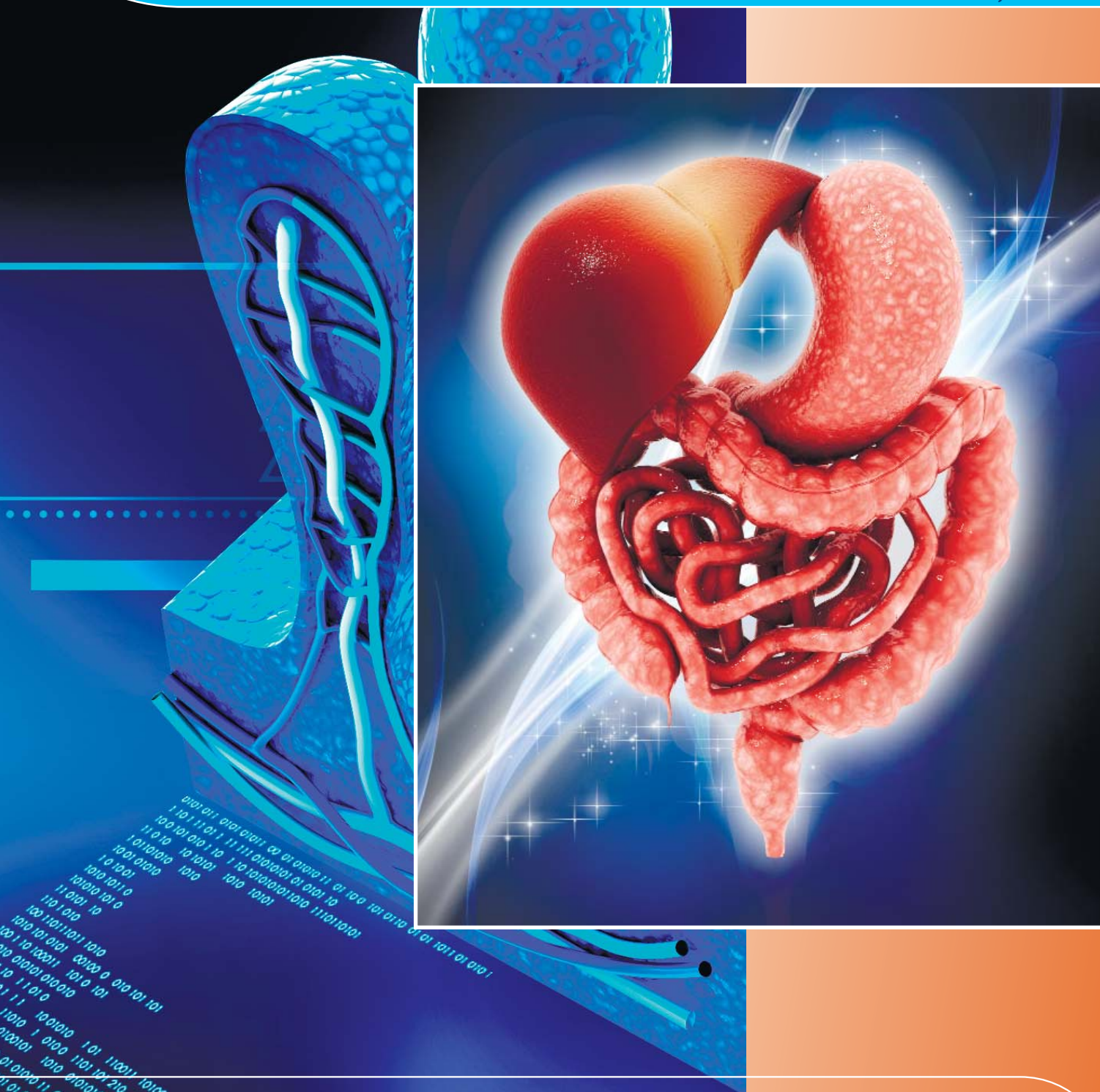




Содержание:

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов И.Г. Пахомова	1249
---	-------------

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Новые возможности патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника Е.В. Балукова	1253
---	-------------

Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения О.И. Костюкевич	1258
--	-------------

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии Е.А. Яблокова, А.В. Горелов	1263
--	-------------

Синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с синдромом избыточного бактериального роста: особенности диагностики и лечения Е.Ю. Плотникова, Ю.В. Захарова, Е.Н. Баранова, Т.Ю. Грачева	1268
--	-------------

Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD») В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Е.Н. Широкова, М.А. Морозова	1272
---	-------------

Коррекция основных клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский	1278
--	-------------

Трудности диагностики аутоиммунного панкреатита. Современные подходы к лечению А.В. Охлобыстин	1281
--	-------------

Использование препарата Лавакол для качественной подготовки кишечника к колоноскопическому исследованию Т.С. Шиндина, М.Л. Максимов	1287
---	-------------

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Клиническое течение и подходы к терапии хронического панкреатита у пациентов с сочетанной патологией Т.А. Руженцова	1290
---	-------------

Особенности гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена: возможности дополнительной терапии М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина, М.А. Косивцова	1293
--	-------------

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Острый гепатит смешанного генеза (фульминантное течение) у пациента с подострым миокардитом и хроническим гломерулонефритом Г.Г. Карнута, Л.А. Панченкова, Т.Е. Юркова	1298
--	-------------

Клинические тесты и задачи	1303
-----------------------------------	-------------

РМЖ

№ 21, 2015
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

и.о. главного редактора

Ж.Г. Оганезова

редакторы-корректоры

Н.А. Виленкина

Т.В. Дека

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльникова

дизайн

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтыпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 20579

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

▲ – на правах рекламы

Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

К.м.н. И.Г. Пахомова

Для цитирования. И.Г.Пахомова. Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов // РМЖ. 2015. № 21. С. 1249–1252.

Изжога — одна из наиболее часто встречающихся жалоб в клинической практике, что подтверждается отечественными популяционными исследованиями. Так, согласно результатам исследования МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России», 2006), изжога эпизодически возникает у 47,5% взрослых россиян, 1 р./нед. и чаще — у 9% опрошенных [1]. Согласно определению изжоги (принято и одобрено на VII съезде Научного общества гастроэнтерологов России в 2007 г. с учетом Генвальных и Монреальских рекомендаций), под данным симптомом подразумевают чувство жжения за грудиной и/или под ложечкой, распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения.

Важно отметить, что и практические врачи, и сами пациенты порой недооценивают значение изжоги. Данный симптом либо игнорируется, либо нередко лечится самостоятельно, независимо от выраженности проявления изжоги. Врачи, в свою очередь, недостаточно осведомлены об изжоге и заболеваниях, симптомом которых она является, недооценивают ее последствия и нерационально проводят лечение [2].

В основе патогенеза изжоги лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) (патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод), которому способствует несостоятельность запирающего механизма кардии (в первую очередь низкое давление нижнего пищеводного сфинктера и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) [3]. Результат его воздействия на слизистую оболочку пищевода (формирование симптомов, повреждений) определяется:

- составом рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты и т. д.);
- длительностью воздействия (неадекватность механизмов клиренса пищевода);
- собственной резистентностью слизистой.

Способствует возникновению ГЭР повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

Важно отметить, что у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется «озеро» кислоты вблизи кардии (так называемый «кислотный карман»). Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги.

Как правило, изжогу считают одним из наиболее характерных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эпидемиологические исследования по-

следних лет свидетельствуют об устойчивой тенденции к более широкому распространению ГЭРБ как в европейских странах, так и странах Азии [4]. Однако истинный уровень заболеваемости, по-видимому, еще выше, если учесть, что значительная часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ. Изжога как ведущий симптом ГЭРБ выявляется у 20–40% населения развитых стран.

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем – цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Баррета) [5].

ГЭРБ подразделяют на неэрозивную (эндоскопически негативную ГЭРБ (НЭРБ) при наличии соответствующих симптомов без выявления эрозий при эндоскопическом исследовании) и эрозивную (эндоскопически позитивную (ЭРБ) при наличии признаков ГЭРБ с выявлением эрозий в пищеводе). Патогенез этих форм различен, а именно: при эрозивной форме ГЭРБ наблюдаются высокая кислотная экспозиция пищевода и нарушение противорефлюксных механизмов; для больных НЭРБ необязательна высокая кислотная экспозиция пищевода, т. к. заболевание может возникнуть даже при низкой желудочной секреции. Нередко у пациентов отмечается желчный компонент рефлюктата (желчные кислоты, лизолецитин и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР).

НЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой, которая подразумевает отсутствие патологического ГЭР. Диагностическими критериями функциональной изжоги являются: загрудинный дискомфорт или возникновение боли как минимум в течение 1 дня в неделю; отсутствие гистопатологической базы нарушения моторики пищевода. Эти критерии должны присутствовать в течение последних 3 мес. и начинать регистрироваться как минимум за 6 мес. до установления диагноза. Необходимо учитывать тот факт, что при функциональной изжоге (по данным суточной рН-метрии) не наблюдается классических признаков ГЭРБ: изжога возникает при отсутствии кислого рефлюкса, что может быть связано с преобладанием щелочного компонента в содержимом рефлюксата, нарушениями периферических механизмов нервной регуляции и висцерального восприятия в пищеводе, повышенной чувствительностью слизистой оболочки пищевода к кислоте (висцеральная чувствительность) [6].

Функциональную изжогу сложно дифференцировать с изжогой, являющейся проявлением соматоформного расстройства, – психогенным заболеванием с симптомами, которые ассоциируются с соматическим заболе-

ванием при отсутствии соответствующих органических расстройств. Согласно МКБ-10, варианты соматоформного расстройства у больных с симптомом изжоги включают соматизированное расстройство и соматоформную вегетативную дисфункцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Функциональную изжогу или изжогу как проявление соматоформного заболевания можно предполагать у больного с множественными жалобами. Если речь идет о соматоформной вегетативной дисфункции, жалобы вариабельны, они меняются, что приводит к многократным консультациям. Такие больные являются «регулярными жалобщиками» и отказываются принимать заключение об отсутствии у них органической патологии по данным объективных методов исследования. Наконец, проявление изжоги и иных эквивалентов ГЭРБ у таких больных сочетается с системными проявлениями вегетативного дисбаланса.

Типичным для изжоги при ГЭРБ считается усиление ее при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении. Важно отметить, что интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависят от показателей индекса массы тела (ИМТ), что соответствует предрасположенности людей с избыточным весом к ГЭРБ. В ряде популяционных европейских исследований продемонстрирована корреляционная связь между избыточной массой тела и появлением симптомов ГЭРБ. В метаанализе 9 эпидемиологических исследований выявлена прямая зависимость между выраженностью клинической симптоматики ГЭРБ и значением ИМТ, особенно для ИМТ >30 кг/м² [7]. При этом в 6-ти из них зафиксирована достоверная связь между значением ИМТ и развитием эрозивного эзофагита.

Наряду с изжогой наиболее характерным и диагностически значимым симптомом ГЭРБ является регургитация (попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки). Выявление изжоги и регургитации, беспокоящих больного вне зависимости от их частоты и длительности, является достаточным основанием для постановки диагноза ГЭРБ. Вместе с тем выраженность и частота изжоги не отражают ни наличия, ни степени тяжести рефлюкс-эзофагита и других поражений пищевода. Поэтому каждому вновь обратившемуся больному с изжогой следует провести эндоскопическое исследование. Известно, что у большей части больных при этом слизистая пищевода макроскопически не изменена (эндоскопически негативная форма ГЭРБ). Тем не менее это исследование необходимо провести, поскольку эндоскопическая картина во многом определяет форму заболевания, тактику и продолжительность лечения. Необходимо также подчеркнуть, что наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (смещение через пищеводное отверстие диафрагмы в заднее

средостение какого-либо органа брюшной полости (абдоминальный отдел пищевода, желудок, петли кишечника и т. д.) может усиливать (изжогу, регургитацию) или дополнять (боли за грудиной) клинические проявления ГЭРБ.

Наличие изжоги у лиц, перенесших субтотальную или тотальную резекцию желудка, объясняется забросом тонкокишечного содержимого в пищевод. Либо в этих случаях исключается воздействие соляной кислоты, т. е. кислотного компонента изжоги, усиливающейся при наклонах вперед и в положении лежа и являющейся основным симптомом ГЭРБ.

Тем не менее следует помнить, что наряду с ГЭРБ изжога может быть симптомом как первичных, так и вторичных поражений пищевода (табл. 1).

Среди первичных причин важно верифицировать онкологический процесс, среди вторичных – системные заболевания, сахарный диабет и др. Изжога и дисфагия являются ведущими симптомами поражения пищевода склеродермией, что встречается при этом заболевании в разной степени выраженности у большинства больных. Мучительная изжога у таких больных часто сопровождается срыгиванием.

Нельзя не отметить и тот факт, что в последние годы растет число работ, посвященных поражениям пищевода на фоне приема лекарственных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), являющихся нередкой и серьезной лекарственной патологией. Так, согласно данным ряда исследователей, прием НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [8]. При этом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов. НПВП могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс. Но даже если существенного влияния на неизмененную слизистую пищевода НПВП не оказывают, при исходном наличии ГЭРБ или предпосылок к его появлению они способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ (в первую очередь изжогой и регургитацией), нередко выраженной, особенно распространены у пациентов пожилого возраста и вызывают существенное беспокойство [9].

В случае подозрения на ГЭРБ ведущим методом обследования является эндоскопический, что позволяет непосредственно проводить оценку состояния слизистой оболочки пищевода и осуществлять ее биопсию. Вместе

Таблица 1. Дифференциальная диагностика поражений пищевода (собственная систематизация)

Первичные поражения пищевода	Вторичные поражения пищевода
ГЭРБ	Склеродермия
Ахалазия кардии	Ревматоидный артрит
Диффузный эзофагоспазм	Системная красная волчанка
Дивертикулез	Дерматомиозит
Стриктуры пищевода	Амилоидоз
Пищевод Баррета	Сахарный диабет
Рак пищевода	Хронический алкоголизм
Ревматоидный артрит	Микседема

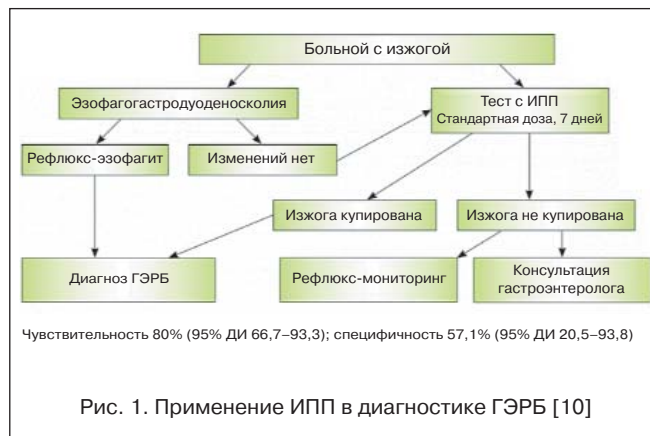


Рис. 1. Применение ИПП в диагностике ГЭРБ [10]

с тем врач может уже на начальном этапе диагностики предположить данный диагноз, используя эмпирический терапевтический тест препаратами ингибиторов протонной помпы (ИПП) (ИПП-тест; положительный терапевтический эффект после назначения ИПП указывает на наличие ГЭРБ). Данный подход в некоторых случаях является информативным и недорогим (рис. 1), однако недостаточно объективным и специфичным методом, поскольку врач не имеет при этом сведений о макроскопической картине слизистой оболочки, данных гистологических исследований, а также величине pH.

Важно отметить, что первый прием ИПП не может привести к полному купированию изжоги, что обусловлено коротким периодом полураспада препаратов (60–90 мин): в 1-й день приема блокируются те протонные помпы обкладочных клеток, которые активны в данный момент, во 2-й – те, которые стали активными после приема первой дозы, и только на 3-й день заблокированными оказываются примерно 70% протонных помп [11]. В целом прием ИПП должен к 5–7 дню полностью купировать изжогу и регургитацию.

Наиболее чувствительным методом диагностики ГЭРБ является суточный pH-мониторинг, который применяется при эндоскопической верификации рефлюкса, эндоскопически отрицательном рефлюксе, в случаях сомнительной этиологической роли рефлюкса относительно симптомов (атипичная боль в груди, подозрения на осложнения со стороны дыхательных путей), т. е. при внепищеводных проявлениях ГЭРБ.

У больных с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки или желудка изжога является типичным клиническим проявлением на фоне болевого синдрома и носит сезонный характер.

Основное терапевтическое направление лечения ГЭРБ – использование антисекреторной терапии, «золотым стандартом» которой, согласно Генвальскому консенсусу, являются ИПП, которые назначаются в стандартных дозах. Если же к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди которых могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкая комплаентность больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о развитии возможных осложнений заболевания. Если же пациент соблюдает режим и правила назначенной терапии, но эффект недостаточен, установить причину неэффективности позволяет суточный pH-мониторинг. Если он демонстрирует, что ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его.

При лечении ГЭРБ (в первую очередь ЭРБ) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 нед. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию у более чем 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита [12]. Сложнее обстоит ситуация с эндоскопически негативной ГЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ достигает 60–70% и которая у определенной части пациентов не отвечает должным образом на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП. Данное обстоятельство часто связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части пациентов с НЭРБ. Кроме того, ИПП не способны купировать изжогу или регургитацию быстро (механизм данного феномена описан выше).

Средствами скорой помощи при изжоге являются антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты). При этом важно отметить, что их фармакокинетика принципиально отличается. В основе действия антацидов лежат химическая нейтрализация соляной кислоты, участие в адсорбции пепсина и желчных кислот, цитопротективное действие, которое связано с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждения ulcerогенными веществами, улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток. Разнообразие антацидов создает определенные трудности при выборе оптимального антацидного препарата в клинической практике. Наилучшими свойствами обладают катионные, невсасывающиеся антациды местного действия: алюминий- и магнийсодержащие антациды. Важно отметить, что антацидные препараты принимаются через 30–40 мин после еды.

Вместе с тем необходимо помнить о том, что, как и все препараты, невсасывающиеся антациды при длительном применении способны обуславливать ряд нежелательных эффектов. Наиболее частым побочным эффектом алюминийсодержащих антацидов является запор, связанный с угнетением моторики кишечника, реже отмечаются нарушение минерального костного обмена, развитие нефро- и энцефалопатии, недомогание и мышечная слабость, остеопороз и др.

Альгинаты при приеме внутрь быстро реагируют с кислотой в просвете желудка, образуя альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, физически

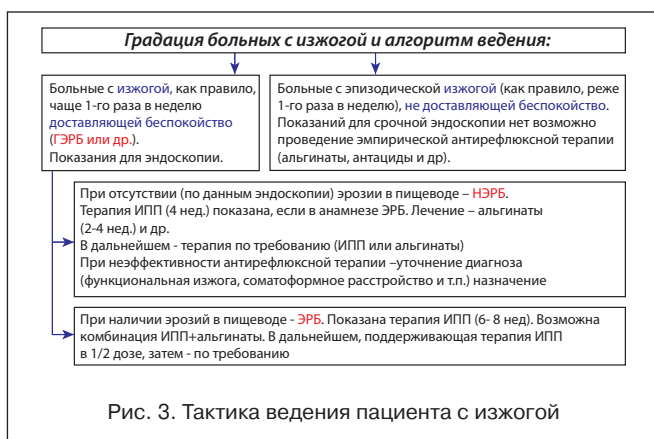
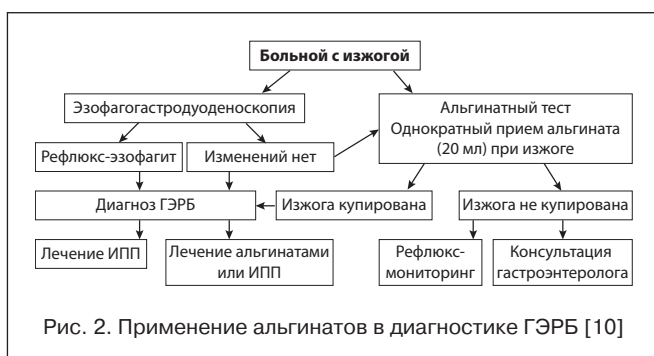
Таблица. 1. Сравнительная характеристика основных эффектов альгинатов, антацидов и антисекреторных препаратов

Лекарственные средства	Стойкое влияние на интра-гастральный pH	Сорбционные свойства	Обволакивающие свойства	Антирефлюксное действие	Гемостатическое действие	Цитопротекторное действие
Антациды, содержащие $Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$	↑	↑	↑	↑	—	↑
Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов	↑↑	—	—	—	—	—
ИПП	↑↑↑	—	—	—	—	—
Альгинаты	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑↑
Примечание ↑↑↑ – очень сильно выражено; ↑↑ – сильно выражено; ↑ – выражено; «—» нет влияния						

препятствующий возникновению ГЭР. По сути, они являются в первую очередь антирефлюксными препаратами (табл. 2) (как известно, к основным патогенетическим аспектам развития ГЭРБ относится не только роль кислотно-пептического фактора, но и двигательная дисфункция пищевода, что проявляется частыми и длительными ГЭР), применение которых приводит к значительному ослаблению диспептических (изжоги, регургитации) и болевых ощущений.

