жизни и медицинская активность подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Х. П. Нураденов*

Г. Р. Сагитова**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Степина***, кандидат медицинских наук

* ГБУЗ АО ОДКБ им. Н. Н. Силищевой, Астрахань

** ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ МЗ РФ, Астрахань

*** МЗ Астраханской области, Астрахань

Резюме. В статье описывается отношение подростков, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, к своему здоровью, видению образа жизни, а также взгляд пациентов на исполнение рекомендаций медицинских работников.

Ключевые слова: подростки, гастропатология, самооценка, медицинская активность, рекомендации медицинских работников, образ жизни.

Abstract. The article describes attitudes of adolescents suffering from diseases of the gastrointestinal tract, your health, vision, lifestyle, and opinion of patients on the recommendations of medical professionals.

Keywords: adolescents, gastropatology, self-esteem, medical activity, recommendations of medical workers, lifestyle.

Подростковый возраст является одним из наиболее критичных периодов в жизни человека. В этом возрасте часто происходит формирование и манифестация хронической патологии, у подростков еще не сформированы установки на сознательное отношение к своему здоровью, чрезвычайно низка медицинская активность, весьма часто отмечаются различные формы девиантного поведения [1], в связи с чем оказание лечебно-профилактической помощи этому контингенту пациентов имеет свои особенности [2–4].

По мнению Н. Н. Ваганова [5] оказание специализированной медицинской помощи детям старше 15 лет в детских больницах требует создания социально-психологической, правовой и образовательной службы; подготовки врачей детских больниц с учетом особенностей психоэмоционального поведения подростков, их социального статуса, физиологии и патологии, решения вопросов экспертизы временной нетрудоспособности родителей, госпитализированных вместе с деть-

Частота различных оценок своего здоровья подростками (на 100 прошедших лечение)

Таблица 1

Состояние здоровья	Юноши ($p \pm m$)	Девушки ($p \pm m$)	Состоят на учете ($p \pm m$)	Не состоят на учете ($p \pm m$)	Все подростки ($p \pm m$)
Очень хорошее, хорошее	47,2 $\pm$ 2,8	26,6 $\pm$ 2,5	29,3 $\pm$ 2,6	36,2 $\pm$ 2,7	32,6 $\pm$ 2,7
Удовлетворительное	41,8 $\pm$ 2,8	36,1 $\pm$ 2,7	38,7 $\pm$ 2,8	39,1 $\pm$ 2,8	38,9 $\pm$ 2,8
Скорее плохое, плохое	9,1 $\pm$ 1,6	15,9 $\pm$ 2,1	20,0 $\pm$ 2,3	7,2 $\pm$ 1,5	13,9 $\pm$ 2,0
Затрудняются оценить	1,9 $\pm$ 0,8	21,4 $\pm$ 2,3	12,0 $\pm$ 1,8	17,5 $\pm$ 2,2	14,6 $\pm$ 2,0

ми старше 15 лет; совершенствования системы взаимосвязи между детскими поликлиниками и больницами для взрослых при госпитализации детей старше 15 лет по направлению из детских поликлиник; развития сети дневных стационаров при детских больницах для подростков и расширения стационарзамещающих технологий для них.

В настоящее время оказание медицинской специализированной помощи по гастроэнтерологическому профилю регламентировано Порядком оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля [6].

Самооценка здоровья и своего образа жизни является фактором, способствующим формированию положительной мотивации к самокоррекции,

позволяет скорректировать программы по формированию здорового образа жизни, предупредить развитие заболеваний и хронизации имеющихся.

Материалы и методы исследования

Нами проведено анонимное анкетирование 297 подростков, имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта. Анкеты были разработаны с учетом особенностей отношения подростков к себе, своему здоровью, обязательств перед родителями и самими собой.

Результаты и обсуждение

Как показало исследование, 32,6 $\pm$ 2,7 на 100 подростков с заболеваниями органов пищеварения оценивают свое здоровье как хорошее или даже как очень хорошее (табл. 1), 38,9 $\pm$ 2,8

¹ Контактная информация:
sagitova-gulnara04@yandex.ru

Таблица 2

Частота проявления чувства беспокойства о состоянии своего здоровья у подростков (на 100 прошедших лечение)

Чувство беспокойства	Юноши ($p \pm m$)	Девушки ($p \pm m$)	Состоят на учете ($p \pm m$)	Не состоят на учете ($p \pm m$)	Все подростки ($p \pm m$)
Испытывают постоянно	$8,9 \pm 1,6$	$27,2 \pm 2,5$	$13,3 \pm 1,9$	$25,3 \pm 2,5$	$20,6 \pm 2,3$
Бывает часто	$19,6 \pm 2,3$	$23,2 \pm 2,4$	$22,7 \pm 2,4$	$22,7 \pm 2,4$	$21,9 \pm 2,4$
Бывает иногда	$64,3 \pm 2,7$	$45,4 \pm 2,8$	$61,3 \pm 2,8$	$44,0 \pm 2,9$	$52,2 \pm 2,9$
Не испытывают	$7,2 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,1$	$2,7 \pm 0,9$	$8,0 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1,3$

Таблица 3

Частота встречаемости отдельных составляющих, характеризующих образ жизни подростков, состоящих на учете у гастроэнтеролога (на 100)

Факторы образа жизни	$P \pm m$
Едят два раза в день и реже	$12,5 \pm 1,9$
Едят горячую пищу раз в день или практически не едят	$21,6 \pm 2,3$
Едят хрустящий картофель, чипсы или картофель фри несколько раз в неделю или ежедневно	$28,8 \pm 2,6$
Едят гамбургеры, хот-доги и т. п. несколько раз в неделю или ежедневно	$16,7 \pm 2,1$
Едят конфеты несколько раз в неделю или ежедневно	$76,7 \pm 2,4$
Пьют сладкие газированные напитки несколько раз в неделю или ежедневно	$26,4 \pm 2,5$
Пьют кофе несколько раз в неделю или ежедневно	$39,7 \pm 2,8$
Употребляют слабоалкогольные напитки (пиво, джин-тоник и т. п.) несколько раз в месяц	$5,4 \pm 1,3$
Употребляют крепкие алкогольные напитки несколько раз в месяц	$2,7 \pm 0,9$
Употребляют вино несколько раз в месяц	$2,7 \pm 0,9$
Курят (иногда или регулярно)	$20,0 \pm 2,3$
Не имеют достаточно времени для отдыха	$31,5 \pm 2,7$

на 100 как удовлетворительное и только $13,9 \pm 2,0$ на 100 как плохое или очень плохое ($14,6 \pm 2,0$ на 100 затруднились оценить свое здоровье). Юноши более оптимистично оценивают свое здоровье, чем девушки, — среди них почти в два раза больше тех, кто считает свое здоровье хорошим и очень хорошим ($47,2 \pm 2,8$ на 100 против $26,6 \pm 2,5$ на 100; $t > 2$), и меньше тех, кто считает свое здоровье плохим и очень плохим ($9,1 \pm 1,6$ на 100 против $15,9 \pm 2,1$ на 100; $t > 2$). При этом каждая пятая девушка ($21,4 \pm 2,3$ на 100) не смогла дать оценку своего здоровья, в то время как среди юношей таковых было всего $1,9 \pm 0,8$ на 100 ($t > 2$).

Таким образом, многие подростки весьма оптимистично оценивают свое здоровье. Причем наличие хронического заболевания, по поводу которого они состоят на учете у гастроэнтеролога, не настораживает многих больных. Среди них $29,3 \pm 2,6$ на 100 продолжают считать свое здоровье хорошим и очень хорошим и только $20,0 \pm 2,3$ на 100 считают его плохим или скорее плохим.

Необоснованно завышенная оценка своего здоровья приводит к тому, что большая часть подростков

($57,5 \pm 2,8$ на 100 прошедших лечение) не испытывают никакого беспокойства или беспокоятся лишь иногда по поводу его состояния. Юноши, по сравнению с девушками (табл. 2), реже беспокоятся о состоянии своего здоровья — среди них больше тех, кто не беспокоится или беспокоится лишь иногда о его состоянии, — $71,5 \pm 2,6$ на 100, в то время как среди девушек таковых только $49,6 \pm 2,9$ на 100 ($t > 2$).