Одновременно альгинатам присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования антрального рефлюкс-гастрита и обеспечивает протекцию щелочного рефлюкса желудочного содержимого в пищевод. Быстрое наступление эффекта и выраженный антирефлюксный эффект позволили отечественным ученым предложить с целью верификации причин изжоги (и в первую очередь ГЭРБ) применение альгинатного теста (использования острой фармакологической пробы с альгинатом в качестве скринингового теста в диагностике ГЭРБ) (рис. 2). Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику этого широко распространенного заболевания. Высокая прогностическая ценность положительного результата альгинатного теста (95,5%) позволяет с большой достоверностью поставить диагноз ГЭРБ без дополнительного обследования, за исключением эндоскопии [13].

В свете вышесказанного можно рассмотреть использование альгинатов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИПП (у больных с эрозивным эзофагитом, при совместном течении ГЭРБ и язвенной болезни, а также хронического панкреатита) для достижения аддитивного эффекта. Особенно важно подчеркнуть, что одновременный прием альгинатов и ИПП не влияет на фармакокинетику последних, а также на формирование и длительность альгинатного барьера.



С учетом вышесказанного тактика ведения пациентов с ГЭРБ и эпизодической изжогой должна базироваться на дифференцированном подходе (рис. 3). Так, у пациентов с эпизодической изжогой (как правило, реже 1 р./нед.), не доставляющей беспокойства, возможно проведение эмпирической антирефлюксной терапии альгинатами. Больным с НЭРБ также показана антирефлюксная терапия, при недостаточной эффективности которой необходима детализация психосоматического компонента данного страдания с последующим назначением препаратов анксиолитического или антидепрессивного действия. При наличии эрозивно-язвенных поражений пищевода терапией первой линии являются ИПП. Для достижения аддитивного эффекта возможно совместное применение ИПП и антирефлюксных препаратов.

В случае ДГЭР могут быть назначены в различных комбинациях ИПП, адсорбенты, антациды, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота, алгиновая кислота. При наличии билиарного рефлюкса целями назначения адсорбентов и антацидов служат не только нейтрализация соляной кислоты, но и адсорбция желчных кислот и лизолецитина, а также повышение устойчивости слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов [5]. Основанием для применения урсодезоксихолевой кислоты является ее цитопротективный эффект.

И в заключение особо хотелось обратить внимание на ведение пациентов с изжогой и/или регургитацией при НПВП-индуцированных поражениях пищевода, поскольку НПВП являются широко применяемыми в клинической практике лекарственными средствами. Подход к терапии НПВП-ассоциированного эзофагита должен учитывать наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода (мужской пол, возраст, язвенные поражения желудка, прием глюкокортикоидов и др.). Алгоритм лечения НПВП-индуцированного поражения пищевода можно представить в виде схемы (рис. 4).

Как видно из данной схемы, в случае эпизодической изжоги и при лечении катарального эзофагита возможно применение только альгинатов. При наличии 2 и более факторов риска развития НПВП-индуцированного эзофагита, а также эндоскопически позитивной формы ГЭРБ необходимо применение ИПП длительно в стандартных или, при необходимости, удвоенных дозах. При этом для достижения аддитивного эффекта возможно (а иногда просто необходимо) использование комбинированной терапии: ИПП и альгинатов.

Таким образом, понимание основных причин и механизмов развития изжоги предопределяет для врача возможность дифференцированного подхода к диагностике и лечению данного страдания.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Новые возможности патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника

К.м.н. **Е.В. Балукова**

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Для цитирования. Балукова Е.В. Новые возможности патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника // РМЖ. 2015. № 21. С. 1253–1257.

Сегодня актуальность функциональных расстройств пищеварительного тракта, в первую очередь синдрома раздраженного кишечника (СРК), не вызывает сомнения. СРК представляет собой широко распространенное функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся абдоминальной болью или дискомфортом, уменьшающимися после дефекации и связанными с изменением частоты и консистенции стула, и является одной из наиболее частых причин обращения к интернистам. Обращаемость по поводу данной патологии составляет от 25 до 50% структуры гастроэнтерологического приема. Кроме того, актуальность СРК в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается отчетливым снижением качества жизни больных, а также прямыми и косвенными экономическими затратами на диагностические мероприятия, направленные на исключение причин органической патологии [1, 2].

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям распространенность СРК в зависимости от региона мира варьирует от 10 до 25% [3]. В метаанализе R. Lovell et al. (2012) было показано, что СРК страдает 11,2% популяции в мире [4]. При этом наибольшая распространенность отмечается в развитых странах, что объясняется характером употребляемой пищи и уровнем регулярных психоэмоциональных нагрузок. Женщины в 1,5–3 раза чаще, чем мужчины, подвержены данной патологии. Следует отметить, что до 50% пациентов с СРК – это лица молодого трудоспособного возраста (младше 35 лет) [5].

Диагностика СРК осуществляется на основании наличия клинических симптомов в соответствии с Римскими критериями III пересмотра. **Боль или дискомфорт в животе:**

- уменьшаются после дефекации;
- связаны с изменением частоты и консистенции стула;

- возникают не менее 3 дней в 1 мес. на протяжении последних 3 мес. при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес.

Клиническая картина СРК варьирует в зависимости от варианта заболевания. **По характеру изменений стула выделяют 4 клинических варианта СРК:**

1. СРК с запором – твердый или комковатый стул более 25% и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул менее 25% из числа опорожнений кишечника.

2. СРК с диареей – кашицеобразный или водянистый стул более 25% и твердый или комковатый стул менее 25% из числа опорожнений кишечника.

3. СРК смешанный – твердый или комковатый стул более 25% и кашицеобразный или водянистый стул менее 25% из числа опорожнений кишечника.

4. Неклассифицированный СРК – недостаточная выраженность отклонений консистенции стула для смешанного варианта.

Несмотря на то, что клиническая картина СРК во многом зависит от варианта заболевания, для любой из форм характерна абдоминальная боль разной интенсивности, усиливающаяся после приема пищи, уменьшающаяся или купирующаяся после акта дефекации или отхождения кишечных газов, а также на фоне употребления спазмолитиков. Нехарактерна боль в ночное время. У женщин боль может усиливаться как в предменструальный, так и в менструальный период.

Нарушение стула представлено в виде диареи или запора и встречается практически у всех лиц с СРК. Диарея обычно возникает после приема пищи, преимущественно в утренние часы. Ночью, а часто и в вечернее время позывы к дефекации отсутствуют. Для большинства больных характерны императивные позывы к дефекации, препятствующие социальной активности пациентов, снижающие качество их жизни и приводящие к тяжелой невротизации.

Симптом неполного опорожнения кишки может встречаться и при диарейном варианте, но чаще – при СРК, ассоциированном с запором. В последнем случае больные отмечают «овечий», лентовидный кал, а также выделение плотных оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразный или в ряде случаев водянистый (пробкообразный) стул.

Важным компонентом клинической картины является метеоризм, усиливающийся к вечеру и уменьшающийся после акта дефекации. Вне зависимости от формы заболевания характерно слезотделение, однако не свойственна примесь крови.

Необходимо отметить, что клинические проявления СРК у конкретных пациентов довольно часто не вписываются полностью в общепризнанные рамки критериев его основных форм. Пациенты с СРК могут предъявлять жалобы на диспепсию, тяжесть в эпигастриальной области после еды, тошноту, изжогу, отрыжку, обусловленные наличием синдрома функционального перекреста, когда наблюдается одновременное формирование функциональных сбоев в разных отделах ЖКТ.

По данным обзора Международной гастроэнтерологической ассоциации, функциональная диспепсия (ФД) отмечается у 42–87% пациентов с СРК, у 49% больных с СРК выявляются нарушения моторики билиарного тракта, что отражает генерализованный характер двигательных нарушений пищеварительного тракта при функциональных заболеваниях [6]. Н. Suzuki и Т. Hibi (2011), проанализировав частоту синдрома перекреста в разных популяциях, обнаружили, что сочетание ФД с СРК выявляют в 11–27% случаев, при этом перекрест

ФД и СРК ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями. У больных с СРК в сочетании с билиарной дисфункцией более выражен абдоминальный болевой синдром, выше частота и выраженность вегетативной дисфункции, уровень тревожности, а также биохимические показатели, характеризующие холестаза; более значимо снижено качество жизни [7, 8].

Данные популяционного исследования, проведенного в Мексике, продемонстрировали, что наиболее часто встречающимися функциональными заболеваниями были СРК (16%), функциональное вздутие (11%), неспецифические функциональные кишечные расстройства (11%), функциональные запоры (7%), неисследованная изжога (20%) [9]. Накоплены данные и о синдроме перекреста СРК с эрозивной и неэрозивной рефлюксной болезнями. Отмечено, что СРК более распространен у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (соответственно 41 и 23,9%) [10, 11].

Все перечисленные заболевания объединяет общий патогенез, который включает в себя нарушения висцеральной чувствительности, регулирования вегетативной нервной системы и чувствительности к гастроинтестинальным гормонам.

Следует отметить, что клиническая картина СРК также представлена симптомами неврологических и вегетативных расстройств, такими как головная боль, ком в горле, ощущение внутреннего напряжения и беспокойства, нарушение ночного сна и дневная сонливость, ощущение неполного вдоха и учащенное сердцебиение, боли в поясничной области, мышцах, суставах, различные виды дизурии, дисменорея, диспареуния (появление боли при половом акте) у женщин и импотенция у мужчин.

Ведущим звеном в генезе клинических проявлений СРК является снижение порога болевой чувствительности в ответ на растяжение стенки кишки, т. е. феномен гипералгезии, имеющий большое диагностическое значение. В изменении болевой чувствительности участвуют такие факторы, как снижение ингибирующего влияния эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов и др.) на восприятие входящих болевых стимулов в ЦНС, отсутствие обезболивающего эффекта опиатов и изменение продукции и метаболизма серотонина, определяющего чувствительность нейрорецепторов автономной нервной системы, и восприятие боли в ЦНС. Кроме того, нарушение моторики и секреции развивается на фоне повышенной чувствительности к воздействию гастроинтестинальных гормонов (вазоактивный интестинальный пептид, холецистокинин, мотилин) и нейромедиаторов, а также гиперпродукции в кишечнике биологически активных нейротропных веществ [7]. Следует подчеркнуть, что гиперсенситивность характерна для всех функциональных заболеваний ЖКТ, но при СРК встречается в 90% случаев.

Характерно, что при СРК наблюдается диффузный характер нарушения восприятия боли на всем протяжении кишечника. Условием формирования висцеральной гиперчувствительности является воздействие «сенситизирующих факторов» – это компоненты пищи: растительная клетчатка, избыточное количество жира, углеводы, не поддающиеся ферментативному гидролизу (бобовые, кукуруза, ксилит, сорбит, лактулоза и др.), а также невсосавшиеся деконъюгированные желчные и жирные кислоты, моно- и дисахариды.

Важную роль играют продукты жизнедеятельности кишечных бактерий (органические кислоты, бактериальные токсины и др.). Постинфекционный СРК (ПИ-СРК) развивается у 4–32% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита как ответ на неспецифические инфекции, вызванные различными

кишечными возбудителями, такими как, например, *Campylobacter*, *Salmonella*, диарейные штаммы *Escherichia coli*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidium*, *Legionella* [12–14]. После перенесенного лямблиоза ПИ-СРК развивается в 46% случаев, в контрольной группе – в 14% [15]. Воспаление слизистой оболочки кишки при острой кишечной инфекции изменяет висцеральную сенсорику и часто предшествует появлению симптомов у пациентов с ПИ-СРК. Даже легкий бессимптомный острый колит может вызывать длительную висцеральную гипералгезию при наличии дополнительных стимулов [16].

Таким образом, отличительными особенностями СРК являются многообразие, красочность и необычность жалоб гастроэнтерологических и негастроэнтерологических, а также наличие психоневрологических расстройств. При этом жалобы больных реальны, а не придуманы, обусловлены жизненными ситуациями, нарушением питания и психогенными факторами. Характерны улучшение симптоматики в вечернее время и практически отсутствие жалоб ночью. Отсутствует эффект от «стандартной» терапии, при этом зачастую ремиссия наступает спонтанно. Объективное состояние больных с СРК обычно не соответствует тяжести предъявляемых жалоб, но оно соотносится с их личностными особенностями и психопатологическими расстройствами невротического, аффективного и невротоподобного регистров.

В связи с этим больных с СРК принято подразделять на 2 группы: «не-пациенты» и «пациенты» с СРК в зависимости от выраженности симптомов, характера развития заболевания, особенностей личности, вегетативного и психического статуса, а также по обращаемости к врачам и поведению [17].

К «не-пациентам» (70–75% больных) относятся лица, которые либо никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК, либо, обратившись и пройдя обследование, получив рекомендации по лечению, более к врачам не обращаются. Они хорошо приспосабливаются к своему заболеванию, быстро учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни, они ведут себя как практически здоровые люди.

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

Если ранее СРК рассматривался как диагноз исключения, то сегодня, по мнению ряда исследователей, он должен ставиться с помощью определенного дифференциального ряда: на основании соответствия симптомов пациента Римским критериям, отсутствия симптомов тревоги, а также данных семейного анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования [18].

Дифференциальная диагностика заболевания проводится с такими заболеваниями, как:

- целиакия (глютеновая энтеропатия);
- лактазная и дисахаридазная недостаточность;
- внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы;

Иберогаст®

**Уникальный¹ растительный
нормокинетик с клинически доказанной
эффективностью (класс 1A²) для
многоцелевой терапии синдрома
раздражённого кишечника³**

Благодаря направленному действию
на гладкую мускулатуру
ЖКТ Иберогаст:

-  **Расслабляет и/или тонизирует
участки кишечника
с нарушенной моторикой**
-  **Уменьшает основные симптомы
СРК - спастические боли,
чередование запоров и диареи⁴**
-  **Начинает действовать
уже через 15 минут⁵**



1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты.

По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 5 мая 2014 г.

2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGSV 2005 – Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12: 2005

3. Klein-Galczinsky C, Sassini I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаст в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракт) 1999, 125: (стр. 25)

4. Holtmann G, Adam B, Vinson B. – Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета 2004, N. 154, 21-22

5. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника Bettina R. Vinson, Gerald Holtmann. Vinson 2013 Гастроэнтерология 144, Стр. 682 MO 1881

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ®

Торговое название Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название.** Лекарственная форма. Капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противоспазмолитическим действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. В эксперименте *in vitro* ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) - (из-за недостаточности клинических данных).

Способ применения и дозы. Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

Информация для медицинских и фармацевтических работников



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

- эндокринные расстройства (гипертиреоз, гормон-продуцирующие опухоли ЖКТ);
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит);
- лимфоцитарный или коллагеновый колит (микроскопические колиты);
- радиационный (постлучевой) колит;
- колит, ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
- ишемическая болезнь органов пищеварения;
- рак толстой кишки;
- острая инфекционная диарея, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит;
- лямблиоз;
- синдром избыточного бактериального роста;
- дивертикулит;
- гинекологические заболевания (эндометриоз, воспалительные заболевания, опухоли яичника).

В редких случаях СРК-подобные симптомы, в первую очередь диарея, могут развиваться на фоне болезни Уиппла, амиллоидоза с поражением кишечника, вирусных поражений толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) [19].

С целью исключения других патологий, которые могут имитировать клиническую картину СРК, необходимыми исследованиями становятся: клинический и биохимический анализ крови, исследование уровня гормонов щитовидной железы, анализ кала на скрытую кровь, бактерии кишечной группы (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* и др.), токсины А и В, *Clostridium difficile*, исследование суточной потери жира, определение уровня кальпротектина в кале, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией двенадцатиперстной кишки, колоноскопия с биопсией [19].

В терапии пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ используют широкий спектр как немедикаментозных методов, так и фармакологических средств. Однако достичь пролонгированного клинического эффекта у таких больных – сложная задача при любом ва-

рианте течения заболевания. Общепринятой практикой ведения пациентов с СРК является использование средств, направленных на нейтрализацию основного кишечного симптома: антидиарейных препаратов, спазмолитиков, прокинетиков, пробиотиков, слабительных и психотропных средств. Между тем многие пациенты остаются резистентными к лечению даже при назначении нескольких препаратов одновременно [20].

К настоящему времени получены фармакологические доказательства того, что рецепторы 5-HT₃ и 5-HT₄ чувствительных нейронов подслизистого слоя, так же как и мускариновые М-рецепторы гладкомышечных клеток, представляют собой многообещающие мишени для лечения функциональных заболеваний ЖКТ [21, 22]. Связывание серотонина с 5-HT₃ способствует расслаблению, а с 5-HT₄ – сокращению мышечного волокна. Однако недавно разработанные препараты, такие как антагонист 5-HT₃-рецепторов алосетрон и агонисты 5-HT₄-рецепторов цизаприд и тегасерод были отозваны с рынка из-за серьезных побочных явлений (и вызывали развитие ишемического колита и нарушения сердечного ритма [23, 24]). Применение тегасерода достоверно приводило к увеличению частоты стула и, в целом, к уменьшению выраженности клинических проявлений заболевания, однако и этот препарат, хотя и в меньшей степени, обладает потенциальными побочными кардиоваскулярными эффектами [25]. Последующие исследования привели к появлению препарата пруклоприд, характеризующегося достаточно высокой эффективностью и значительно меньшей частотой побочных эффектов в виде болей в области сердца и диареи [26].

Определенную роль в регуляции моторной функции органов ЖКТ играют эндогенные опиаты. При связывании их с μ - и δ -опиатными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с κ -рецепторами – замедление моторики. Кроме того, блокаторы опиоидных рецепторов рассматриваются как новый класс в лечении ФД [27, 28].