При этом многие подростки, зная о наличии у себя хронического заболевания и состоя по поводу него на учете у гастроэнтеролога, недооценивают его тяжесть и значение для здоровья — среди состоящих на учете $2,7 \pm 0,9$ на 100 не испытывают и $61,3 \pm 2,8$ на 100 испытывают лишь иногда чувство беспокойства о состоянии своего здоровья.

В то же время $87,2 \pm 1,9$ из 100 подростков признали, что имеют факторы риска здоровью со стороны своего образа жизни. Среди факторов риска, которые, по мнению подростков, негативно влияют на их здоровье, респонденты чаще всего называли высокую психоэмоциональную нагрузку ($38,5 \pm 2,8$ на 100), несоблюдение

режима сна и отдыха ($33,3 \pm 2,7$ на 100), переизбыток (или недостаток) питания ($15,4 \pm 1,6$ на 100), нерегулярное и несбалансированное питание ($12,8 \pm 1,9$ на 100), недоедание ($12,1 \pm 1,9$ на 100), курение ($10,2 \pm 1,7$ на 100), низкую физическую активность ($9,0 \pm 1,6$ на 100).

Как следует из приведенных данных, $15,4 \pm 1,6$ на 100 подростков полагают, что переизбыток, $12,1 \pm 1,9$ на 100, что недоедают, $12,8 \pm 1,9$ на 100, что питаются нерегулярно и несбалансированно, то есть $40,3 \pm 2,8$ на 100 сами отмечают, что имеют погрешности в питании.

По итогам анкетирования лишь $12,7 \pm 1,9$ на 100 считают, что питаются плохо, в то время как $47,3 \pm 2,9$ на 100 полагают, что питаются удовлетворительно, а $40,0 \pm 2,8$ из 100, что питаются хорошо. Девушки более объективно оценивают свое питание — среди них в три раза больше тех, кто оценивает свое питание как плохое ($16,2 \pm 2,1$ из 100 против $5,4 \pm 1,3$ из 100; $t > 2$). Таким образом, большая часть подростков не могут объективно оценить качество своего питания и несоблюдение режима, объема, ассортимента принимаемой пищи считают нормальным.

Завышенная оценка, отсутствие беспокойства по поводу состояния своего здоровья ведут к тому, что только $30,9 \pm 2,6$ на 100 подростков считают, что регулярно предпринимают меры по его сохранению и укреплению, в то время как $52,2 \pm 2,9$ на 100 делают это иногда, а $16,9 \pm 2,1$ из 100 вообще не предпринимают таких попыток.

Среди мер по сохранению и укреплению своего здоровья подростки чаще всего называли: занятия спортом ($30,7 \pm 2,6$ на 100), соблюдение диеты ($27,6 \pm 2,6$ на 100), прием лекарств ($13,5 \pm 2,0$ на 100), лечение в стационаре ($8,9 \pm 1,6$ на 100), закаливание ($5,8 \pm 1,3$ на 100).

Как указывалось ранее, наличие хронического заболевания, постановка на учет у гастроэнтеролога не настораживают большинство больных. Многие подростки, зная о наличии заболевания, так и не меняют свой образ жизни, проявляют низкую медицинскую активность, не соблюдают рекомендации врача.

Как показало анкетирование, среди подростков, состоящих на учете у гастроэнтеролога, $32,2 \pm 2,7$ из 100 нерегулярно принимали выписанные врачом лекарства, а $1,7 \pm 0,7$ из 100 их вообще не принимали,

55,7 ± 2,8 из 100 не всегда соблюдали рекомендованную врачом диету, а 6,2 ± 1,4 из 100 вообще не соблюдали. Причем юноши проявляли большую беспечность в отношении выполнения назначений врача — среди них было больше тех, кто вообще не соблюдал рекомендованную врачом диету (15,9 ± 2,1 на 100 против 1,2 ± 0,6 на 100; $t > 2$).

Несмотря на наличие хронического заболевания, лишь 29,0 ± 2,6 из 100 больных подростков признали, что регулярно предпринимают меры для сохранения и укрепления своего здоровья, в то время как 60,0 ± 2,8 из 100 указали, что предпринимают эти меры лишь иногда, а 11,0 ± 1,8 из 100 вообще не предпринимают. Причем многие больные не только не предпринимают каких-либо мер по сохранению и укреплению своего здоровья, но и не меняют привычный образ жизни (табл. 3).

Так, 12,5 ± 1,9 из 100 продолжают принимать пищу лишь два раза в день и реже, 21,6 ± 2,3 из 100 есть горячую пищу раз в день или практически вообще не есть, 28,8 ± 2,6 из 100 есть хрустящий картофель, чипсы или картофель фри, 16,7 ± 2,1 из 100 гамбургеры, хот-доги и т. п., 76,7 ± 2,4 конфеты несколько раз в неделю или ежедневно, 26,4 ± 2,5 из 100 пить сладкие газированные напитки, 39,7 ± 2,8 из 100 кофе несколько раз в неделю или ежедневно. Продолжали употреблять несколько раз в месяц слабоалкогольные напитки (пиво, джин-тоник и т. п.) — 5,4 ± 1,3 из 100, крепкие алкогольные напитки — 2,7 ± 0,9 из 100, вино — 2,7 ± 0,9 из 100, курить — 20,0 ± 2,3 из 100. Почти треть (31,5 ± 2,7 из 100) не имеют достаточно времени для отдыха.

Выводы

1. Несмотря на наличие хронического заболевания, многие подростки продолжают проявлять низкую медицинскую активность, не выполняют в должной мере назначения врача, не предпринимают меры по укреплению своего здоровья, не стремятся исключить факторы образа жизни, негативно влияющие на их здоровье и течение заболевания.
2. Руководству лечебно-профилактических и образовательных учреждений необходимо обратить внимание на эффективность диспансерного наблюдения подростков, проводить анализ причин низкой (отсутствие) эффективности. Усилить работу в вопросах санитарно-просветительского образования, установки на укрепление своего здоровья и выполнения рекомендаций медицинских работников. ■

Литература

1. Кротин П. Н. Научное обоснование организации службы охраны репродуктивного здоровья девушек-подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1998. 39 с.
2. Савельева Е. С. Роль стресса в формировании желудочно-кишечных расстройств у подростка [электронный ресурс]. 2013. Режим доступа: <http://www.pyob.ru/index.php/news/205-2013-03-14-08-48-17>.
3. Сагитова Г. Р., Отто Н. Ю. Сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков. Монография. Астрахань: АГМУ, 2015. 122 с.
4. Запруднов А. М., Григорьев К. И. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 2. С. 6–13.
5. Ваганов Н. Н. Медико-социальные и организационные проблемы стационарной помощи детям в России: актовая речь. М., 2009. 27 с. Куликов А. М., Медведев В. П. Подростковая медицина: проблемы, перспективы // Вестник СПб МАПО. 2009. С. 83–93.
6. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июня 2010 г. № 415 н.

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

Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Е. М. Приходько

Д. Б. Цурцумия, кандидат медицинских наук

П. В. Селивёрстов¹, кандидат медицинских наук

С. И. Ситкин, кандидат медицинских наук

В. Г. Радченко, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Проявлением дисфункции вегетативной нервной системы при синдроме раздраженного кишечника (СРК) является висцеральная гиперчувствительность, рассматриваемая сегодня как основной патофизиологический механизм возникновения болевого синдрома и дисфункции кишечника. Ряд исследований демонстрируют, что среди препаратов, используемых на современном этапе лечения СРК, препараты масляной кислоты способны оказывать эффективное действие на купирование абдоминальной боли.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальный болевой синдром, диарея, запор, масляная кислота, инулин.

Abstract. A manifestation of dysfunction of the autonomic nervous system syndrome, irritable bowel syndrome (IBS) is a visceral hypersensitivity is considered today as the main pathophysiological mechanism of occurrence of pain and bowel dysfunction. A number of studies demonstrate-out that among the drugs used in the present stage of the treatment of IBS, butyric acid drugs can provide effective action on the relief of abdominal pain.