Таблица 1. Состав и фармакологические свойства компонентов препарата Иберогаст®

Название растения	Используемая часть растения	Основные химические компоненты	Фармакологические свойства
Иберийка горькая	Все части	Флавоноиды и гликозиды горчичного масла (глюкозинолат)	Прокинетические, повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ
Дягиль	Корень	Эфирные масла, кумарин, дубильные вещества и флавоноиды	Успокаивающее, стимулирующее пищеварение, спазмолитическое
Ромашка	Цветки	Эфирные масла (азулен), ароматические карбоновые кислоты, кумарин и флавоноиды	Противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое, ранозаживляющее, противоаллергическое
Тмин	Плоды	Эфирные масла, кумарин, флавоногликозиды и флавоноиды	Бактерицидное, спазмолитическое, улучшает переносимость пищи, вызывающей газообразование (капуста, бобы)
Расторопша	Плоды	Флавонолигнаны (салимарин, силибинин), неолигнан и флавоноиды	Цитопротекторное действие в желудке, гепатопротективное
Мелисса	Листья	Эфирные масла, дубильные вещества губоцветных, трипеновые кислоты, горечи и флавоноиды	Успокаивающее и ветрогонное, спазмолитическое
Мята перечная	Листья	Эфирные масла и дубильные вещества губоцветных	Ветрогонное, спазмолитическое, стимуляция выработки желчи, противовоспалительное и антимикробное действие в желудке
Чистотел	Трава	Алкалоиды и растительные кислоты	Спазмолитическое действие на желчные пути и ЖКТ, содействует моторной функции желудка
Солодка	Корни	Глициризиновая кислота, флавоноиды, фитостеролы и кумарин	Спазмолитическое действие, ускоряет заживление язвы желудка

Следует отметить, что использование большого количества лекарственных препаратов приводит к низкой приверженности терапии, что, в свою очередь, снижает ее эффективность. В этой связи многочисленные данные свидетельствуют о целесообразности применения в лечении функциональных расстройств комбинированных растительных препаратов, содержащих активные ингредиенты с множественным действием. Одним из таких препаратов является **Иберогаст®** (Германия), который успешно используется около 50 лет.

Иберогаст® – торговая марка препарата STW5 – фиксированной комбинации экстрактов иберийки горькой (*Iberis amara*), дягиля лекарственного (*Angelica archangelica*), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*), тмина обыкновенного (*Carum carvi*), расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis*), мяты перечной (*Mentha piperita*), чистотела майского (*Chelidonium majus*), солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*). Фармакологические свойства препарата Иберогаст® обусловлены особенностями действий лекарственных растений, входящих в его состав (табл. 1).

Подобное сочетание различных фармакологически активных компонентов обеспечивает комплексное многоцелевое действие и позволяет эффективно купировать проявления различных функциональных заболеваний органов пищеварения.

Иберогаст® имеет серьезную доказательную базу для использования в качестве препарата патогенетической терапии СРК. В ряде клинических испытаний STW5 продемонстрировал эффективность в устранении симптомов ФД и СРК за счет влияния на моторную, секреторную функции ЖКТ и коррекции висцеральной гиперчувствительности [29].

Важным механизмом устранения диспептических и кишечных симптомов является изменение активности чувствительных нервных окончаний кишечной стенки к механическому растяжению, серотонину и брадикинину. Такие компоненты препарата, как мята и тмин способны связываться с рецепторами TPRV3 и TPRM8, отвечающими за восприятие боли в органах ЖКТ, устраняя таким образом явления висцеральной гиперчувствительности [30]. Совокупность этих эффектов на моторику кишки позволяет характеризовать Иберогаст® как препарат, нормализующий тонус кишечной стенки, оказывая избирательный спазмолитический и прокинети́ческий эффект без влияния на участки ЖКТ с нормальной сократительной активностью.

Иберогаст® обладает доказанным противовоспалительным эффектом, заключающимся в снижении экспрессии фактора некроза опухоли- α , стимуляции интерлейкина-10, антиоксидантной активности, которая, в свою очередь, может потенцировать противовоспалительные эффекты [31].

Дополнение стандартной терапии СРК фитопрепаратом Иберогаст® способствует более быстрому купированию клинических проявлений заболевания – нивелированию абдоминального болевого и диспепсического синдромов, нормализации опорожнения кишечника. Важно отметить, что назначение препарата Иберогаст® сопровождается улучшением качества жизни больных СРК, редукцией тревожно-депрессивной симптоматики. При этом эффект достигается в достаточно быстрые сроки – уже с 3-го дня терапии [32].

Таким образом, препарат Иберогаст® обладает широким спектром действия, отвечающим современной концепции многоцелевой терапии, и является целесообразным для лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств, в первую очередь ФД и СРК. Кли-

ническая эффективность, хорошая переносимость и безопасность препарата подтверждены в многочисленных исследованиях, проведенных в соответствии с критериями доказательной медицины. Эти результаты позволяют рекомендовать Иберогаст® в качестве препарата первого выбора при лечении функциональных заболеваний ЖКТ и отдельных симптомов.

Литература

1. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. 2014. № 18. С. 7–14.
2. Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2014. Vol. 40 (9). P. 1023–34.
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // Clin Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 71–80.
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 10 (7). P. 712–721.
5. Husain N., Chaudhry I.B., Jafri F. et al. A population-based study of irritable bowel syndrome in a non-Western population // Neurogastroenterol Motil. 2008. Vol. 20 (9). P. 1022–1029.
6. Kazutoshi H., Takayuki M., Hiroto M. Analysis of the Gastrointestinal Symptoms of Uninvestigated Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gut and Liver. 2009. Vol. 3 (3). P. 192–196.
7. Осипенко М.Ф., Бут–Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 5. С. 21–26.
8. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 8 (5). P. 401–409.
9. Lopez-Colombo A., Morgan D., Dravo-Gonzalez D. et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study // Gastroenterol. Res. Pract. 2012. P. 6061–6074.
10. Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y. et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome // Intern. Med. 2011. № 50. P. 2443–2447.
11. Yarandi S.S., Nasser-Moghaddam S., Mostajabi S. et al. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms // World J. Gastroenterol. 2010. № 16. P. 1232–1238.
12. Spiller R.C., Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome // Curr Opin Gastroenterol. 2006. Vol. 22. P. 13–17.
13. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // Gut. 2004. Vol. 53. P. 1096–1101.
14. Triantafyllidis J.K., Peros G. Post-infectious irritable bowel syndrome // Annals of Gastroenterology. 2007. Vol. 20 (4). P. 243–245.
15. Douglas K. Rex. Add Parasites to the Causes of Postinfectious Irritable Bowel Syndrome // Gut. 2012. Vol. 61. P. 214.
16. Adam B., Liebrechts T., Gschossmann J.M. et al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model // Pain. 2006. Vol. 123. P. 179–186.
17. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Шептак Н.Н. Синдром раздраженного кишечника – коморбидное соматопсихическое заболевание // Лечащий врач. 2014. № 8. С. 28–32.
18. Spiegel B.M., Farid M., Esrailian E., Talley J., Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts // Am J Gastroenterol. 2010. Apr. Vol. 105 (4). P. 848–858.
19. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // РЖТК. 2014. № 2. С. 92–101.
20. Brierly S.M., Kelber O. Use of natural products in gastrointestinal therapies // Current Opinion in Pharmacology. 2011. Vol. 11. P. 604–611.
21. Berman S.M., Chang L., Suyenobu B., Derbyshire S.W., Stains J., Fitzgerald L., Mandelkern M., Hamm L., Vogt B., Naliboff B.D., Mayer E.A. Conditions specific deactivation of brain regions by 5-HT₃ receptor antagonist Alosetron // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. P. 969–977.
22. Prins N.H., Van Haselen J.F., Lefebvre R.A., Briejer M.R., Akkermans L.M., Schuurkes J.A. Pharmacological characterization of 5-HT₄ receptors mediating relaxation of canine isolated rectum circular smooth muscle // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol. 127. P. 1431–1437.
23. Callahan M.J. Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds // J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 35 (Suppl.). P. 58–67.
24. Kamm M.A. The complexity of drug development for irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. P. 343–351.
25. Evans B.W., Clark W.K., Moore D.J., Whorwell P.J. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation // Cochrane Database Syst Rev. 2007. Oct 17 (4): CD003960.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения

ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

К.м.н. О.И. Костюкевич

Для цитирования. Костюкевич О.И. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения // РМЖ. 2015. № 21. С. 1258–1262.

Взгляд гастроэнтеролога

История изучения бактериофагов – «вирусов, пожирающих бактерии» – началась почти столетие назад. Однако с появлением антибиотиков бактериофаги были незаслуженно забыты на Западе. На фоне возникновения угрозы инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, и скудных перспектив новых антибиотиков фаги в настоящее время рассматриваются в качестве альтернативных методов лечения.

Предпосылки к применению бактериофагов

На сегодняшний день бактериальные инфекции представляют собой крайне актуальную проблему здравоохранения. И причинами этого являются не только возрастающая антибиотикорезистентность, но и крайне негативные последствия для здоровья нерациональной антибиотикотерапии.

Антибиотикорезистентность

За последние годы практически не появилось новых антибактериальных препаратов (АБП), в то время как устойчивость к «старым» АБП неуклонно растет и во многих случаях уже достигла критической отметки.

ВОЗ обращает внимание на то, что многие открытия в области медикаментозного лечения, сделанные в XX в., могут потерять свою значимость из-за устойчивости к АБП. В результате этого большинство инфекционных болезней могут просто выйти из-под контроля [1]. Наибольшую опасность представляют госпитальные инфекции, ныне обозначаемые как инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), распространенность которых уже достигает 5–10% от числа пациентов в стационарах, а смертность занимает десятую строку в ряду причин смертности населения [2]. Вместе с тем лечение данных заболеваний крайне затруднено из-за высокой частоты антибиотикорезистентности (50–99%).

Сложности лечения хронических инфекций традиционными АБП

«Хронические инфекции... очень сложно, если вообще возможно, лечить с помощью антибиотиков» [3].

Одной из значимых причин низкой эффективности терапии хронических инфекций является образование ими биопленок, которые препятствуют проникновению антибиотиков. В этой связи возлагаются большие надежды именно на бактериофаги, которые работают в данной ситуации по принципу «тройного коня»: поражая одну бактериальную клетку, проникают вместе с ней под биопленку, и после гибели

клетки-носителя в колонию выходит большое количество вновь синтезированных фагов, поражая остальные бактерии [3].

Кроме того, бактериофаги стимулируют активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета [4, 5], что усиливает их эффективность в терапии хронических инфекций.

Побочные эффекты антибиотикотерапии

Кроме того, клиницисты в своей практике все чаще сталкиваются с неудовлетворительной переносимостью АБП. Так, частота антибиотико-ассоциированной диареи за последние годы существенно возросла и составляет от 2 до 30% в зависимости от применяемого антибиотика [6]. Все больше пациентов отказываются от приема АБП в связи с развитием побочных эффектов или вследствие боязни (порой вполне обоснованной) кишечных дисбиозов. И все чаще, к сожалению, мы сталкиваемся с нарушением принципов рациональной антибиотикотерапии со стороны самих врачей, что, безусловно, усугубляет ситуацию и с резистентностью к АБП, и с безопасностью антибиотикотерапии.

В этой связи ключевыми задачами являются разработка и внедрение в клиническую практику дополнительных средств борьбы с инфекционными заболеваниями, в качестве которых, несомненно, можно рассматривать бактериофаги.

Бактериофаг (бактерии + греч. phagos – пожирающий; синоним: фаг, бактериальный вирус) – вирус, избирательно поражающий бактерии. Бактериофаги широко распространены в природе, каждый грамм почвы, каждый кубический сантиметр воды и воздуха, продукты питания, растения и животные содержат миллионы фаговых частиц (от 10 до 100 млн). Это древнейшие обитатели планеты, являющиеся естественными ограничителями распространения бактерий.

История создания и применения бактериофагов

История открытия бактериофагов ведет свое начало с 1896 г., когда британский химик Э. Ханкин, изучая антибактериальное действие вод индийских рек Ганга и Джамны, впервые описал некие агенты, легко проходящие через непроницаемые для бактерий мембранные фильтры и вызывающие гибель микробов.

В 1917 г. сотрудник института Пастера в Париже Ф. Д'Эрелль предложил название «бактериофаги» – пожиратели бактерий, он же в дальнейшем определил,

что они представляют собой бактериальные вирусы, способные вызывать специфический лизис бактерий [7].

В 1921 г. Д. Мэйсин и Р. Брайонг впервые описали успешный способ лечения стафилококковых инфекций кожи с помощью стафилококкового фага. До середины XX в. на Западе бактериофаги широко изучались и эффективно использовались в качестве лечебного средства против ряда заболеваний, включая дизентерию, тиф, паратиф, холеру и гнойно-септические инфекции.

Однако с момента открытия А. Флемингом в 1928 г. пенициллина началась новая эра борьбы с инфекционными заболеваниями – эра антибиотиков. И бактериофаги, на тот период оказавшиеся менее эффективными, были преданы забвению в западном мире. В СССР же разработки и исследования препаратов бактериофагов не прекращались и активно поддерживались на самом высоком уровне. В 1930-е гг. был создан Институт исследования бактериофагов в Тбилиси, который в 1951 г. вошел в состав группы институтов вакцин и сывороток.

В литературе указывается, что в СССР в 1930–1940 гг. фаготерапия активно использовалась для лечения широкого спектра бактериальных инфекций в области дерматологии (Беридзе, 1938), офтальмологии (Родигина, 1938), урологии (Цулукидзе, 1938), стоматологии (Ручко и Третьяк, 1936), педиатрии (Александрова, 1935; Лурье, 1938), отоларингологии (Ермолиева, 1939) и хирургии (Цулукидзе, 1940, 1941). Эти статьи были опубликованы на русском языке и не были доступны западным ученым. Тем не менее прошлый опыт указывает на высокую эффективность фаготерапии и профилактики.

С гордостью можно признать, что Россия всегда занимала лидирующие позиции в области производства и применения лечебно-профилактических бактериофагов. Производство не прекращалось и в эпоху «всемирного охлаждения» к фаготерапии и активно развивалось

даже в период Великой Отечественной войны. Так, в НПО «Микроген» бактериофаги производятся с 1940-х гг. В России и на территории некоторых бывших советских республик терапия бактериофагами активно применяется и по сей день.

Пенициллин оказался первым лекарством, на примере которого было замечено возникновение устойчивости бактерий к антибиотикам, возрастающей теперь в геометрической прогрессии. Скептицизм на Западе по отношению к фаготерапии сменился повышенным интересом к ней, началась новая волна исследований [8]. Помимо России, имеющей самый богатый опыт применения бактериофагов, изучением возможностей фаготерапии активно занялись исследователи и в других странах [9–12].

Клиническое применение препаратов бактериофагов в настоящее время

Фаготерапия с позиций доказательной медицины

За последние 10 лет количество публикаций в ведущих мировых медицинских изданиях, затрагивающих вопросы лечебного и профилактического применения бактериофагов, возросло в несколько раз и превысило уже 3000 (в базе данных PubMed). Количество опубликованных в последнее время работ свидетельствует о возрождении интереса к фаготерапии. Недавно завершившиеся клинические исследования предоставляют убедительные доказательства в отношении безопасности и эффективности фаготерапии у животных и человека [13–15]. Двойная терапия с использованием фагов и антибиотиков приводила к значимо лучшим результатам, чем монотерапия антибиотиками [16]. Показано, что бактериофаги могут быть более эффективными, чем традиционные антибиотики для разрушения бактериальных биопленок [17].

Таблица 1. Лечебно-профилактические бактериофаги

№ п/п	Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности
1	Бактериофаг дизентерийный	<i>Shigella sonnae</i> ; <i>Sh. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 серотипы
2	Бактериофаг сальмонеллезный ABCDE	<i>Salmonella</i> серогруппы A (<i>S. paratyphi</i> A); серогруппы B (<i>S. paratyphi</i> B, <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i>); серогруппы C (<i>S. choleraesuis</i> , <i>S. newport</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infants</i>); серогруппы D (<i>S. enteritidis</i> , <i>S. dublin</i> , <i>S. pullorum</i>); серогруппы E (<i>S. newlands</i> , <i>S. anatum</i>)
3	Бактериофаг брюшнотифозный	<i>Salmonellae typhi</i>
4	Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков
5	Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>
6	Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>
7	Бактериофаг коли	Энтеропатогенная <i>E. coli</i>
8	Бактериофаг синегнойный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
10	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i>
11	Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>mirabilis</i>
12	Пиобактериофаг поливалентный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>E. coli</i>
13	Пиобактериофаг комплексный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>E. coli</i>
14	Интести-бактериофаг	<i>Sh. sonnae</i> ; <i>Sh. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6, <i>Salmonella</i> ABCDE, энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>

Бактериофаги сегодня называют «светлой надеждой в эпоху антибиотикорезистентности». По инициативе ведущей организации по контролю за продуктами и лекарствами США – Food and Drug Administration (FDA) с 2007 г. ведутся активные клинические испытания препаратов бактериофагов [18, 19]. В последние годы FDA одобрила использование фаговых препаратов в качестве пищевых добавок (например, Listex, EcoShield) [20]. Европейские регулирующие органы в настоящее время рассматривают фаги как биологические агенты, требующие проведения дополнительных рандомизированных исследований. Имеющиеся на сегодня данные хотя и обнадеживают, но считаются недостаточными для создания международных клинических рекомендаций по фаготерапии.

Механизм действия бактериофагов

Антибактериальный эффект бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют уже другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления.

Достоинства фаготерапии

Таким образом, на основании накопленных данных можно сформулировать следующие предпосылки к широкому применению препаратов бактериофагов в лечебных и профилактических целях:

1. Эффективность в терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, в т. ч. ИСМП.
2. Возможность применения при аллергических реакциях на АБП.
3. Низкая токсичность, позволяющая считать их самыми безопасными препаратами, что определяет возможность их широкого применения у детей, беременных и кормящих женщин.
4. Высокая специфичность (отсутствие влияния на нормальную микрофлору человека) дает существенное преимущество в лечении любых инфекционных заболеваний у пациентов с различными нарушениями кишечной микрофлоры (в т. ч. с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и другими дисбиозами), распространенность которых в последние годы значительно возросла.
5. Высокая эффективность в терапии хронических инфекций, особенно ассоциированных с образованием бактериальных биопленок.
6. Возможность применения в виде различных форм: местных аппликаций, жидких и таблетированных; парентеральных.

Ограничения фаготерапии

В то же время бактериофаги в настоящее время в реальной практике применяются намного реже, чем можно было бы ожидать, учитывая большой объем позитивной информации.

Можно выделить следующие причины, ограничивающие применение бактериофагов:

1. Прежде всего это отсутствие нормативно-правовых документов и недостаточная информированность специалистов [21].
2. Есть еще некоторые патогенные для человека бактерии (согласно утвержденному перечню биологических агентов [22]), для которых до сих пор не найдены литические фаги, в т. ч. представители 3-го уровня биобезопасности, такие как *Rickettsia*, *Ehrlichia* и *Coxiella*

(возбудители эрлихиоза, эпидемического сыпного тифа, лихорадки Скалистых гор).

3. Выработка антифаговых антител. Проблема иммунного взаимодействия организма человека и фагов пока находится на стадии изучения. Наименьшее количество антител к бактериофагам вырабатывается у новорожденных и грудных детей, что определяет наибольшую эффективность фаготерапии именно в этой группе.

4. Довольно редко, но все же встречаются побочные эффекты употребления фагов, которые обычно связаны с массивным распадом бактериальных клеток с выделением эндотоксина. Справедливости ради надо отметить, что подобные эффекты гораздо более значимы при антибиотикотерапии. Нивелировать данные нежелательные явления в большинстве случаев можно при помощи энтеросорбентов.

Принципы рациональной фаготерапии

Необходимо отметить, что применение бактериофагов, как и любых АБП, должно основываться на рациональных принципах.

1. Предварительное определение чувствительности бактерий к препарату и литической активности бактериофагов в лаборатории.

Все бактериофаги можно разделить на *умеренные* и *вирулентные* (или литические).

А. Умеренные бактериофаги включают свой генетический материал в хромосомы бактерий и размножаются синхронно с клеткой хозяина, долгое время не вызывая лизиса. Умеренные бактериофаги играют существенную роль в эволюции бактерий, способствуя приобретению возбудителями дополнительных факторов вирулентности и антибиотикорезистентности. В настоящее время доказано, что множество факторов вирулентности у патогенных бактерий закодировано именно с помощью профаговых генов.

Б. Вирулентные фаги всегда приводят к разрушению бактерий (литический эффект) и высвобождению зрелых фаговых частиц, поражающих новые бактериальные клетки.

В связи с этим бактериофаги, применяемые для лечения инфекционных заболеваний, должны быть исключительно вирулентными, т. е. приводить к гибели бактерий. Литическая активность назначаемых для лечения препаратов бактериофагов обязательно должна быть предварительно проверена в лаборатории.