Keywords: irritable bowels syndrome, abdominal pain, diarrhea, constipation, butyric acid, inulin.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является функциональным расстройством нижних отделов желудочно-кишечного тракта, проявляющимся болью или дискомфортом при акте дефекации и сочетающимся с дисфункцией кишечника при отсутствии органической патологии. Согласно Римским критериям третьего пересмотра выделяют четыре типа СРК:

- 1) СРК с запорами (твердый или комковатый стул составляет более 25%, а жидкий стул — менее 25% всех опорожнений кишечника);
- 2) СРК с диареей (кашицеобразный или жидкий стул составляет более 25%, а твердый стул — менее 25% всех опорожнений кишечника);
- 3) смешанный вариант СРК (соответственно и твердый, и комковатый, и жидкий стул — составляют более 25% всех опорожнений кишечника);
- 4) неклассифицируемый вариант СРК (недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из трех основных вариантов).

В среднем распространенность СРК достигает 10–20% в популяции и чаще встречается у трудоспособного населения в возрасте от 20 до 40 лет. Процент встречаемости СРК возрастает в странах с развитой экономикой и в крупных городах.

Значимость проблемы СРК связана с ухудшением качества жизни, приводящим к нетрудоспособности больных, а также затратами на дорогостоящее обследование и лечение, к сожалению, не всегда достигающими желаемого результата.

Современные представления о возникновении СРК определяют как совокупность психических и соматических нарушений. Так, большинство пациентов с СРК имеют отягощенный психосоциальный анамнез, влияющий на нарушение функционирования взаимосвязи «мозг–кишка». Среди множества факторов, способствующих развитию СРК, выделяют такие как: ухудшение условий окружающей среды, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, употребле-

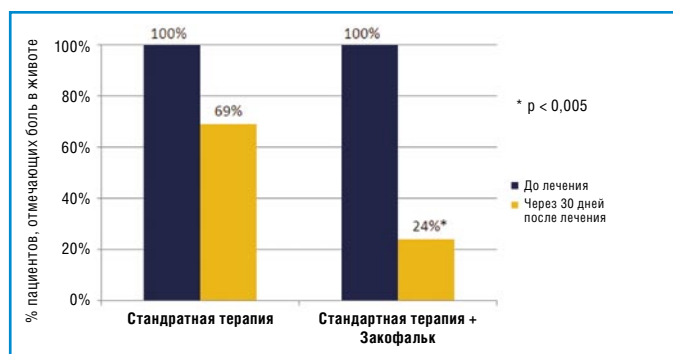


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у пациентов на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной препаратом Закофальк

ние ряда лекарственных препаратов, привычные интоксикации и пр. Изменение условий жизни в сторону многозадачности, повышенных эмоциональных и умственных нагрузок, ускорение темпа жизни, невозможность правильного питания приводят к дезадаптации кишечного гомеостаза, который регулируется в том числе и вегетативной нервной системой (ВНС) [1]. В последнее время происходит увеличение числа больных с психосоматической патологией, связанной с нарушением функции нервной системы, проявляющейся полиорганными дисфункциями, что находит свое отражение во все большем распространении больных, страдающих СРК, в популяциях [2–5].

Проявлением дисфункции ВНС при СРК является висцеральная гиперчувствительность, рассматриваемая сегодня как основной патофизиологический механизм возникновения болевого синдрома и дисфункции кишечника [6]. Болевой синдром является ведущей причиной обращения пациентов с СРК к врачу. Так, среди больных, обратившихся за врачебной помощью, до 80% это больные с симптомами СРК [7]. Для коррекции симптомов СРК используют препараты различных групп: спазмолитики, прокинетики, антациды, сорбен-

¹ Контактная информация: seliverstov-pv@yandex.ru

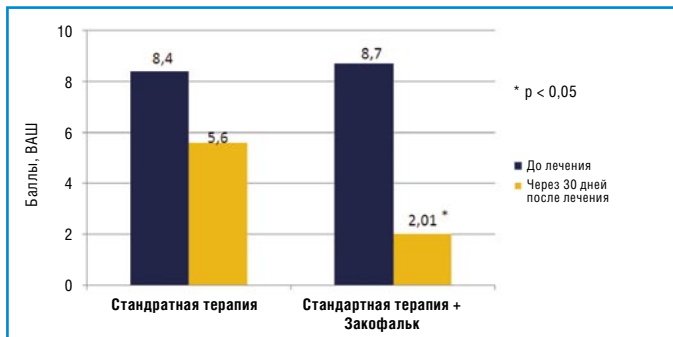


Рис. 2. Динамика интенсивности абдоминальной боли по шкале ВАШ у больных СРК на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной препаратом Закофальк