2. Выбор системы доставки играет ключевую роль в успешной фаготерапии.

Последние достижения в области фаготерапии показывают, что местная (адресная) доставка была более успешной для локализованной инфекции, в то время как для системных инфекций рекомендован парентеральный путь введения [23]. При использовании пероральных форм препаратов необходимо учитывать чувствительность фагов к действию соляной кислоты желудка и в этом случае отдавать предпочтение доставке в кислотоустойчивой оболочке.

Препараты бактериофагов и их применение в клинической практике

Сегодня существует обширный перечень фаговых препаратов, применяемых в лечении широкого спектра бактериальных инфекций. На территории РФ единственными препаратами, зарегистрированными как лекарственные средства, являются бактериофаги НПО «Микроген». Основные препараты и спектр их антимикробного действия представлены в таблице 1 [24].

Применение бактериофагов при заболеваниях ЖКТ

Лечение бактериофагами инфекций ЖКТ обладает существенным преимуществом по сравнению с антибиотиками в отношении влияния на нормальную кишечную микрофлору. Показана эффективность фаготерапии в отношении таких возбудителей инфекций ЖКТ, как энтеропатогенные *E. coli* [25], *S. sonnae*, *flexneri*, *Salmonella E*, *P. vulgaris*, *mirabilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* и др.

В практике гастроэнтеролога можно выделить 2 основные группы пациентов, которым может быть показана терапия бактериофагами:

1) с острыми бактериальными инфекциями (острый гастроэнтерит, гастроэнтероколит);

2) с различными нарушениями нормальной кишечной микрофлоры (СИБР в тонкой кишке, дисбиоз толстой кишки), встречающимися в той или иной степени у большинства пациентов с заболеваниями ЖКТ.

Фаготерапия острых бактериальных диарей

Лечение острых бактериальных диарей представляет порой значительные сложности из-за низкой эффективности АБП и развития побочных эффектов. Показано, что вследствие влияния антибиотиков на нормальную кишечную микрофлору угнетается механизм природной колонизационной резистентности. Кроме того, известен прямой механизм иммуносупрессивного действия антибиотиков. Все это может привести к длительной персистенции возбудителя острой кишечной инфекции (ОКИ) на фоне антибиотикотерапии [26, 27]. Так, по данным некоторых исследований, у пациентов, получавших АБП в острую фазу сальмонеллеза, достоверно чаще впоследствии встречалось бактериовыделение сальмонелл в сравнении с лицами, получавшими только патогенетическую терапию [28].

Показания к использованию бактериофагов при ОКИ на сегодняшний день можно сформулировать следующим образом:

- в качестве монотерапии – при легких формах ОКИ;
- в сочетании с антибактериальной терапией или последовательно – при среднетяжелых и тяжелых формах ОКИ;
- при бактериовыделении (у реконвалесцентных или транзиторных бактерионосителей);
- в комплексе терапии энтероколитов условно-патогенной и стафилококковой этиологии;
- для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника [29].

Обязательным условием фаготерапии является посев кала с определением фаговой чувствительности. В случае неverifiedированного возбудителя предпочтение следует отдавать комплексным препаратам бактериофагов (интести-бактериофаг), обладающим широким спектром действия в отношении возбудителей основных кишечных инфекций.

Фаготерапия при СИБР

Одним из перспективных, но пока малоизученных направлений является коррекция нарушений нормальной кишечной микрофлоры препаратами бактериофагов.

Как известно, СИБР четко ассоциирован с применением АБП. В то же время при наличии признаков избыточного роста бактерий в кишке единственно рекомендуемой тактикой сегодня является назначение антибиотиков или кишечных антисептиков. Это, безусловно, вызывает недоумение и пациентов, и порой

БАКТЕРИОФАГИ

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИЕМУ АНТИБИОТИКОВ

- Антибиотикорезистентность
- Аллергия
- Беременность
- Новорожденные

ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



Гнойно-воспалительные заболевания



Генерализованные септические заболевания



Энтеральные инфекции



МИКРОХИГЕН

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России

127473, г. Москва, 2-й Волконский переулок, д. 10.

Тел.: 8 495 790 77 73. | www.microgen.ru | www.bacteriophage.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001999. Лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013.

самих врачей. Получается, мы «лечим осложнения антибиотикотерапии антибиотиками»... И в этом случае фаготерапия может иметь значительные преимущества, прицельно действуя на «вышедшие из-под контроля» условно-патогенные микроорганизмы. Обязательным условием перед началом терапии является посев кала с определением чувствительности к фаговым препаратам. Преимущество следует отдавать комплексным препаратам, воздействующим на патогенную и условно-патогенную кишечную микрофлору (интести-бактериофаг).

Перспективы применения бактериофагов

Мы стоим на пороге "Эпохи Возрождения" бактериофаготерапии, которая открывает новые перспективы в лечении антибиотикорезистентной микрофлоры, а также имеет хороший профиль безопасности. В России уже сегодня фаготерапия с успехом применяется при широком спектре заболеваний, и, безусловно, оправдывает себя при различных нарушениях кишечной микрофлоры. Прицельное действие препаратов позволяет сохранить тонкую грань баланса нормофлоры, что крайне важно для наших пациентов.

Литература

- Информационный бюллетень № 194. Март 2012 г. Всемирная организация здравоохранения: [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru>.
- Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 6.11.2011) // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: [Электронный ресурс].
- Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections // *APMIS Suppl.* 2013. Vol. 121. P. 1–51. doi: 10.1111/apm.12099.
- Бактериофаги – антибактериальные препараты будущего: сб. статей. М., 2009. 66 с.
- Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M. et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection // *Advances in Medical Sciences.* 2006. Vol. 51. P. 242–244.
- Пилиев Д.В., Ачкасов С.И., Корнева Т.К., Сушков О.И. Антибиотико-ассоциированная диарея: современное состояние проблемы // *РЖГТК.* 2014. Т. 24. № 5. С. 54–62.
- Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и клинические перспективы // *Клиническая практика.* 2010. № 4. С. 48–54.
- Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches // *Adv Virus Res.* 2012. Vol. 83. P. 3–40. doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
- Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и соавт. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговыми травмами // *Антибиотики и химиотерапия.* 2001. № 1. С. 10–14.
- Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 1987. Vol. 35. No 5. P. 553–561.
- Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных патологий хирургического и терапевтического профиля. Методические рекомендации. М.: НМЦ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 1998. 45 с.
- Захарова Ю.А., Падруль М.М., Николаева А.М. и соавт. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии. Методические рекомендации. Пермь, 2007.
- Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G.Jr. Bacteriophage therapy // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2001. Vol. 45. No. 3. P. 649–659.
- Sillankorva S.M., Oliveira H., Azeredo J. Bacteriophages and their role in food safety // *Int. J. Microbiol.* 2012. 863945. doi: 10.1155/2012/863945.
- Housby J.N., Mann N.H. Phage therapy // *Drug Discov. Today.* 2009. Vol. 14. P. 536–540. doi: 10.1016/j.drudis.2009.03.006.
- Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus bacteria – novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens // *J Antimicrob Chemother.* 2014 Sep. Vol. 69 (9). P. 2326–36. doi: 10.1093/jac/dku173. Epub 2014 May 28.
- Stephen T. Abedon Ecology of Anti-Biofilm Agents I // *Antibiotics versus Bacteriophages Pharmaceuticals (Basel).* 2015 Sep. Vol. 8 (3). P. 525–558.
- Wright C.H. Hawkins et al. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy // *Clinical Otolaryngology.* 2009. Vol. 34. Issue 4. P. 349–357.
- U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm154675.htm>.
- FDA (2006). Federal Register 47729 - Approval of Listeria-specific Bacteriophage Preparation on Ready-to-Eat (RTE) Meat and Poultry Products. Rockville, MD. Available online at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E6-13621.pdf>.
- Oliveira H., Sillankorva S., Merabishvili M. et al. Unexploited opportunities for phage therapy // *Front Pharmacol.* 2015. Vol. 6. P. 180.
- Health Safety Executive. The Advisory Committee on Dangerous Pathogens. The Approved List of Biological Agents. London, 2013. Available online at: <http://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf>.
- Ryan E.M., Gorman S.P., Donnelly R.F., Gilmore B.F. Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy // *J. Pharm. Pharmacol.* 2011. Vol. 63. P. 1253–1264. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01324.
- Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лобастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития. ФГУП «НПО "Микроген"» Минздравсоцразвития России, Москва // *Сибирский медицинский журнал.* 2011. Т. 26. № 2. Вып. 2. С. 33–37.
- Callaway T.R., Edrington T.S., Brabban A.D., Anderson R.C., Rossman M.L., Engler M.J. et al. Bacteriophage isolated from feedlot cattle can reduce *Escherichia coli* O157:H7 populations in ruminant gastrointestinal tracts // *Foodborne Pathog. Dis.* 2008. Vol. 5. P. 183–191. doi: 10.1089/fpd.2007.0057.
- Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Сепсис. СПб: Эскулап, 2003.
- Захаренко С.М. Терапия кишечных инфекций в России: рациональная или эмпирическая? // *Журнал инфектологии.* 2011. № 3 (2). С. 81–96.
- Милотина Л.Н., Гурьева О.В., Голубев А.О. и др. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллез у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2011. № 1. С. 43–48.
- Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Consilium medicum. Педиатрия.* 2014. № 2. С. 24–29.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

К.м.н. **Е.А. Яблокова**, профессор **А.В. Горелов**

Для цитирования. Яблокова Е.А., Горелов А.В. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии // РМЖ. 2015. № 21. С. 1263–1267.

Введение

Функциональные нарушения (ФН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – одна из самых распространенных проблем в детской гастроэнтерологии. По данным различных авторов, ФН ЖКТ встречаются у 55–75% детей первых месяцев жизни [1]. По мере взросления ребенка частота функциональных расстройств нарастает, формы их становятся более разнообразными. У многих детей с возрастом наблюдается эволюция симптомов ФН, к примеру: срыгивания у детей до 1 года, циклическая рвота у детей 3–8 лет и абдоминальные боли, диспепсия у детей старше 8 лет [2]. Этому способствуют анатомо-физиологические возрастные особенности развития ЖКТ у детей, нарушения режима и техники вскармливания у младенцев, режима и характера питания – у старших детей, а также нарастающие физические и психоэмоциональные нагрузки, частая сочетанная патология ЦНС. Особенности детского возраста являются неспецифичность жалоб, которые может предъявить маленький пациент, невозможность локализации боли у детей младшего возраста. Многочисленные жалобы ребенка вызывают значительную тревогу у родителей. На их простые вопросы «Что не так с моим ребенком? Почему такое происходит? Как долго это будет продолжаться? Можно ли это вылечить?» должен ответить педиатр.

Терминология и классификация

Согласно Римским критериям III пересмотра (РК III, 2006) [3] (табл. 1), гастроинтестинальные ФН у детей и

подростков включают разнообразную комбинацию хронических или рецидивирующих симптомов без структурных или биохимических нарушений.

Задача педиатра на первичном приеме при сборе анамнеза болезни и осмотре ребенка обратить внимание на возможные «симптомы тревоги» («красные флаги») (табл. 2) для исключения органической патологии ЖКТ [4–5]. Такие изменения требуют углубленного, нередко инвазивного обследования.

Преимущественный симптом ФН позволяет установить диагноз и определить подходы к терапии. РК III являются важным диагностическим инструментом в ежедневной работе педиатра.

Наиболее часто среди детей и подростков выявляются следующие ФН ЖКТ: абдоминальная боль (25–40% случаев), функциональная диспепсия (ФД) (до 27% случаев), синдром раздраженного кишечника (СРК) (до 45% детей) и функциональный запор (ФЗ) (до 25% случаев). Остальные расстройства (рвота и аэрофагия, абдоминальная мигрень, детская функциональная абдоминальная боль, недержание стула) наблюдаются значительно реже [2, 3, 5, 14, 21].

Н2. Функциональные расстройства ЖКТ, связанные с абдоминальной болью

Абдоминальная боль – самая частая, пугающая, но неспецифичная из жалоб у детей при ФН ЖКТ. Она заставляет пациентов и их родителей обращаться за врачебной помощью. 10–15% детей и подростков, не имеющих каких-либо органических заболеваний, предъ-

Таблица 1. Гастроинтестинальные ФН. РК III [3]

Н. ФН у детей и подростков
Н1. Рвота и аэрофагия
Н1а. Руминационный синдром подростков
Н1б. Синдром циклической рвоты
Н1с. Аэрофагия
Н2. ФН ЖКТ, ассоциированные с абдоминальной болью
Н2а. ФД
Н2б. СРК
Н2с. Абдоминальная мигрень
Н2д. Детская функциональная абдоминальная боль
Н2д1. Синдром детской функциональной абдоминальной боли
Н3. Запор и недержание кала
Н3а. ФЗ
Н3б. Недержание кала без его задержки

Таблица 2. Симптомы тревоги («красные флаги») у детей и подростков с нециклическими гастроинтестинальными ФН, связанными с абдоминальной болью [3–5]

Упорные боли в правом верхнем или нижнем квадранте живота	Боли в животе, пробуждающие ребенка
Дисфагия	Артрит
Упорная рвота	Перианальные изменения
Гематоктезия, гематомезис	Прогрессирующая потеря в весе
Ночная диарея	Отставание в линейном росте
Семейный анамнез отягощен по: ВЗК, целиакии, язвенной болезни	Отставание в половом развитии
–	Необъяснимая лихорадка

являют жалобы на боли в животе [6], т. е. имеют ФН. С другой стороны, боли в животе у ребенка в 90% случаев являются функциональными.

Диагностические РК III [3] позволяют установить преимущественную форму ФН.

Н2а. Функциональная диспепсия (табл. 3)

Диспепсия беспокоит от 3,5 до 27% детей и подростков в различных странах [2, 5]. Разграничение диспепсии на варианты – язвенноподобный и дискинетический – у младших детей не оправданно вследствие неспецифичности жалоб, невозможности разграничить чувства боли и дискомфорта в животе [3].

Обязательная необходимость эндоскопического обследования при постановке такого диагноза ставится под сомнение. Частота изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, объясняющих диспепсические жалобы, у детей значительно меньше, чем у взрослых [7]. При «симптомах тревоги» (табл. 2) проведение эзофагогастродуоденоскопии, подтверждение ассоциации с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) обязательно, особенно при наличии дисфагии и сохранении или рецидиве упорной симптоматики на фоне антисекреторной терапии [8]. Диспепсия может длительно сохраняться после перенесенных кишечных и респираторных вирусных инфекций [9]. Поэтому наличие умеренных воспалительных изменений в биоптатах слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при морфологическом исследовании не противоречит диагнозу ФН [9]. У детей с ФД наблюдаются: расстройства миоэлектрической активности желудка, замедленная эвакуация пищи из желудка, изменение антродуоденальной моторики, снижение ответа стенки желудка на нагрузку объемом пищи [10–12].

Принципы и подходы к терапии ФД у детей: отказ от применения нестероидных противовоспалительных препаратов, диета с исключением/ограничением провоцирующих продуктов (таких как кофеин, специи, жирная пища). При преимущественно болевом синдроме применяются антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), прокинетики – при дискомфорте в верхней половине живота [3]. При подтверждении *H. pylori*-этиологии функциональных расстройств показана эрадикационная терапия [13].

Н2б. Синдром раздраженного кишечника (табл. 4)

Согласно данным западных исследователей, СРК встречается у 22–45% детей 4–18 лет [14].

Подтверждают диагноз СРК сочетание дискомфорта или боли в животе с изменениями стула: частоты (4 и более раз в день или 2 и менее раз в неделю), формы (от «овечьего»/твердого стула до неоформленного/водянистого), нарушение пассажа стула (натуживание, внезапные позывы к дефекации или ощущение неполного опорожнения прямой кишки), пассаж слизи, метеоризм [3].

Таблица 3. Н2а. ФД у детей и подростков, РК III [3]

Должны присутствовать все следующие симптомы минимум 1 р./нед. в течение 2 мес.
Постоянная или приступообразная боль, или дискомфорт в верхних отделах живота (надпупочная область)
Нет облегчения после дефекации или ассоциации боли с изменением частоты и характера стула (не СРК)
Нет признаков воспалительных, метаболических изменений, анатомических нарушений, неопластических процессов, объясняющих данные симптомы

Основным патогенетическим компонентом СРК является висцеральная гиперчувствительность [15], возникающая из-за ряда патологических процессов: инфекций, воспаления, травмы кишечника, аллергии, нарушающих моторику кишечника [16]. Также имеют значение генетическая предрасположенность, стрессовые ситуации, наличие схожих нарушений у родителей. Часто симптомам СРК сопутствуют тревожность, депрессия и спектр различных соматических жалоб.

В зависимости от ведущего клинического синдрома выделяют 3 варианта течения СРК: с преобладанием боли и метеоризма, с запорами, с диареей. Хотя нередко комбинации и чередование основных симптомов СРК.

Внимательное изучение анамнеза заболевания, возможных триггерных факторов возникновения СРК у пациента, отсутствие «симптомов тревоги», нормальные данные физикального обследования, неизменные ростовые кривые ребенка позволяют избежать инвазивных процедур в большинстве случаев [17].

Принципы и подходы к терапии разнообразны: беседа с родителями и самим пациентом (снижение тревожности, объяснение причин и механизмов развития данных нарушений), психологическая коррекция, диетотерапия, фармакотерапия (в зависимости от варианта течения СРК – спазмолитики, слабительные или антидиарейные, седативные препараты, пре- и пробиотики), лечебная физкультура и физиотерапия, в т. ч. иглорефлексотерапия.

Лечение

Лечение СРК начинается с изменения стиля жизни, выработки определенного стереотипного поведения в отношении туалета: регулярное посещение туалета и ведение дневника стула, поощрение продуктивного посещения туалета.

Диетотерапия при преобладающих запорах обогащена пищевыми волокнами, включает достаточный объем жидкости, продукты, стимулирующие моторику толстой кишки (фрукты и овощи, молочнокислые продукты). При преобладании диареи включаются продукты с закрепляющим действием. При преобладании метеоризма исключают газообразующие продукты.

Фармакотерапия СРК зависит от варианта его течения [18–20, 30], общим является обязательное подключение седативных средств, адаптогенов, которые может назначить педиатр или невролог. Предпочтительны в педиатрии растительные седативные средства с доказанной эффективностью на основе мяты перечной, мяты лимонной, валерианы. Полезен их дополнительный спазмолитический эффект. Также дополнительный терапевтический эффект при любом варианте СРК дает присоединение к терапии ферментов (при запорах – желчесодержащих), пре- и пробиотиков.

Таблица 4. Н2б. СРК у детей и подростков, РК III [3]

Должны присутствовать все следующие симптомы минимум 1 раз в нед. в течение 2 мес.
Дискомфорт или боль в животе в сочетании с 2-мя и более из следующих симптомов как минимум в 25% случаев: – облегчение после дефекации – начало сопровождается изменениями частоты стула – начало сопровождается изменениями формы стула
Нет признаков воспалительных, метаболических изменений, анатомических нарушений, неопластических процессов, объясняющих данные симптомы

Бускопан

глюцидин бутилбромид

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ¹

При преимущественно болевом синдроме применяются спазмолитики различных групп и средства, уменьшающие метеоризм (симетикон).

При запорах показаны слабительные, увеличивающие объем каловых масс (лактолоза, макрогол и др.), короткие курсы стимулирующих слабительных, спазмолитики. При диарее применяются антидиарейные средства (лоперамид), сорбенты, спазмолитики. Интересно применение комплексного препарата, содержащего релиз-активные антитела к гистамину, фактору некроза опухоли- α , белку S-100, применяемого при различных вариантах СРК [20]. Терапия направлена не только на купирование основных симптомов СРК, но и на нормализацию моторных нарушений кишки, снижение висцеральной гиперчувствительности, коррекцию механизмов восприятия болей.

НЗ. Функциональный запор (табл. 5)

Каждый четвертый ребенок страдает запорами [21], более чем у 1/3 детей с этой проблемой заболевание принимает хроническое течение. Истинная частота запоров неизвестна, т. к. не все родители понимают серьезность проблемы и не обращаются за медицинской помощью, занимаясь самолечением. Кроме того, имеется множество возрастных и индивидуальных детских особенностей строения и развития толстой кишки, что обуславливает значительную вариабельность частоты стула у ребенка.

Запор (от лат. *constipatio*) (по W.G. Thompson, 1999 [22]) – нарушение функции кишечника, выражающееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой, затруднением акта дефекации, чувством неполного опорожнения кишечника, отхождением малого количества кала повышенной плотности (табл. 6).

Запоры принято подразделять на первичные (функциональные, идиопатические) либо вторичные, связанные с множеством патогенетических механизмов. Вторичные запоры чаще связаны с органическими и неврологическими причинами и очень редко – с эндокринными [23]. Хронические запоры вследствие органических причин, как правило, развиваются постепенно, утяжеляются с ростом ребенка и отражают декомпенсацию функции кишки. Большая часть детей (до 95%) страдают ФЗ [24].

При сборе анамнеза болезни и осмотре следует обратить внимание на возможные «симптомы тревоги» [25, 26], подозрительные в отношении врожденной органической патологии толстой кишки, аномалии развития спинного мозга и метаболических расстройств: возникновение запора с рождения, позднее (более 48 ч) отхождение мекония; отставание в развитии ребенка; выраженный метеоризм и рвота; нарушения раннего моторного развития.

Оценка комплекса данных анамнеза и специализированного физикального обследования ребенка с запором, включающего осмотр перианальной области, ягодиц, спины, оценку мышечного тонуса, силы и рефлексов в нижних конечностях, в некоторых случаях – пальцевое ректальное исследование, позволяет решить вопрос о необходимости дальнейших диагностических мероприятий. Если запор носит функциональный характер, назначается стартовая терапия. В большинстве случаев не требуется дальнейших инструментальных исследований. Обнаружение «симптомов тревоги» является показанием к дообследованию ребенка [26].

Для успешного лечения запора необходим индивидуальный подход к каждому ребенку. Нужно учитывать все возможные факторы: возраст ребенка, этиологию и длительность запора, наличие сочетанной патологии, эффективность ранее проведенного лечения. Комплексное лечение запоров включает изменение образа жизни, коррекцию питания, медикаментозные и немедикаментозные методы лечения (лечебная физкультура, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение, методика биологической обратной связи).

Для ребенка старшего возраста крайне важна «информационная поддержка»: в беседе с ребенком и родителями обсуждаются вопросы о частоте и качестве стула, запорах, на руки даются материал о содержании диеты, лечебной физкультуре, памятка о приеме лекарств, информация о наблюдении для участкового педиатра. В рационе ребенка старше 1 года, страдающего запором, должна быть пища с высоким содержанием пищевых волокон (отруби, овощи, фрукты), лакто- и ацидофильными бактериями.

Для профилактики запоров у детей старшего возраста необходимым условием является постоянная физическая нагрузка. Лечебная физкультура должна быть направлена на повышение давления в брюшной полости, стимуляцию кишечной моторики, укрепление мышц тазового дна. Необходимы соблюдение режима дня, профилактика острых инфекционных заболеваний.



- №1 в мире²**
- БЫСТРОЕ³** устранение болей и спазмов в области живота
- БЕЗОПАСНОЕ⁴** лечение различных болей в животе, связанных со спазмом
- ДЛИТЕЛЬНЫЙ⁶** спазмолитический эффект: 3–6 часов
- ТЕРАПИЯ КУРСОМ И ПО ТРЕБОВАНИЮ⁷**
- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ⁸:** ЖКТ (нижние и верхние отделы), желчевыводящие пути, мочеполовая система

¹ Булузова Л. Н. Фарматека, 2014, № 14. ² Внутренние данные «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ». ³ Brian E. Lacy et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2013, № 48, P. 926–935 (Брайан Е. Лэйси с соавт. // Скандинавский журнал Гастроэнтерологии, 2013, № 48, С. 926–935). ⁴ ИМП (инструкция по медицинскому применению). ⁵ Tytgat G. N. Drugs, 2007, № 67 (9), P. 1343–1357 (Титгат Дж. Н. // Лекарства, 2007, № 67 (9), С. 1343–1357). ⁶ Осипенко М. Ф. с соавт. // Гастроэнтерология, 2013, № 1, Приложение consensus medicum. ⁷ Кучерявый Ю. А. с соавт. // Фарматека, 2013, № 14. ⁸ Leslie A. Samuels, Clinical Medicine // Therapeutics, 2009, № 1, P. 647–655 (Лесли А. Самуэль, Клиническая медицина // Терапия, 2009, № 1, С. 647–655).

Краткая информация по медицинскому применению препарата БУСКОПАН®

МНН: глюцидин бутилбромид. Регистрационный номер: П N014393/01. Лекарственная форма (дозировка): таблетки, покрытые оболочкой (10 мг). Показания к применению: почечная колика, желчная колика, спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистит, кишечная колика, пилороспазм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорея. Противопоказания: гиперчувствительность к глюцидину бутилбромиду или любому другому компоненту препарата. Миастения гравис, миастения, Дети до 6 лет. Беременность, период лактации. Таблетка Бускопана содержит 41,2 мг сахарозы. Максимально рекомендованная суточная доза (10 таблеток) содержит 411,8 мг сахарозы. Пациенты с редкими наследственными нарушениями (непереносимость фруктозы), такими как мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтазы, не должны принимать препарат. Способ применения и дозы: внутрь. Если врачом не назначено иначе, рекомендуется следующий режим дозирования: взрослые и дети старше 6 лет: по 1–2 таблетки 3–5 раз в день, запивая водой. Препарат не должен применяться ежедневно более 3 дней без консультации врача. Срок годности: 5 лет. Отпуск из аптек: без рецепта врача. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

buscopan.medportal.ru

На правах рекламы. Таблетки, покрытые оболочкой, Рег. номер П N014393/01 Для специалистов системы здравоохранения



Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм» 125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3 Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20

Согласно данным большинства исследователей, даже стартовая терапия запоров не должна ограничиваться рекомендациями относительно режима и диеты (достаточный прием жидкости и пищевых волокон) [26]. Имеющиеся в арсенале педиатра слабительные средства разделяются на группы по механизму действия (табл. 7) [23].

Лекарственная терапия запоров для детей до 1 года: в качестве смягчителей показаны лактулоза, сорбит, кукурузный сироп, изредка стимулирующие слабительные, не показаны минеральные масла. **Дети старше 1 года:** возможна диетическая коррекция (фрукты, овощи, зерна), из лекарственных средств применяются минеральные масла, магния сульфат, лактулоза, сорбитол, короткие курсы стимулирующих слабительных (возможно использование пикосульфата натрия (Гуттулак®) у детей младше 4-х лет в дозировке 1 капля на 2 кг массы тела), длительный прием полиэтиленгликоля (макрогол) в низких дозах у детей с упорным запором [3, 23–28].

Дополнительное назначение препаратов определяется преимущественным механизмом развития запора и спектром сочетанной патологии, применяются спазмолитики, прокинетики, желчегонные препараты, ферменты с желчными кислотами, пре- и пробиотики.

Правильное формирование туалетных навыков, метод биологической обратной связи высокоэффективны при аноректальной дисфункции [27, 28].

Гладкомышечный спазм часто является патогенетически последним звеном и основной причиной многих ФН ЖКТ у детей, прежде всего синдрома абдоминальной боли, СРК, большинства случаев ФЗ.

В арсенале педиатра имеется большой спектр **спазмолитических препаратов**, список их постоянно пополняется [29].

Регуляция активности гладкомышечных клеток осуществляется центральной и вегетативной нервными системами, а также воздействием на опиоидные и серотониновые рецепторы с помощью нейропептидов. Спазмолитические препараты можно разделить на 2 группы: нейротропные и миотропные.

Нейротропные препараты влияют на проведение импульса в вегетативной нервной системе путем действия на холино- и адренорецепторы. Наиболее известны и активно применяются в педиатрии препарат тримебутин, действующий на энкефалиновые рецепторы нервных сплетений Мейсснера и Ауэрбаха, обладающий прокинетиическим и спазмолитическим действием. Показания к применению анксиолитиков и антидепрессантов, также обладающих нейротропным спазмолитическим действием, в педиатрии ограничены.

В практической педиатрии наиболее широко применяются миоспазмолитики. Возбуждение М-холинорецеп-

торов вызывает открытие натриевых каналов, поступление ионов натрия в клетку приводит к деполяризации мембраны, открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и поступлению ионов кальция в клетку. Далее следует каскад биохимических реакций, приводящий к образованию актин-миозинового комплекса, сокращению миоцита. Расслабление миоцита происходит за счет накопления в клетке циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата.

В настоящее время известно несколько групп миотропных спазмолитиков, отличающихся по механизму действия.

Дротаверин и папаверин давно используются в педиатрии и доказали свою эффективность. Препараты ингибируют фосфодиэстеразу 4-го типа, что ведет к накоплению цАМФ и расслаблению миоцита. Однако системность их действия на гладкомышечные органы, наличие постспазмовой гипотонии ограничивают курсовое применение, препараты чаще применяются по требованию.

Необходимость селективного действия спазмолитиков привела к созданию новых препаратов.

Мебеверин – миотропный спазмолитик, блокирующий натриевые каналы. Эффективность препарата выше, чем у традиционных спазмолитиков, он хорошо переносится, действует длительно (до 12 ч), включен в схемы лечения заболеваний кишечника, билиарных путей, поджелудочной железы, но имеет возрастные ограничения – применяется только с 18 лет.

Сочетанное действие пинаверия бромидом связано с блокадой кальциевых каналов, подавлением спазма, вызванного холецистокинином и субстанцией Р, умеренным М-холинотропным эффектом. Препарат широко используется в гастроэнтерологии при многих ФН ЖКТ у взрослых больных. Опыт применения его в педиатрии ограничен, препарат не рекомендован до 18 лет.

К спазмолитикам первой ступени применяется ряд требований: высокий уровень безопасности, высокая спазмолитическая активность, длительный спазмолитический эффект, большой международный опыт применения, доступность (невысокая стоимость), возможность самолечения (безрецептурный отпуск), наличие пероральных форм.

Гиосцина бутилбромид (**Бускопан®**, «Берингер Ингельхайм Фарма», Германия) как медицинский препарат известен с 1950-х гг., впервые получен и применен в Германии и неоднократно доказал свою эффективность и

Таблица 5. НЗ. ФЗ у детей и подростков, РК III [3]

Должны присутствовать не менее 2 из следующих симптомов минимум 1 р./нед. в течение 2 мес. для ребенка старше 4-х лет
Две и менее дефекаций в туалете в неделю
Минимум один эпизод недержания кала в неделю
«Удерживающая» поза ребенка, задержка стула большого объема
Ощущение болезненной перистальтики толстой кишки
Наличие большого количества фекалий в прямой кишке
Эпизод стула большого диаметра, который может засорить туалет

Таблица 6. Американские диетические рекомендации по потреблению жидкости [25, 26] (Институт медицины (2005), относительные нормы потребления воды, калия, натрия хлоридов и сульфатов)

Возраст	Общий суточный объем жидкости (включая жидкую пищу) (мл)	Вода в напитках (мл/сут)
0–6 мес.	700 – с учетом грудного молока	–
7–12 мес.	800 – с учетом молока и прикорма	600
1–3 года	1300	900
4–8 лет	1700	1200
Мальчики 9–13 лет	2400	1800
Девочки 9–13 лет	2100	1600
Мальчики 14–18 лет	3300	2600
Девочки 14–18 лет	2300	1800

безопасность во многих странах при различных заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом [30]. Гиосцина бутибромид – М-холиноблокатор на натуральной основе (получен из листа растения *Datura stramonium*) и является уникальным спазмолитиком направленного действия, тропным к гладкомышечным клеткам стенок внутренних органов: ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей [31]. Бускопан® обладает также антисекреторным эффектом, снижая секрецию пищеварительных желез. Быстрый клинический эффект (через 15 мин) объясняется прямым М-холиноблокирующим действием. Действие холинолитических препаратов тем сильнее, чем выше начальный тонус блуждающего нерва, что важно при вегетативной дисфункции, являющейся фоном ФН ЖКТ.

Гиосцина бутилбромид является четвертичным аммониевым производным и не проникает через гематоэнцефалический барьер [31], поэтому не оказывает антихолинэргического влияния на ЦНС, что важно для более свободного и безопасного применения препарата Бускопан® в педиатрии. Большим преимуществом данного лекарственного средства является избирательность его спазмолитического действия – только в месте возникновения спазмов. Сохранение перистальтической активности ЖКТ при ФН способствует нормализации моторной функции толстой кишки.

Бускопан® имеет широкий спектр показаний к применению: различные спастические состояния – желчные, кишечные и почечные колики, спастическая дискинезия желчевыводящих путей, пилороспазм, комплексная терапия обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистита. Однозначным преимуществом для применения в педиатрии является наличие различных форм препарата: Бускопан® выпускается в виде таблеток, покрытых сахарной оболочкой, и ректальных суппозиториях по 10 мг; назначается детям старше 6 лет по 1–2 таблетке (10 мг) 3 р./сут или по 1 суппозиторию (10 мг) 3 р./сут *per rectum* [31].

Множество исследований [33–36] показало безопасность и эффективность применения препарата Бускопан® в педиатрии для купирования абдоминального болевого синдрома, различных диспепсических расстройств, симптомов СРК, улучшения качества жизни таких пациентов. Интересно применение различных форм препарата в комплексной терапии хронических ФЗ у детей в зависимости от преимущественного меха-

низма их возникновения [36]. Подчеркивается дополнительное преимущество ректальной формы препарата (прямое спазмолитическое на сфинктеры прямой кишки и местнораздражающее действие) при дисфункции анального сфинктера.

Таким образом, ФН ЖКТ – распространенная проблема среди детей различного возраста. Проявления ФН ЖКТ разнообразны, имеются определенная динамика и эволюция симптомов с возрастом. ФН любой локализации свойственны рецидивирующее течение, повышенная тревожность пациента, сочетанные нарушения со стороны других систем органов, что значительно снижает качество жизни ребенка.

Учитывая необходимость уменьшения инвазивности процедур в детском возрасте диагностика функциональных состояний ЖКТ педиатром возможна на основе РК III, но следует осуществлять обязательный динамический контроль «симптомов тревоги».

Патогенетическая терапия ФН ЖКТ может быть только комплексной с обязательной коррекцией сопутствующих нейрогенных расстройств, сочетанным применением медикаментозной и различных методов немедикаментозной терапии.

Гиосцина бутилбромид (Бускопан®) является высокоэффективным безопасным спазмолитиком для купирования спастических состояний при различных ФН ЖКТ у детей, особенно при ФН с диспепсией, абдоминальной болью, СРК, ФЗ. Наличие оральных и ректальных форм препарата удобно в педиатрии, в т. ч. при запорах с аноректальной дисфункцией.

Литература

1. Iacono G., Merolla R., D'Amico D., Bonci E., Cavataio F., Di Prima L., Scalici C., Indinimeo L., Averna M. R., Carroccio A. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // *Dig Liver Dis.* 2005 Jun. Vol. 37 (6). P. 432–438.
 2. Печуров Д.В., Горелов А.В. Синдром диспепсии у детей, дифференциальный диагноз, дифференцированный подход к лечению // *PMJ.* 2012. № 17.
 3. Rasquin A., Di Lorenzo C., Fobbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A., Walker L.S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 1519–1526.
 4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 5. Di Lorenzo C., Colletti R.B., Lehmann H.P., Boyle J.T., Gerson W.T., Hyams J.S. et al. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2005. Vol. 40. P. 245–248.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 7. Классификация слабительных средств [23]

Класс*	Пример	Механизм действия
Пищевые волокна	Отруби, семена подорожника, льна	Способствуют увеличению объема кишечного содержимого
Соли (солевые слабительные)	Глауберова соль, карловарская соль, гидроксид/цитрат/сульфат магния	Осмотическое связывание воды
Растворимые макромолекулы	Полиэтиленгликоль	Осмотическое связывание воды
Сахара	Лактулоза, сорбитол, глицерол	Осмотическое связывание воды, свойства пребиотика для лактулозы
Стимулирующие средства	Натрия пикосульфат, бисакодил, антрахиноны (листья сенны, кора крушины, корень ревеня, алоэ, плоды жостера), жирные кислоты (касторовое масло)	Стимуляция моторики толстой кишки, задержка воды
Мягчительные средства	Вазелиновое масло, синтетические дисахариды	Размягчение твердых каловых масс, облегчение их продвижения по кишечнику
	Комбинированный ректальный препарат	Увеличение количества воды за счет пептизации и разжижения способствует размягчению каловых масс
Примечание: * – представители каждого из классов слабительных доказали свою эффективность в ходе рандомизированных контролируемых исследований		

Синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с синдромом избыточного бактериального роста: особенности диагностики и лечения

Профессор **Е.Ю. Плотникова**, к.м.н. **Ю.В. Захарова**,
к.м.н. **Е.Н. Баранова**, профессор **Т.Ю. Грачева**

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

Для цитирования. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Баранова Е.Н., Грачева Т.Ю. Синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с синдромом избыточного бактериального роста: особенности диагностики и лечения // PMЖ. 2015. № 21. С. 1268–1271.

Введение

Симптомы синдрома раздраженной кишки (СРК) перекликаются с симптомами синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), поэтому рядом авторов была выдвинута гипотеза, что при СРК у многих пациентов существует коморбидность с СИБР [1–5]. Эта теория подтверждается последними исследованиями, которые обнаружили, что СИБР, диагностируемый при помощи дыхательного водородного теста (ДВТ) с лактулозой или глюкозой, более распространен у пациентов с СРК, чем у пациентов с другой соматической патологией, не имеющих симптомов СРК.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека в норме проживают от 300 до 500 различных видов бактерий. Микробный пейзаж значительно различается в проксимальных и дистальных отделах тонкой кишки. Если в верхних отделах тонкой кишки обитают примерно 102 колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл), то ближе к толстой кишке их уже насчитывается 109 КОЕ/мл. В проксимальных отделах тонкой кишки грамположительные аэробные виды бактерий являются наиболее распространенными, в то время как грамотрицательные анаэробные бактерии чаще локализуются в дистальных отделах. У здоровых людей нормальная микрофлора кишечника поддерживается такими основными физиологическими механизмами, как уровень pH соляной кислоты в желудке, активность секреторной функции поджелудочной железы и холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность ЖКТ. Нарушение любого из этих защитных механизмов может привести к развитию СИБР в тонкой кишке.

Если допустить, что наличие СИБР может объяснить развитие симптомов СРК, то возникает вопрос: является ли СИБР одним из ведущих патогенетических аспектов развития СРК или это набор симптомов, часто встречающихся у больных с СРК [3, 8]?

СРК чрезвычайно распространен в популяции и встречается с частотой от 5 до 20% [8] в зависимости от критериев, используемых для дефиниции этого диагноза. Изученные патогенетические механизмы СРК определяют наличие выраженного болевого абдоминального синдрома [9], минимальные признаки воспаления [10], ненормальную моторику ЖКТ [11] и изменения в составе микрофлоры кишки [12]. Несмотря на рекомендации национальных и международных руководств, которые рекомендуют ставить диагноз СРК у пациентов на

основании диагностических критериев, важным условием диагностики остается принцип: без необходимости не прибегать к инвазивным исследованиям. Однако нельзя игнорировать тот факт, что существует ряд других распространенных органических желудочно-кишечных заболеваний, в т. ч. целиакия [13], мальабсорбция при повышении холереза [14] и экзокринная панкреатическая недостаточность [15], клиника которых соответствует клинике СРК. Вздутие живота является одним из ведущих симптомов у больных СРК [16]. Ряд исследователей описывают увеличение количества выдыхаемого водорода после приема субстратов, вызывающих кишечное брожение, у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми исследуемыми [17]. Этот симптом объясняется тем, что больные, у которых выявляются диагностические признаки СРК, возможно, имеют избыточный тонкокишечный бактериальный рост, обусловленный колонизацией проксимальных отделов тонкого кишечника бактериями, вызывающими процессы брожения.