Рис. 3. Динамика выраженности метеоризма у пациентов на фоне стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной препаратом Закофальк

ты, пищевые волокна, антидепрессанты, адаптогены, пре- и пробиотики. Несмотря на проведение большого количества исследований по применению спазмолитических и других групп препаратов у больных СРК, коэффициент их неэффективности по сравнению с плацебо составляет 0,68 [8]. Ряд исследований демонстрируют, что среди препаратов, используемых на современном этапе лечения СРК, препараты масляной кислоты оказывают свое эффективное действие на купирование абдоминальной боли [9]. В связи с этим целью нашей работы была оценка влияния комбинированной терапии препаратом Закофальк и общепринятой терапии на сроки купирования и изменение интенсивности болевого синдрома у пациентов с различными вариантами СРК.

Материалы и методы исследования

Отбор пациентов для исследования проводился на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова. В исследование были включены 60 пациентов, средний возраст которых составил $46,3 \pm 12,3$ года. Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, мужчины и женщины, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, страдающие функциональными заболеваниями кишечника (СРК, различные варианты — запор, диарея, смешанный). Пациенты были рандомизированы на две группы, независимо от пола, возраста и интенсивности жалоб. Так, в первую группу вошли 30 пациентов с различными вариантами СРК, сопровождающегося болевым синдромом, получающие на фоне стандартной терапии препарат Закофальк, а вторую составили 30 пациентов с идентичными вариантами СРК, сопровождающегося болевым синдромом, получающих стандартную терапию (миотропные спазмолитики, средства для восстановления частоты и характера стула).

Назначение препарата: препарат Закофальк назначали всем пациентам по 1 таблетке 3 раза в день во время еды в течение 30 дней.

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипOLIПидемическим действием



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

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



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

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



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

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

Реклама

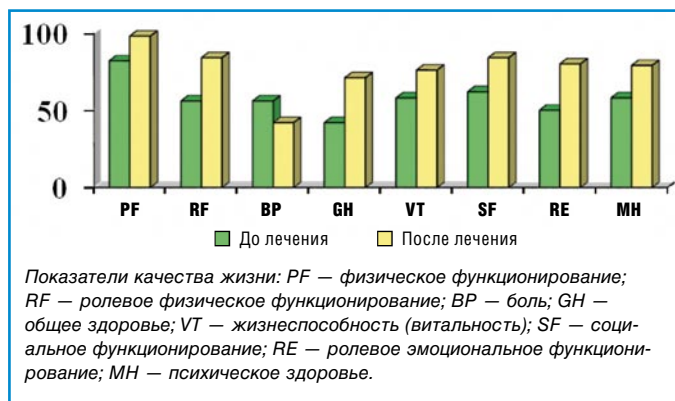


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни (SF-36) у больных СРК на фоне терапии препаратом Закофальк

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась до и после курса лечения исследуемым препаратом. Обследование пациентов включало в себя расспрос (использовался стандартизированный опросник), оценку качества жизни (опросник SF-36), биохимическое исследование крови (белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ), бактериологическое исследование содержимого толстой кишки (методом ПЦР), оценку боли по шкале ВАШ, оценку стула по Бристольской шкале.

Статистическая обработка данных выполнялась в IBM SPSS Statistics 20 for Mac. Сравнение данных двух групп выполнялось с помощью непараметрических критериев сравнения выборок, так как выборка данных была относительной небольшой, то для оценки изменений болевого синдрома использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии препаратом Закофальк одним из наиболее важных результатов было выявлено положительное его влияние на субъективные клинические проявления заболевания СРК. Основными жалобами, которые предъявляли пациенты до лечения, были боли в животе, вздутие живота, нарушение стула с преобладанием запоров или диарей, нарушение консистенции стула, чувство неполного опорожнения

ишечника. После курса терапии была отмечена отчетливая положительная динамика по частоте выявления вышеперечисленных жалоб (рис. 1).