ДВТ с применением углеводов (глюкозы, лактулозы, фруктозы, лактозы и др.) проводится с 1970-х гг. В одном из исследований J.M. Rhodes, P. Middleton, D.P. Jewell изучали дыхательный водородный тест с лактулозой (ЛВДТ) в качестве диагностического теста для выявления СИБР, а для сравнения использовали C14-glycocholate дыхательный тест. Результат ЛВДТ был положительным у 8 из 9 больных, у этих же пациентов был положительным результат C14-glycocholate теста. Однако еще у 6 пациентов при положительном C14-glycocholate тесте ЛВДТ был отрицательным. Последующее бактериологическое исследование дуоденального сока на избыточный бактериальный рост у этих пациентов также показало отрицательный результат. Отрицательные результаты ЛВДТ были получены у 12 пациентов, ни у одного из которых впоследствии не было выявлено избыточного бактериального роста. ЛВДТ был определен простым и перспективным диагностическим тестом для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В отличие от C14-glycocholate теста ЛВДТ имеет преимущество, т. к. дает возможность выявлять избыточный бактериальный рост в различных отделах тонкой кишки [20].

Неинвазивная методика для определения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки с использованием ДВТ была исследована еще несколькими

группами исследователей. Но, к сожалению, результаты таких исследований неоднозначны, при этом некоторые исследователи сообщают, что положительный результат ДВТ чаще встречается у людей с СРК чаще, чем у здоровых [21], а другие сообщают, что не существует значимых различий в использовании ДВТ при СРК [22]. В систематических обзорах и метаанализах, опубликованных недавно, этот вопрос рассматривался подробно [23–26]. В одном из обзоров, опубликованном в конце 2009 г., сообщается, что положительный результат при диагностике с помощью ДВТ с использованием лактулозы, глюкозы или сахарозы, как правило, встречается чаще у пациентов с СРК, но значимость различий этого наблюдения варьирует в зависимости от гетерогенности между исследованиями. Авторы другого исследования [27] сообщили, что вероятность положительного результата ДВТ у лиц с подозрением на СРК более чем в 4 раза выше, чем у здоровых.

На сегодняшний день только в одном исследовании использовали эту технику [28] и выявили статистически значимое различие в распространенности СИБР в случаях с подозрением на СРК по сравнению с контролем. Утверждение «следует ли рассматривать бактериологический посев аспирата тощей кишки как «золотой стандарт» во всех случаях СИБР» тоже является спорным. Известно, что получение аспирата для бактериологического исследования из дистальных отделов тонкой кишки является весьма сложной задачей. Существуют виды бактерий, которые пока не могут культивироваться с использованием обычных методов посевов культуры. Наконец, группа исследователей предположила, что объяснением увеличения числа положительных результатов ДВТ у пациентов с СРК может быть частое и длительное применение ингибиторов протонной помпы [29], которые назначаются эмпирически врачами многим пациентам с желудочно-кишечными симптомами. К сожалению, некоторые из этих исследований, включая и метаанализы, сообщают о распространенности применения этих препаратов, но не уточняют, является ли этот фактор значимым для развития СИБР. Таким образом, есть некоторые основания полагать, что бактериальная контаминация тонкой кишки, диагностированная при помощи ДВТ у взрослых с симптомами, которые отвечают диагностическим критериям СРК, весьма информативна [30].

Таким образом, в первоначальных исследованиях выявлялась высокая степень распространенности СИБР у лиц с СРК, при этом последующие изыскания продемонстрировали гораздо более низкую степень распространенности этого синдрома, как правило, в зависимости от используемых диагностических тестов [2, 31]. Нарушение моторики тонкой кишки было предложено в качестве одного из ведущих предикторов формирования СРК. Краткий курс антибактериальной терапии может привести к улучшению симптомов, хотя продолжительность этого эффекта остается неопределенной [18].

За последние несколько лет был достигнут определенный прогресс в изучении СРК. Исследования показали выраженные нарушения моторики кишечника [32], периферические [33] и центральные [34] сенсорные дисфункции, а также выраженную патологическую реакцию на стресс [35] при этом синдроме. Однако до сих пор не существует единого диагностического теста, определяющего СРК. В результате исследователи создали комплекс диагностических схем, таких как Римские критерии, чтобы помочь диагностировать и классифицировать синдром [36, 37]. Одним из убедительных клинических признаков СРК является вздутие живота

[38, 39]. A. Koide et al. обнаружили наличие газа в тонкой кишке, количество которого значительно увеличено у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [40], независимо от того, что преобладает в клинике – диарея или болевой синдром. Чрезмерное газообразование в тонкой кишке происходит в результате увеличения производства газа в кишке путем бактериальной ферментации. 78% пациентов с СРК имеют положительные результаты ЛВДТ, что свидетельствует о наличии у них СИБР [2].

Еще одно исследование показало, что у 20% пациентов СРК возникает как следствие острого бактериального гастроэнтерита – так называемый постинфекционный СРК. Нарушение бактериальной ферментации у больных с СРК объясняет такой симптом, как вздутие живота и является одним из факторов, вызывающих повышение висцеральной гиперчувствительности. Наличие избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки позволяет изыскивать новые терапевтические возможности, главным образом по применению пре- и пробиотиков и, возможно, антибиотиков у пациентов с СРК [41].

Исследование Reddymasu et al. выявило, что 36% пациентов с СРК имели положительные результаты ДВТ, указывающие на СИБР. Преобладание выдыхаемого водорода чаще было обнаружено у пациентов с диареей, наблюдающейся в клинике СРК, а преобладание выдыхаемого метана – у пациентов с запорами при СРК. Предикторы СИБР при СРК были установлены: возраст более 50 лет и женский пол. Определение возможных предикторов СИБР у пациентов с СРК может помочь в выборе тактики успешного лечения [42].

Исследование S. Kumar et al. также определило, что положительный результат ДВТ у пациентов с СРК встречался чаще, чем у здоровых людей. Количество дефекаций в неделю коррелировало с уровнем выдыхаемого водорода у пациентов с СРК [43].

Клинической проблемой является определенная группа пациентов с СРК с наиболее вероятным СИБР. Симптомы у этих больных относительно многих других факторов (таких как ненормальная моторика, висцеральная гиперчувствительность и психосоциальные факторы, дистресс) определяются еще и повышенной бактериальной тонкокишечной контаминацией, которая влияет на клиническое течение синдрома. К сожалению, нет данных, чтобы помочь врачу в выборе диагностического и лечебного алгоритмов, поэтому можно придерживаться следующих принципов:

- определить, соответствует ли у пациента клинический профиль избыточного тонкокишечного бактериального роста постпрандиальному дискомфорту в животе, его вздутию и, возможно, жидкому стулу;
- если клинические признаки присутствуют, провести исследование с помощью ЛВДТ (если оно доступно);
- если результат ЛВДТ положительный, назначить антибиотик или энтеросептик широкого спектра действия;
- после этого лечения назначить пациенту пробиотик с целью восстановления дефицита «хороших» бактерий;
- если стул нормализуется или сформируется склонность к запору, рассмотреть вопрос о включении прокинетики для ускорения тонкокишечного транзита;
- если симптомы повторяются, а предыдущий результат ЛВДТ был положительным, повторить исследование и курс антибиотиков (энтеросептиков) если результат ЛВДТ снова положительный;

– если ЛВДТ недоступен, врач не должен повторять лечение, если эффект от проведенного курса антибиотиков (энтеросептиков) сохраняется по крайней мере несколько месяцев [6].

Материал и методы

Мы обследовали 56 пациентов с СРК. Диагноз был подтвержден путем исключения органических заболеваний кишечника при помощи стандартных методов исследования. Все больные прошли углубленное клиническое исследование, которое включало, кроме общеклинических методов, комплекс методик на выявление целиакии, исследование кала на антиген к лямблиям, КТ-колоноскопию или ирригоскопию, фиброколоноскопию (по показаниям), психологическое тестирование. Также каждый пациент заполнял опросник IBS Quality of Life (IBS-QOL) [44]. Всем пациентам проводился ЛВДТ (Gastrolyzer 2, Великобритания). Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (в ред. 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА (Токио, 2004)), с правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в исследованиях.

Результаты

У 30 пациентов (53,6%) показатели ЛВДТ превышали нормальные, что указывало на наличие СИБР. При построении общего (усредненного) графика результата тестов у пациентов с СРК-СИБР наблюдаются 2 пика повы-

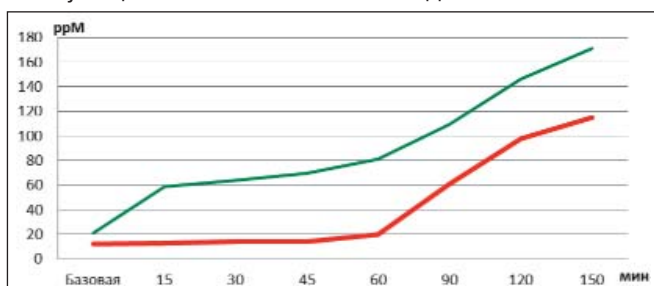


Рис. 1. Результаты ЛВДТ. Верхняя кривая (зеленая) – пациенты с СРК и СИБР

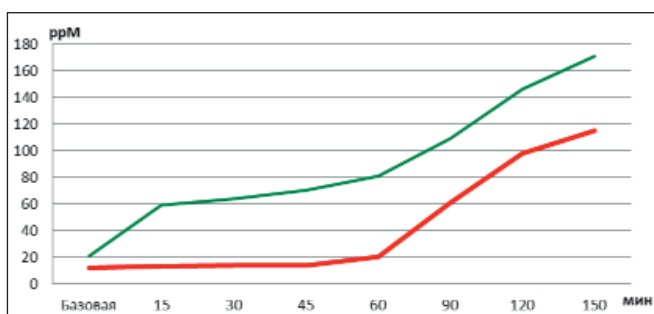


Рис. 2. Результаты ЛВДТ в динамике. Верхняя кривая (зеленая) – пациенты с СРК – СИБР до лечения, нижняя (красная) – после лечения Макмиром ($p \leq 0,05$)

шения концентрации выдыхаемого водорода, что характерно для избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки. У исследуемых контрольной группы наблюдается только 1 пик. Известно, что в норме лактулоза не метаболизируется в тонкой кишке (у здоровых), а в толстой кишке лактулоза метаболизируется нормальной анаэробной толстокишечной микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот с выделением молекулярного водорода. Этот водород регистрируется при его выдыхании из легких специальным прибором (в нашем исследовании – Gastrolyzer 2). У пациентов с СИБР в тонкой кишке наблюдается избыточная контаминация толстокишечной анаэробной (нефизиологичной) микрофлорой, поэтому метаболизм лактулозы наблюдается значительно раньше, т. е. в тонкой кишке. Этот феномен регистрируется при ЛВДТ, делая его положительным. Результаты обследования представлены на рисунке 1.

Всем пациентам с СРК и положительным результатом ЛВДТ в качестве энтеросептика назначался препарат нитрофуранового ряда – Макмирор по 400 мг 3 р./сут в течение 1 нед.

Макмирор (нифурател) – противомикробное средство из группы нитрофуранов, оказывает противопроtozoйное, противогрибковое и антибактериальное действие. Макмирор обладает высокой эффективностью и низкой токсичностью, что обуславливает широкий спектр его клинического применения. Высокоэффективен в отношении *Papiliobacter* и *Helicobacter pylori*, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: при минимальной подавляющей концентрации (МПК) 12,5–25 мкг/мл подавляет от 44,3 до 93,2% культур. Спектр действия включает: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella flexneri* 6, *Shigella sonnei*, *Salmonella rypsi*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteridis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Retterraella spp.*, *Pragia fontium*, *Budvicia aquatica*, *Rachnella aquatilis* и *Acinetobacter spp.*, прочие атипичные энтеробактерии, а также простейшие (амебы, лямблии); менее активен в отношении *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Является препаратом выбора для терапии сальмонеллезов, шигеллезов и других кишечных бактериальных инфекций. Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, высокоактивен в отношении грибов рода *Candida*.

Макмирор при приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Метаболизируется в печени и мышечной ткани. Полностью выводится из организма почками (30–50% в неизмененном виде), оказывая сильное антибактериальное действие на мочевыводящий тракт. Клинические испытания нифуратела показали его безвредность для организма человека, а также высокую профилактическую и лечебную активность при различных неспецифических дуоденитах и энтеритах.

Таблица 1. Распределение жалоб у пациентов с СРК-СИБР до и после лечения, абс. (%)

Показатель	До лечения, n=30	После лечения, n=30
Тошнота	14 (46,7%)	3 (10%)*
Непереносимость клетчатки	19 (63,3%)	2 (6,7%)*
Метеоризм	27 (90%)	2 (6,7%)*
Боли в животе	12 (40%)	1 (3,3%)*
Диарея	23 (76,7%)	2 (6,7%)*
Запоры	3 (10%)	–*

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнение с группой до лечения

После деконтаминации тонкой кишки с применением Макмирора большинство пациентов (28 человек (93,3%)) отмечали значительное уменьшение или полное купирование метеоризма, нормализацию стула или уменьшение его частоты, полное или значительное купирование болевого синдрома. Результаты наблюдений представлены в таблице 1. У оставшихся 9 человек симптомы кишечной диспепсии значительно уменьшились, но болевой синдром сохранялся, т. е. психосоматический компонент СРК был весьма выражен. Этим пациентам были назначены спазмолитики, психотропные препараты.

При выполнении ЛВДТ у всех пациентов была выявлена значительная статистически различная положительная динамика. Патологический пик над тонкой кишкой или полностью нивелировался, или значительно уменьшился, пик над толстой кишкой у некоторых пациентов (16–43,2%) тоже значительно снизился. Последний показатель, вероятно, косвенно указывал на дефицит нормальной микрофлоры в толстой кишке. Результаты обследования в динамике представлены на рисунке 2.

Всем пациентам после лечения рекомендовался ПробиоЛог по 1 капсуле 2 р./сут в течение 3–4 нед. ПробиоЛог содержит 2 основных штамма: *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) по 10^9 КОЕ в каждой капсуле. Состав препарата является результатом процесса производства, обеспечивающего сохранение бактерий при их прохождении через желудок даже после растворения желатиновой оболочки капсулы желудочным соком.

Таким образом, препарат ПробиоЛог характеризуется устойчивостью к некоторым антибиотикам группы β-лактамов (цефтриаксон, цефтазидим, меропенем, имипенем), аминогликозидам (гентамицину, амикацину), что позволяет назначать его во время приема соответствующих антибиотиков.

Заключение

В процессе проведения исследования мы смогли подтвердить положения различных исследователей о том, что

СРК часто ассоциируется с СИБР – в нашем случае у 53,4% пациентов. Отмечена хорошая переносимость препарата пациентами, не выявлено каких-либо местных или общих побочных реакций. **Макмирор** 200 мг целесообразно использовать по 2 таблетки 3 р./сут в течение 7 сут при СИБР в тонкой кишке различной этиологии. Результаты пострегистрационных клинических исследований **Макмирора** позволяют рекомендовать препарат для широкого применения у пациентов с СИБР. С целью ускорения восстановления нормального микробного пейзажа кишечника целесообразно назначать пробиотик ПробиоЛог курсом 3–4 нед. После лечения пациентов с СРК – СИБР статистически значимо улучшились клиническая картина течения заболевания и результаты ЛВДТ ($p \leq 0,05$).

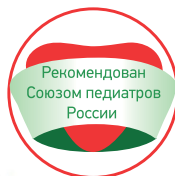
Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

МАКМИРОР®

таблетки 200 мг **нифурател**

Высокая эффективность в лечении пациентов с лямблиозом без побочных эффектов при сохранении нормальной флоры кишечника

- ✓ Обеспечивает высокую эффективность 97–100% в лечении лямблиоза.
- ✓ Повышает эффективность схем терапии язвенной болезни до 92–96% благодаря низкой резистентности *H. pylori* к нифурателю.
- ✓ Обладает высокой эффективностью в элиминации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника.
- ✓ Стимулирует рост лактобактерий и бифидобактерий.
- ✓ Без аллергических реакций и токсического воздействия на печень.



БАКТЕРИИ

- *Helicobacter pylori*
- Грамотрицательные
 - *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.
- Грамположительные
 - *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

ПРОСТЕЙШИЕ

- *Lamblia intestinalis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Entamoeba histolytica*

ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

- *Candida albicans*
- *Microsporum* spp.
- *Trichophyton* spp.



АМЛЕО
Фарма

Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»)

Академик РАН, профессор **В.Т. Ивашкин**, профессор **М.В. Маевская**,
профессор **Е.Н. Широкова**, к.м.н. **М.А. Морозова**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Для цитирования. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А. Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD») // PMЖ. 2015. № 21. С. 1272–1277.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в течение последних 20 лет во всем мире имеется тенденция к росту числа заболеваний печени, обуславливающих высокую смертность населения. Сегодня в мире количество больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек. Одной из наиболее распространенных нозологий является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание с гистологическими признаками алкогольной болезни печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Выделяют несколько форм НАЖБП: стеатоз печени, стеатогепатит, цирроз печени. Основными факторами риска развития данного заболевания, как известно, являются: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром [5].

НАЖБП выявляется у 15–30% населения западноевропейских стран и США и у 15% населения стран Азии [3]. По данным популяционного исследования DIREG_L_01903, включившего 30 754 человека, в Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на 1-е место среди заболеваний печени – 71,6%. Согласно результатам исследования, распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляет 27%, при этом лишь у 2,9% пациентов заболевание находилось на цирротической стадии, у 80,3% был отмечен стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%) [2].

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования с включением 5 тыс. жителей г. Москвы (РФ) в возрасте от 18 до 75 лет, выбранных случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Все пациенты были обследованы по единому плану, который включал осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE, AUDIT, выяснение профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg. По результатам исследования отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев. Среди диффузных заболеваний печени НАЖБП находилась на 1-м месте по распространенности и выявлялась у 7,4% обследованных пациентов (n=352) [2]. По данным морфологических исследований

(2000–2010 гг.), проведенных в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, диагноз НАЖБП подтвержден у 5% больных, которым потребовалось проведение биопсии печени. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) дополнительно установлен у 70% поступивших в отделение гепатологии по поводу хронического гепатита неуточненной этиологии [2].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что является следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами пероксисомного β-окисления жирных кислот, повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения и утилизации их из печени, нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2].

Главными звеньями патогенеза НАЖБП являются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена: лептина, адипонектина и др. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также быстрым темпам прогрессирования фиброза печени [2].

Периферическая инсулинорезистентность (в мышцах и белой жировой ткани) сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатoadреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В условиях повышенного притока СЖК к печени возрастает роль β-

пероксисомного и Ω -микросомального окисления, сопровождающегося накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, перекисное окисление, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли- α в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста- β и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени [2, 3].

Современные международные рекомендации по лечению НАЖБП включают в первую очередь изменение образа жизни, снижение массы тела за счет уменьшения калорийности рациона и повышения уровня физической активности, применение витамина Е, метформина и пиоглитазона у ряда пациентов с гистологически верифицированной НАЖБП, нормализацию липидного и углеводного обмена [5].

В то же время продолжается активное изучение возможностей применения других препаратов для лечения НАЖБП. В частности, сохраняется интерес к механизмам действия, эффективности и безопасности применения эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Отношение к применению данных препаратов неоднозначно и варьирует от полного неприятия до использования в качестве базисных препаратов.

С учетом патоморфологических изменений гепатоцитов при НАЖБП попытка воздействия на функциональную активность биомембран представляется логичной. Известно, что ЭФЛ обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран.

Препараты ЭФЛ в течение многих лет широко применяются в России при различных заболеваниях печени. С учетом высокой распространенности НАЖБП и неоднородности проявлений заболевания оправданно проведение исследований по изучению эффективности и безопасности препаратов, содержащих ЭФЛ, у пациентов с разными формами НАЖБП.

Материалы и методы

Данное исследование являлось неинтервенционной наблюдательной программой. В исследование включались пациенты с установленным диагнозом НАЖБП, наблюдающиеся амбулаторно у терапевта или гастроэнтеролога.

В исследование не включались пациенты в возрасте младше 18 и старше 65 лет, с признаками тяжелой печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, вирусными гепатитами в анамнезе; беременные, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, онкологические заболевания, инсульт, инфаркт и/или нестабильная стенокардия в анамнезе).

Программа не предусматривала дополнительного инструментального или лабораторного обследования пациента, все необходимые с точки зрения врача обследования выполнялись в рамках существующей практики ведения пациентов с данной патологией вне зависимости от участия в программе.

Пациентам с установленным диагнозом НАЖБП, которым лечащий врач назначил препарат Эслидин[®], было предложено участие в программе.

В ходе программы оценивались динамика самочувствия пациентов (наличие и выраженность боли и тяжести в правом подреберье), изменения ряда лабораторных показателей (маркеры цитолиза и холестаза, отражающие активность заболевания печени, – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий и прямой билирубин; показатели липидного обмена: общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП; уровень глюкозы).

Оценка динамики изучаемых показателей осуществлялась 1 р./мес. в течение 3-х мес. – во время визита 1 (0 нед.), визита 2 (4–5 нед.), визита 3 (8–9 нед.) и визита 4 (12–13 нед.). В случае если пациент по каким-либо причинам прекращал терапию препаратом Эслидин[®], изменения изучаемых показателей также оценивались через 1, 2 и 3 мес. после начала терапии.

Результаты исследования

В исследование было включено 1732 пациента, статистической обработке подверглась 1001 карта: мужчины – 36,3%, женщины – 63,7%; средний возраст – $51,7 \pm 10,4$ года с установленным диагнозом НАЖБП, наблюдающиеся амбулаторно у терапевта и гастроэнтеролога.

Пациенты принимали препарат Эслидин[®] по 2 капсулы 3 р./сут. Длительность терапии определялась лечащим врачом и составляла от 1 до 4 мес. Большинство пациентов принимали препарат в течение 3 мес. (табл. 1).

При первом посещении абсолютное количество пациентов (более 90%) обращали внимание на наличие боли и тяжести в правом подреберье разной степени выраженности. Выраженность боли пациенты оценивали по 5-балльной шкале. 13% пациентов оценивали вы-

Таблица 1. Длительность приема препарата Эслидин[®] пациентами с НАЖБП

Длительность курса лечения, мес.	Количество пациентов	
	Абс.	%
1	5	0,50
2	73	7,29
3	922	92,11
4	1	0,10

Таблица 2. Выраженность боли и тяжести в правом подреберье у пациентов с НАЖБП на фоне лечения препаратом Эслидин[®]

Боль/тяжесть		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
0	Абс.	75	173	392	639
	%	7,37	17,18	39,52	69,23
1	Абс.	98	212	267	191
	%	9,64	21,05	26,92	20,69
2	Абс.	187	298	230	75
	%	18,39	29,59	23,19	8,13
3	Абс.	306	225	83	15
	%	30,09	22,34	8,37	1,63
4	Абс.	210	74	13	3
	%	20,65	7,35	1,31	0,33
5	Абс.	141	25	7	0
	%	13,86	2,48	0,71	0,00

	Визит 1	Визит 4
Симптом выявлен	283	68
Симптом не выявлен	1	566

Примечание: МакНемара χ^2 A/D: P=0,0000; МакНемара χ^2 B/C: P=0,0000

раженность данных симптомов на 5 баллов, у большей части пациентов выраженность данных симптомов была несколько ниже (3–4 балла); 7% пациентов не предъявляли подобных жалоб. В процессе лечения пациенты отмечали значимое улучшение самочувствия от визита к визиту: уменьшение выраженности боли и тяжести в

правом подреберье вплоть до полного исчезновения жалоб (табл. 2, рис. 1).

В качестве основных показателей, отражающих активность заболевания печени, оценивался уровень сы-вороточных трансаминаз и маркеров холестаза (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий и прямой билирубин) в начале ис-

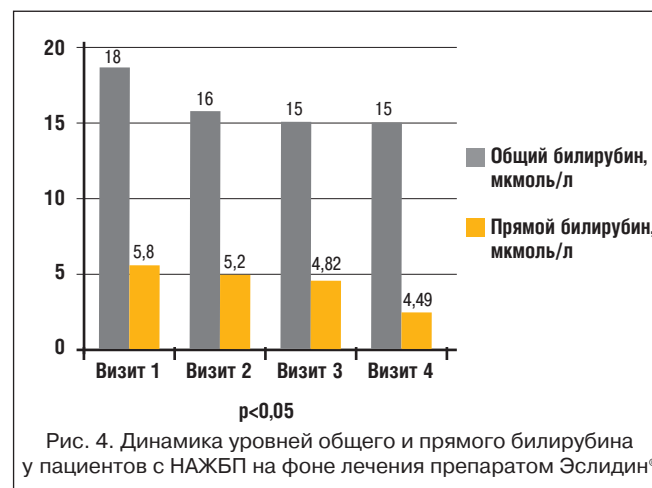
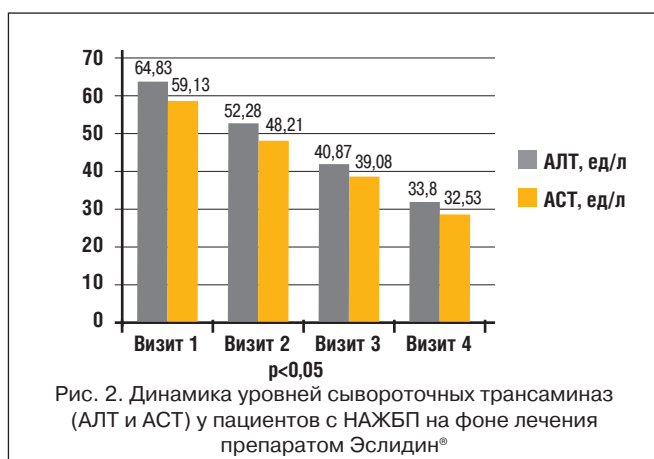
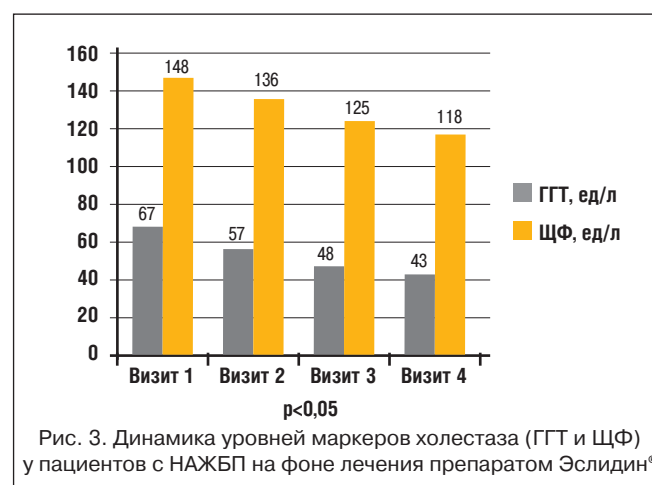
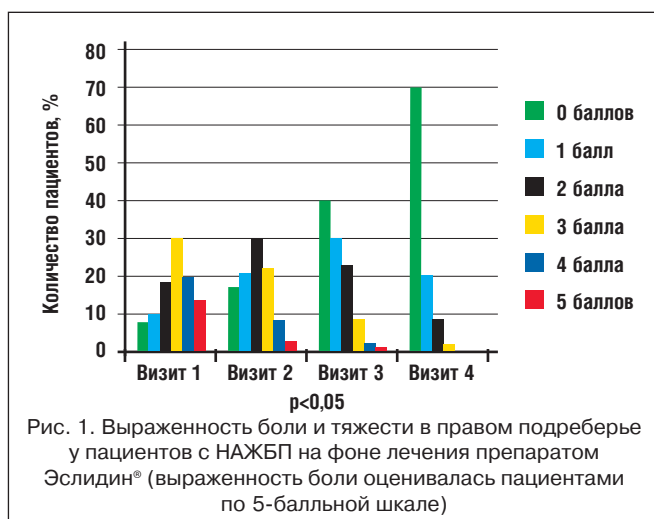


Таблица 3. Динамика уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза у пациентов с НАЖБП на фоне лечения препаратом Эслидин®

Показатель	АСТ, МЕ/мл	АЛТ, МЕ/мл	ГГТ, МЕ/мл	ЩФ, МЕ/мл	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л
Визит 1						
Медиана	48,00	53,90	49,00	125,00 1	18,00	5,00
Мин.	8,80	6,20	8,00	5,00	2,50	0,50
Макс.	922,40	630,00	660,00	600,00	56,00	35,10
Визит 2						
Медиана	41,00	45,00	43,00	117,00	17,00	4,40
Мин.	6,20	6,40	5,80	15,00	2,00	0,50
Макс.	700,00	312,00	645,00	360,00	71,60	54,20
Визит 3						
Медиана	36,00	38,00	40,00	109,00	126,00	4,10
Мин.	7,00	8,00	4,40	15,00	2,80	0,50
Макс.	289,00	180,00	602,00	335,00	50,80	34,00
Визит 4						
Медиана	31,00	32,00	37,00	100,73	15,30	4,00
Мин.	5,00	7,00	5,00	12,00	2,80	0,50
Макс.	130,00	168,00	600,00	308,00	41,00	31,20
Сравнение показателей на визитах 1 и 4						
Критерий Вилкоксона	p=0,000, Z=25,09579	p=0,000, Z=25,11852	p=0,000, Z=20,71086	p=0,000, Z=20,66325	p=0,000, Z=15,94324	p=0,00, Z=14,11205

следования (визит 1) и при каждом последующем посещении (визиты 2–4).

В начале исследования у большинства пациентов фиксировалось повышение уровней указанных лабораторных показателей. На фоне лечения отмечалась тенденция к их нормализации. Для всех показателей к 4-му посещению имело место статистически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем (табл. 3, рис. 2–4).

Изменение липидного спектра является одним из ключевых факторов патогенеза НАЖБП. В ходе исследования оценивалась динамика показателей липидного профиля – уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП.

На первом визите средние показатели уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП превышали нормальные значения. В процессе лечения были отмечены статистически значимое снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, повышение уровня ЛПВП (табл. 4, рис. 5).

Оценка безопасности применения препарата Эслидин® у больных с НАЖБП в амбулаторной практике. В ходе данного исследования нежелательных явлений выявлено не было.

Обсуждение результатов

Биомембраны клеток организма представляют собой сложную структуру, состоящую из 2-х слоев фосфолипидов и расположенного между ними слоя белков. При этом жирно-кислотный состав биомембран, а именно соотношение в нем фосфолипидов и холестерина, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, до определенной степени обуславливает

функциональную активность встроенных в плазматическую мембрану белков (рецепторов) [1]. Фосфолипиды – это высокоспециализированные липиды, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур. Их главная функция состоит в формировании двойного липидного слоя в мембранах [4].

Препараты ЭФЛ обладают способностью конкурентно замещать эндогенный фосфолипид фосфатидилхолин клеточных мембран. Помимо мембраностабилизирующего эффекта препараты ЭФЛ повышают текучесть биологических мембран, что приводит к нормализации их проницаемости и улучшению обменных процессов, функции рецепторов, в т. ч. инсулиновых. ЭФЛ снижают степень окислительного стресса, обладают антиоксидантными свойствами, подавляют трансформацию клеток печени в фибробласты, что актуально при НАСГ. Также ЭФЛ предупреждают трансформацию звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие и повышают активность коллагеназы, способствуют разрушению коллагена, тормозят фиброгенез, понижают синтез провоспалительных цитокинов. Кроме того, преимуществами препаратов ЭФЛ при назначении больным НАЖБП могут считаться улучшение функции рецепторов, в т. ч. инсулиновых, нормализация липидного обмена (снижают содержание холестерина и триглицеридов, повышают уровень ЛПВП за счет увеличения активности липопротеинлипазы, усиливающей внутрисосудистое расщепление хиломикронов и ЛПОНП, и увеличения активности лецитинхолестеринацилтрансферазы, участвующей в эстерификации холестерина в составе ЛПВП) [3].

Для обеспечения терапевтического эффекта в медицине применяется специально разработанная ле-

Двойная защита печени

Эслидин®

КОМБИНАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И МЕТИОНИНА.



- Восстанавливает структуру печени
- Повышает дезинтоксикационную функцию печени
- Снижает уровень холестерина в 2,5 раза активнее чем препараты эссенциальных фосфолипидов без метионина*

Эслидин/Eslidine

Состав и форма выпуска:

Эслидин капсулы: 1 капс. содержит липоид ППЛ-400 (фосфолипиды) 300 мг; метионин 100 мг (в пересчете на 100% вещество); масло соевое до 550 мг;

Фармакологическое действие:

Эслидин оказывает гепатопротективное действие.

Показания к применению:

гастроэнтерология: жировая дистрофия печени различной этиологии; острый и хронический гепатит (кроме вирусного); цирроз печени; токсическое поражение печени — алкогольное, наркотическое, лекарственное; нарушение функции гепатоцитов (как осложнение при других заболеваниях); пред- и послеоперационное лечение при операциях в области гепатобилиарной зоны; дерматология: псориаз в составе комплексной терапии; неврология: атеросклероз сосудов головного мозга в составе комплексной терапии; эндокринология: сахарный диабет в составе комплексной терапии; истощение, дистрофия; кардиология: атеросклероз коронарных артерий в составе комплексной терапии.

Противопоказания:

гиперчувствительность (повышенная чувствительность) к компонентам Эслидина; тяжелая печеночная недостаточность; печеночная энцефалопатия;

вирусный гепатит;

детский возраст до 3 лет.

С осторожностью:

в период беременности;

дети от 3 до 7 лет;

почечная недостаточность (из-за опасности нарастания гиперазотемии).

Побочные действия:

Аллергические реакции.

Способ применения и дозы

Эслидин принимают внутрь, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды.

При заболеваниях печени, атеросклерозе коронарных артерий и сосудов головного мозга, сахарном диабете, дистрофии и истощении — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 3 мес, минимальный — 1 мес.

При псориазе — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 2 нед.

Детям старше 7 лет при заболеваниях печени, сахарном диабете, жировой дистрофии печени — по 2 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Детям старше 7 лет при псориазе — по 2 капс. 3 раза в день в течение 2 нед.

Детям 3–7 лет — по 1 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Условия хранения:

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности — 3 года.

ООО «Штада Маркетинг»
119017, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 44, стр. 4
тел.: (495) 797-31-10, факс: (495) 797-31-11
www.stada.ru

STADA
C I S

Реклама

*«Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени»
С.С.Вялов ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

карственная субстанция ЭФЛ, очищенная от масел и нежелательных примесей, активным началом которой является полиненасыщенный фосфадитилхолин. В этом состоит существенное отличие лекарственной субстанции ЭФЛ от фосфолипидов, содержащихся в живых организмах, где преобладают насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты (доля полиненасыщенных фосфадитилхолинов в них не превышает 1,3%). Именно полиненасыщенная форма фосфолипидов обеспечивает реализацию фармакотерапевтических эффектов [1].

Результаты проведенного исследования демонстрируют положительное влияние приема препарата Эслидин®, содержащего ЭФЛ и метионин, на самочувствие пациентов с НАЖБП, лабораторные показатели цитолиза и холестаза и липидный профиль. Препарат хорошо переносится пациентами, вследствие чего можно ожидать высокую приверженность амбулаторных пациентов к лечению данным препаратом в течение длительного времени.

В целом результаты данного исследования соответствуют опубликованным ранее результатам исследований по изучению эффективности и безопасности препаратов ЭФЛ.

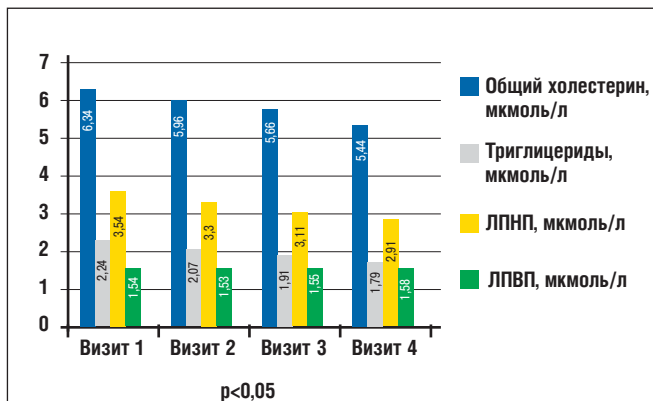


Рис. 5. Динамика показателей липидного профиля у пациентов с НАЖБП на фоне лечения препаратом Эслидин®

Выводы

Проведение 3-месячного курса лечения препаратом Эслидин® улучшает самочувствие пациентов, что проявляется в уменьшении выраженности боли и тяжести в правом подреберье.

При оценке динамики лабораторных показателей отмечено статистически значимое снижение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, рассматриваемых как основные лабораторные маркеры активности заболевания печени. Отмечено статистически значимое изменение липидного обмена – снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП.

Лечение препаратом Эслидин® хорошо переносится пациентами. В ходе исследования нежелательных явлений не выявлено, что подтверждает безопасность применения препарата Эслидин® в амбулаторной практике.