Перед началом лечения болевым синдромом отмечали все 100% пациентов в обеих группах, после проведенного 30-дневного курса терапии в первой группе пациентов, получавших стандартную терапию, дополненную препаратом Закофальк, отмечается выраженное снижение болевого синдрома до 24% ($p < 0,05$), тогда как во второй группе к концу терапии боль в животе сохранялась у 69%. Также отмечалась положительная динамика интенсивности абдоминальной боли по шкале ВАШ. Так, разница в сравниваемых группах составила 3,59 балла ($p < 0,05$) через 30 дней после терапии (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности воздействия препарата на болевой синдром, сопровождающий СРК. При исследовании метеоризма получены достоверные результаты более выраженного снижения газообразования: в первой группе пациентов разница до начала лечения и после составила 73% ($p < 0,05$) от числа пациентов с метеоризмом в момент начала терапии СРК, тогда как в группе стандартной терапии разница составила 45% (рис. 3).

В обеих группах до и после терапии отклонений от нормальных значений в биохимическом анализе крови (общий белок, амилаза, общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) не отмечалось. Динамика биохимических показателей крови у всех находящихся под наблюдением пациентов и результаты статистического анализа представлены в табл.

При бактериологическом исследовании кала методом ПЦР-диагностики изначально у всех пациентов был обнаружен микробный дисбаланс (дисбактериоз кишечника). После курса терапии у всех пациентов, принимавших Закофальк, отмечалась тенденция к увеличению числа бифидум-, лактобактерий, а также бутиратпродуцирующих бактерий. При статистической обработке выявляется прямая сильная корреляционная связь между увеличением бутиратпродуцирующих бактерий и уменьшением болевого синдрома ($p \leq 0,05$, двусторонняя корреляция), что требует дальнейшего изучения.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов (100%) отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения выявлялось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение



Рис. 5. Динамика удовлетворенностью терапией больных СРК на фоне стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

интенсивности болевого синдрома (BP), за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и соответственно повышение уровня общего состояния здоровья (GH) (рис. 4).

По мере продолжительности приема препарата Закофальк у пациентов с СРК отмечалось нарастание удовлетворенности от проводимого лечения.

За 30 дней терапии отмечалось значительное увеличение удовлетворенностью терапией у пациентов первой группы, так, в начале терапии удовлетворены были 60%, а через 30 дней отмечалось уже 90,5% больных, удовлетворенных терапией, тогда как во второй группе удовлетворенность терапией отметили 45% пациентов (рис. 5).

Оценка безопасности

В процессе наблюдения и по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений у пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрировано не было. Приверженность пациентов к лечению в среднем составила 97% за 30 дней приема.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективном купировании болевого синдрома у пациентов с СРК как смешанного типа, так с диарей и запорами на фоне терапии препаратом Закофальк в дозе 1 таблетка 3 раза в день 30 дней, а также о безопасности его использования в течение длительного времени в качестве комплексной терапии.

Терапия с включением препарата Закофальк способствует положительной динамике симптомов заболевания, приводя к значительному снижению болевого синдрома, уменьшению вздутия кишечника, нормализации частоты стула и чувства полного опорожнения кишечника, повышению качества жизни пациентов и профилактике прогрессирования дисбиотических нарушений кишечника и развития органической патологии органов желудочно-кишечного тракта.

Закофальк способствует достоверному росту числа бутиратпродуцирующих бактерий и достоверной корреляции снижения болевого синдрома, в том числе за счет содержания в составе пребиотика инулина. В связи с чем препарат Закофальк оказывает двойное действие при СРК. Так, кальция бутират действует на рецепторы кишечника, снижая висцеральную гиперчувствительность, а инулин стимулирует собственную бутиратпродуцирующую микробиоту кишечника, в результате чего достигается более выраженная положительная клиническая динамика. ■

Литература

1. *Tougas G.* The autonomic nervous system in functional bowel disorders // *Gut*. 2000. Vol. 47. P. 78–80.
2. *Козлова Ю.А.* Синдром раздраженного кишечника: клиническое значение вегетативного статуса при рефрактерном течении заболевания. Дис. канд. мед. наук. М., 2015. 185 с.
3. *Elsenbruch S., Rosenberger C., Enck P.* et al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study // *Gut*. 2010. Vol. 59 (4). P. 489–495.
4. *Elenkov U., Wilder R.L., Chrousos G.P.* The Sympathetic Nerve — An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System // *Pharmacol. Rev.* 2000. Vol. 52. P. 595–638.
5. *Elie B., Guiheneuc P.* Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions // *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1990. Vol. 76. P. 258–267.
6. *Макарова И.А.* Состояние сердечно-сосудистой системы, вегетативного и психоэмоционального статуса у пациентов с патологией толстой кишки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 50 с.
7. *Ручкина И.Н.* Синдром раздраженного кишечника. Дис. канд. мед. наук. М., 1996.
8. *Маев И.В., Черемушкин С.В.* и др. Спазмолитическая терапия синдрома раздраженного кишечника, основанная на принципе доказательной медицины // *Фарматека*. 2012. № 10. С. 16–22.
9. *Юрьева А.Е.* Клинический опыт применения препарата масляной кислоты Закофальк врачами разных специальностей. М., 2014. С. 64.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1980 руб.

Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

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 2016 г.

Реклама

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

16+

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	20.09–17.10	1 мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	06.09–17.10	1,5 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–31.10	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	06.09–17.10	1 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	12.09–22.10	1,5 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	07.09–04.10	2 мес
Гастроэнтерология	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, эндоскописты	09.09–30.12	1 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, врачи лечебных специальностей	12.09–08.10	1 мес
Диетология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.09–23.12	4 мес
Дерматовенерология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	19.09–03.11	1,5 мес
Актуальные вопросы перинатальной неврологии	РНИМУ, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Неонатологи, детские неврологи, педиатры	30.09–23.12	3 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	05.09–01.10	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи	14.09–09.11	3,5 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.09–01.10	1 мес
Токсикология	РМАПО, кафедра клинической токсикологии, Москва	Токсикологи	01.09–28.09	1 мес

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ

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/



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 08

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 08

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2016 г.

16+

Реклама

Когда контроль жизненно необходим

- Оригинальный препарат пантопразола¹
- Низкий риск лекарственного взаимодействия²
- Удобная упаковка для длительных курсов лечения³



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции. Сокращённая информация по применению. Торговое название препарата: Контролок®, МНН: Пантопразол. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг. Показания к применению: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит; синдром Золлингера - Эллисона; эрадикация *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, а также к соев; диспепсия невротического генеза; совместное применение с атазанавиром; возраст до 18 лет; беременность, период лактации. Способ применения и дозы: Контролок® принимают внутрь до еды, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит: по 40-80 мг в сутки. Курс лечения - 2 недели при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 4-8 недель при обострении язвенной болезни желудка. Противорецидивное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки - по 20 мг в сутки. Эрадикация *Helicobacter pylori*: по 20-40 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами. Курс лечения 7-14 дней. Синдром Золлингера - Эллисона: по 40-80 мг в сутки. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея и головная боль - наблюдаются примерно у 1% пациентов. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: перед началом лечения следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. Пациенты должны проконсультироваться с врачом, если им предстоит проведение эндоскопии или мочевинового дыхательного теста, а также если имеются следующие случаи: непреднамеренная потеря веса, анемия, желудочно-кишечное кровотечение, расстройство глотания, постоянная рвота или рвота с кровью; ранее перенесённое хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте или язва желудка; непрерывное симптоматическое лечение диспепсии и изжоги в течение 4 недель и более; заболевания печени и другие серьёзные заболевания. Пациенты в возрасте старше 55 лет при наличии новых или недавно изменившихся симптомов должны проконсультироваться с врачом. Незначительно повышается риск желудочно-кишечных инфекций. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки: 1. Махов В.М. и соавт. «Ингибиторы протонной помпы - основное звено в лечении кислотозависимой патологии». РМЖ. 2013, №13. 2. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf. 2014; 37 (4): 201-11. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Контролок®, рег. номер П N011341/01 от 28.04.08. Дата выхода рекламы: июль 2016.