Заключение

ЭФЛ обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП на фоне применения препарата Эслидин® в течение 3-х мес. отмечаются снижение уровня сывороточных трансаминаз, нормализация показателей липидного обмена, что в целом соответствует результатам опубликованных ранее исследований об эффективности применения ЭФЛ у пациентов с НАЖБП. С учетом неоднородности групп пациентов с НАЖБП необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Литература

- Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 2. С. 28–31.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.
- Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Consilium medicum (Гастроэнтерология). 2009. № 2. С. 3–5.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра у пациентов с НАЖБП на фоне лечения препаратом Эслидин®

Показатель	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
Визит 1				
Медиана	6,30	2,00	1,30	3,63
Мин.	2,95	0,15	0,15	0,10
Макс.	12,10	8,00	9,00	8,40
Визит 2				
Медиана	6,00	1,90	1,34	3,40
Мин.	1,00	0,15	0,20	0,30
Макс.	10,40	6,70	9,80	8,30
Визит 3				
Медиана	5,70	1,80	1,40	3,11
Мин.	1,30	0,15	0,20	0,20
Макс.	10,90	6,00	10,00	9,20
Визит 4				
Медиана	5,40	1,70	1,40	3,00
Мин.	1,60	0,15	0,11	0,14
Макс.	12,00	5,83	11,00	6,60
Сравнение показателей на визитах 1 и 4				
Критерий Вилкоксона	p=0,000, Z=23,99089	p=0,000, Z=18,78667	p=0,000012, Z=4,376934	p=0,00, Z=18,18701

**Выражаем искреннюю благодарность коллегам,
принявшим участие в программе:**

Аветян Г.Г., Авраменко Г.П., Агеева Е.А., Акимова Л.З.,
Акулина Е.Н., Александрова Л.И., Аношина И.Ю.,
Антонова Л.В., Антонова Т.Г., Бай С.А., Байкова О.А.,
Барбышева И.Н., Батанина Г.Л., Батырбаева А.С., Белова Е.А.,
Белослудцева О.А., Белякова Т.В., Бердникова Л.В.,
Бессонов А.Г., Божедомова Э.А., Бойко И.Н., Болдинова В.В.,
Болдычева Е.В., Борисова А.Л., Борисова В.А., Бородин А.А.,
Борщ М.В., Борщева Е.В., Бровкина Е.А., Бронникова В.В.,
Буймова М.М., Бунькова Е.Б., Бурханов Р.Р., Веретенова А.С.,
Виноградова О.А., Воробьева Е.Н., Воронина М.И.,
Воронова Г.Е., Гаврилова А.П., Гарипова А.М.,
Гераськина И.В., Гигилева Н.Л., Гильманшина Д.Р.,
Гилева Э.Ф., Голубева С.А., Гомозкова М.А., Гончарова Е.Ю.,
Грекова Л.И., Грищенко И.А., Губайдулина Л.И., Гувва Т.Л.,
Гурикова И.А., Гурская О.И., Гусарова И.Б., Двадненко М.А.,
Дворкина Н.В., Дёмина Е.И., Денисова Л.В., Добрецова С.В.,
Дубакова Т.В., Дударева Г.Ю., Евдокимова Н.А., Егорова Е.В.,
Егорычева М.П., Елисеенко Е.В., Епифанцева Л.А.,
Еремеева О.И., Ефремов С.Г., Жилина Н.В., Жук Е.А.,
Зверева Е.Е., Зуева Л.В., Иванова А.П., Иванцова П.А.,
Ивахненко С.И., Ильина Г.Ю., Илюшина О.И., Иохвидсон С.Л.,
Казанбаева Н.А., Капустина В.М., Капустина Е.А.,
Карпенко Д.Г., Кинякина Е.Л., Клюкина Н.С., Князева Л.Р.,
Козлова Н.А., Козлова Н.М., Коковина Ю.В., Колесова И.А.,
Кондратьева Т.Н., Коновалова Г.В., Колпина И.А.,
Корнилова Н.В., Коробейникова Е.Р., Коробова И.В.,
Костарева О.А., Костина Н.В., Котельникова Е.Л.,
Кравченко Т.И., Краева И.Я., Красноруцкая М.О.,
Кременевская Е.В., Кречмер М.Ю., Кружилина И.В.,
Кручинина М.А., Кудрякова Н.А., Крюченко О.Э.,
Кузнецова Г.Г., Курочичкая В.Ю., Леликова И.А.,
Леонова М.Л., Леонтьев В.В., Литвинова О.Н., Лосева М.Э.,
Лосева Н.В., Лучина В.И., Людвиг Т.В., Майко О.Ю.,
Макарова Н.Н., Маклякова А.В., Мамедова С.Ш.,
Мангушева Е.И., Мандрик И.А., Мармурова И.В.,
Мартынова Е.А., Мартынюк М.В., Меншикова Г.Н.,
Меньшикова Л.И., Мертус Л.А., Мироманова Н.М.,
Моисеенко Е.Е., Моложавых Э.В., Монастырева Е.В.,
Мордасова В.И., Морозова Н.Е., Московкин А.Н.,
Музейник Н.М., Наумова Е.Л., Наумочкина Ж.Д.,
Несмелова И.В., Николаева Л.В., Никольская О.Ю.,
Нифанова А.С., Нурлыгаянова А.М., Ольховская М.Ю.,
Осадчая Л.В., Ошмарина М.В., Ошмарина О.В.,
Павленко О.А., Панина О.А., Панкова Л.Ю., Папоница Н.А.,
Парфентьева И.В., Патрикеева Н.М., Переславцева Е.М.,
Перлова Ю.Ю., Петерсон И.В., Петрова Л.А., Петрова Ю.Н.,
Петросян Н.Р., Пирогова И.Ю., Подгорнова Е.С.,
Помыткина Т.Е., Пошкайте И.А., Прохорчук М.Н.,
Пушкарева О.Н., Райкина Н.Г., Рассыпнова Л.И.,
Ржавичева О.С., Ронжина О.А., Рублева Т.П., Руссу Е.И.,
Руханова Л.В., Рябинина О.А., Рязанова Е.А.,
Самирханова Г.А., Сарашкова А.И., Сарсенбаева А.С.,
Семченко Т.А., Серикова Н.Е., Сипягина А.Г., Ситдикова Л.М.,
Склярова Е.С., Смирнова Е.Н., Смирнова О.В., Соболева Т.С.,
Спиридонова Е.А., Спирина В.В., Старицына Е.А.,
Степанова Е.Б., Степченко А.А., Струкова О.И., Суценко В.В.,
Тагрит И.В., Тимченко Л.И., Тиховская И.А., Тихонова А.В.,
Толмачёва О.Г., Тудакова В.Г., Турышева Г.В., Тынянкин О.Н.,
Уфимцева И.В., Ушакова Е.В., Ушакова И.В., Филонова Ю.В.,
Харченко О.А., Хаустова И.В., Хлынова О.В., Цветикова О.В.,
Цурган Г.В., Чепурных С.В., Чердынцева В.К.,
Черемухина Л.В., Чермянинова Л.Т., Черняева Н.Н.,
Чертова О.В., Чечеткина И.Д., Шамова Э.Н., Шеин М.В.,
Шелепова А.В., Шестопалова Г.А., Шуманова Т.В.,
Шлыкова Т.Е., Юрьева А.Е., Якоб И.В., Яковлева С.В.,
Янковец Л.И., Ястребкова Л.А., Яшина А.В., Костыгова Т.В.



**ЗАВТРАШНИЙ
НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



<http://www.rmj.ru/reg/>

Коррекция основных клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

К.м.н. Е.В. Балукова, профессор Ю.П. Успенский

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Для цитирования. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Коррекция основных клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. 2015. № 21. С. 1278–1280.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является весьма распространенным в популяции заболеванием. В последнее время она привлекает к себе внимание ученых и практикующих врачей многих стран мира, что связано с ростом частоты выявления данной патологии, разнообразием клинических проявлений, включающих в т. ч. экстраэзофагеальные проявления. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40% [1]. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ. Ежедневно в промышленно развитых странах симптомы ГЭРБ отмечают 4–10% населения, ежедневно – 30%, ежемесячно – 50% [2]. В США и Бельгии только эндоскопически позитивная ГЭРБ выявляется у 21–27% популяции, в Японии – у 16,5%, а в ряде стран Азии – у 3–6% [3]. В некоторых регионах России изжогу, по данным выборочных исследований, периодически испытывают до 48,5% мужчин и 51,4% женщин [4].

Следует признать, что первое в России популяционное эпидемиологическое исследование было инициировано президентом Научного общества гастроэнтерологов России, директором ЦНИИ гастроэнтерологии Л.Б. Лазебником в рамках реализации программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»). Были получены поистине поразительные результаты: оказалось, что распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 р./нед. и чаще в течение последних 12 мес.) составила 23,6% [5]. Другое многоцентровое исследование – АРИАДНА (анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения) показало, что основным симптом ГЭРБ – изжога – выявлялся у 59,7% опрошенных, частая изжога (2–3 р./нед. и чаще) – у 22,7% ответивших на вопросы анкеты [6].

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части

больных со временем – цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Барретта) [1].

С патофизиологической точки зрения ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. **В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), возникновение которого обусловлено рядом механизмов:**

- снижением давления и транзиторным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (ТР НПС);
- снижением пищеводного клиренса – объемного (нарушение вторичной перистальтики пищевода, обеспечивающей освобождение пищевода от рефлюктата) и химического (снижение выработки слюны и содержания бикарбонатов, присутствующих в слюне и пищеводном секрете);
- уменьшением резистентности слизистой оболочки (СО) пищевода (разрушение слизистого барьера пепсином, желчными кислотами, снижение внутриклеточного pH, ухудшение пищеводного кровотока);
- нарушением моторно-эвакуационной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (по типу псевдостеноза выходного отдела желудка, хронической дуоденальной непроходимости с гиперкинезией ДПК, гипокинезии ДПК и желудка);
- повышением внутрибрюшного давления;
- грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Определяющую роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ играет состав рефлюктата. Кислое содержимое желудка вызывает менее выраженные воспалительно-деструктивные изменения СО нижней трети пищевода по сравнению с желчным, имеющим щелочные значения pH. Кроме того, присутствие в рефлюктате желчи повышает риск развития пищевода Барретта и рака пищевода [7].

Следует отметить, что наибольшее число кислотных рефлюксов отмечается после приема пищи, когда, казалось бы, ее буферные свойства должны снижать кислотность желудочного содержимого. Такой парадокс объясняется теорией «кислотного кармана», который является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода после приема пищи. Верхняя часть химуса в области дна желудка обладает повышенной кислотностью (pH 1,6–1,7), накапливая максимальное количество соляной кислоты, в то время как само содержимое в дистальной части желудка обладает меньшей кислотностью [8]. Постпрандиальный «кислотный карман» формируется через 20–30 мин после еды, достига-

ет максимальной выраженности через 40–60 мин после еды, имеет средний объем 50–70 мл и практически полностью восстанавливается через 20 мин после его аспирации через зонд [9, 10].

Согласно современным представлениям о патофизиологии ГЭРБ, именно сочетание максимальных размеров и проксимального положения «кислотного кармана» с патологическими ТР НПС лежит в основе формирования наиболее агрессивных кислотных рефлюксов, повреждающее действие которых значительно потенцируется нарушением клиренса пищевода вплоть до формирования так называемой персистирующей кислотной выстилки в дистальных отделах пищевода [11]. У больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы «кислотный карман» характеризуется наиболее проксимальным положением, чаще всего он располагается выше диафрагмы и многократно увеличивает долю кислых рефлюксов [9]. Следует отметить, что в «кислотном кармане» могут обнаруживаться и компоненты дуоденального содержимого, в частности, желчные кислоты, которым, как указывалось выше, принадлежит важная роль в патогенезе пищевода Барретта [12, 13].

Таким образом, при ГЭРБ происходит заброс в пищевод наиболее кислой части химуса, что провоцирует развитие эрозий и язв. Повышенная кислотность желудочного содержимого и длительно существующий «кислотный карман» приводят не только к развитию изжоги, но и к появлению симптомов диспепсии.

Изжога является наиболее характерным симптомом ГЭРБ и встречается у более 80% больных. В большинстве случаев причиной изжоги является ГЭР. Однако формирование этого ощущения может быть также связано с нарушениями моторики пищевода и гиперсенситивностью его СО. Это пациенты, у которых обнаруживается связь между временем появления изжоги и кислотными рефлюксами, несмотря на то, что показатели кислотности в пищеводе не выходят за рамки физиологических. Эти больные чувствительны к физиологической концентрации кислоты, которую большинство людей не ощущают [14].

Кроме того, изжога может быть вариантом функционального расстройства – функциональной изжоги, которая, согласно Римским критериям III, может быть установлена при: 1) наличии жжения или боли за грудиной; 2) отсутствии доказательств их связи с кислым ГЭР; 3) отсутствии расстройств моторики пищевода; 4) наличии симптомов по крайней мере в течение 3-х мес. за последние 6 мес. до постановки диагноза [15].

В настоящее время активно обсуждается возможная связь ГЭРБ и других функциональных заболеваний ЖКТ, прежде всего функциональной диспепсии (ФД). Уже в Римских критериях III было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноз ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [16]. «Перекрест» ГЭРБ с ФД встречается в 7–20% случаев [17]. Характерная для ФД жалоба – тяжесть в эпигастрии после еды – встречается у больных ГЭРБ даже чаще, чем ее классический симптом – изжога. Кроме того, у больных ГЭРБ наблюдается высокая частота проявления других симптомов ФД: чувства тяжести в подложечной области, ощущения распирания в эпигастрии [16].

Наличие синдрома функционального перекреста обусловлено общностью патогенетических механизмов – ролью «кислотного кармана», кислотно-пептическим фактором, нарушением моторики верхних отделов ЖКТ, висцеральной гиперчувствительностью и психологическими факторами [18].

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Эффективная медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов, альгинатов, прокинетиков, а при выявлении инфекции *Helicobacter pylori* – проведение эрадикационной терапии. Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных разработке стратегии и тактики лечения ГЭРБ, данные вопросы еще далеки от своего окончательного решения, а результаты терапии нередко остаются неудовлетворительными [19].

Сегодня антисекреторная терапия с применением ИПП является «золотым стандартом» лечения ГЭРБ [20]. Лечение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптоматики заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода и предотвращении осложнений. Тем не менее около 20–30% пациентов, в первую очередь с неэрозивной рефлюксной болезнью и/или внепищеводными проявле-



GAVISCON
**ДВОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

**Контролирует
симптомы ГЭРБ
в виде моно-
терапии или
в комбинации
с ИПП***

Дата выхода материала: Июль 2015.

Номер материала: 000396

Рег. Уд.: ЛП-001624. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр», Россия, 115114, г. Москва, Кожевническая ул., д. 14

*Thomas E. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Mar;39(6):595-602.; Strugala V. et al. *J Int Med Res.* 2010 Mar-Apr;38(2): 449-57; Dettmar P, et al. *Indian J Med Res.* 2006; 123(4): 517-24.

ИПП — ингибиторы протонной помпы

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

ниями, характеризуются плохим ответом на терапию ИПП [21, 22]. По данным R.C. Heading, H. Mönnikes (2011), недостаточный ответ отмечался у 40% из 1928 пациентов через 4 нед. терапии ИПП. При этом статистически значимым неблагоприятным фактором являлась не более высокая степень эрозивного эзофагита, а наличие сопутствующей ФД, СРК и висцеральной гиперчувствительности [23].

Наличие неконтролируемого постпрандиального «кислотного кармана» является одним из факторов, определяющих недостаточную эффективность ИПП, к которым также относится: низкую приверженность пациента к лечению, нарушение режима дозирования ИПП, снижение биодоступности и быстрый метаболизм ИПП, истинную резистентность к ИПП, выраженный ночной кислотный прорыв, наличие сопутствующей патологии психологической сферы, гиперчувствительность пищевода (функциональная изжога), эозинофильный эзофагит, нарушение моторики пищевода, дуоденогастральный рефлюкс в сочетании со слабокислым или щелочным ГЭР, замедленное опорожнение желудка и гастропарез, сопутствующие функциональные заболевания кишечника (ФД, СРК, пищевая непереносимость, синдром избыточного бактериального роста и другие дисбиотические нарушения) [24, 25].

На фоне стандартных терапевтических доз ИПП «кислотный карман» у больных ГЭРБ сохраняется, хотя становится менее кислым, а между тем слабокислые ГЭР могут являться причиной сохраняющихся симптомов ГЭРБ [26].

Согласно концепции «кислотного кармана», лечение ГЭРБ должно быть направлено на его перемещение и нейтрализацию. Оптимальным препаратом для стартовой терапии ГЭРБ, особенно неэрозивной формы, является комбинация альгината и антацида – **Гевискон® Двойное Действие** (Гевискон® ДД). Использование комбинированных препаратов альгината и антацида обеспечивает как антирефлюксное действие за счет альгината, так и кислотонейтрализующее действие за счет антацида.

Альгинаты – группа препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских бурых водорослей, в частности, из *Laminaria hyperborea*. Альгиновые кислоты (от лат. *alga* – морская трава, водоросль) – это полисахариды, молекулы которых построены из остатков α -D-маннуроновой и β -L-гулууроновой кислот, находящихся в пиранозной форме и связанных в линейные цепи 1->4-гликозидными связями. Блоки, построенные из полиманнуроновой кислоты, придают вязкость альгинатным растворам, блоки гулууроновой кислоты ответственны за силу геля и специфическое связывание 2-валентных ионов металлов.

Основной антирефлюксный механизм действия альгинатов – это формирование механического барьера-плота, который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом не нарушается механизм выработки соляной кислоты в желудке, а следовательно, и процесс пищеварения. Помимо антирефлюксного действия альгинаты обладают рядом полезных эффектов, обеспечивающих их эффективность в лечении ГЭРБ: прокинетическим, обволакивающим, легким слабительным, цитопротективным, гемостатическим.

Основное действие антацидов при ГЭРБ заключается в нейтрализации «кислотного кармана» в месте его непосредственной локализации. Это становится возможным только при использовании комбинации антацида с альгинатом, т. к. альгинат обеспечивает доставку антацида в место расположения «кислотного кармана».

Следует заметить, что купирование «кислотного кармана» является патогенетически обоснованной и оптимальной терапией при ГЭРБ.

Препарат Гевискон® ДД содержит альгинат натрия и карбонат кальция, что обеспечивает его высокую эффективность, которая подтверждена *in vitro* и *in vivo* результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [27, 28]. В работе M. Kwiatek et al. (2011) показано, что применение комбинации антацида и альгината способно приводить к смещению, а в отдельных случаях – даже к исчезновению (нейтрализации) «кислотного кармана» [29]. Следует отметить быстрое наступление эффекта – через 1,5 мин [30] и его сохранение до 4 ч после приема препарата, отсутствие неблагоприятных взаимодействий с ИПП, барьерную изоляцию всех видов рефлюксантов (кислота, желчь, пепсин и др.), а также цитопротективный эффект вязкого пленкообразующего альгинового геля, которые позволяют в настоящее время рассматривать альгинаты в качестве эффективного патогенетического средства барьерной изоляции и элиминации «кислотного кармана» [31].

В исследовании D.L. Williams, G.G. Haigh (1979) с включением 596 пациентов как с синдромом диспепсии, так и симптомами ГЭРБ на фоне приема препарата Гевискон® интенсивность и частота симптомов сократились у 82% пациентов. Гевискон® признан эффективным у 75% пациентов, страдающих изжогой, и 72% пациентов, предъявлявших жалобы на диспепсию [32].

Таким образом, Гевискон® ДД – это уникальный (по данным компании IMS Health от 2015 г.) по составу и действию препарат для лечения ГЭРБ, который за счет нейтрализации «кислотного кармана» оптимален для использования у больных, имеющих множественные симптомы (изжога, кислая отрыжка, тошнота, вздутие живота, ощущение переполнения живота и тяжести в эпигастральной области после еды, дискомфорта после приема пищи и т. д.).

Высокая эффективность препарата Гевискон® ДД, а также высокий профиль его безопасности, в т. ч. возможность использования препарата при беременности и лактации, открывают большие перспективы его использования в лечении ГЭРБ в широкой клинической практике, а также в качестве монотерапии данного заболевания. Кроме того, данный препарат рекомендуется назначать пожилым полиморбидным пациентам с симптомами ГЭРБ, уже принимающим большое количество лекарственных препаратов, т. к. Гевискон® ДД не оказывает влияния на фармакокинетику других лекарственных средств, в т. ч. используемых в кардиологии.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2014. 30 с.
2. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004. № 5. С. 2–6.
3. Allescher H.D. Diagnosis of gastroesophageal reflux // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 2002. Vol. 91. № 18. P. 779–790.
4. Цуканов В.В., Гаркун О.Л. Клинико-морфологические особенности Н. pylori-ассоциированных заболеваний у сельского населения Тывы // РЖГТК. 2002. № 5 (приложение № 17). С. 41.
5. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Общество против изжоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 5–10.
6. Исаков В.А. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии. 2008. № 1. С. 20–30.
7. Dixon M.F., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? // Gut. 2001. Vol. 49. P. 359–363.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Трудно ли диагностировать аутоиммунный панкреатит? Современные представления, подходы к лечению и исходы

К.м.н. А.В. Охлобыстин

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Для цитирования. Охлобыстин А.В. Трудно ли диагностировать аутоиммунный панкреатит? Современные представления, подходы к лечению и исходы // РМЖ. 2015. № 21. С. 1281–1286.

За последние годы количество публикаций, посвященных как клиническому, так и патогенетическим аспектам аутоиммунного панкреатита (АИП), непрерывно растет: если в 1995 г. в системе PubMed были лишь единичные публикации по теме «аутоиммунный панкреатит», в 2002 г. их было 2 десятка, с 2008 г. счет идет на сотни. Все больше специалистов-гастроэнтерологов, как терапевтов, так и хирургов, узнает об этом заболевании, и в некотором смысле можно сказать, что диагноз АИП стал «модным».

Кроме того, дополнительный интерес вызывает сложность дифференциальной диагностики – у пациентов обычно отсутствуют типичные клинические признаки панкреатита. Согласно традиционным представлениям, считается, что АИП возникает у мужчин примерно в 2–3 раза чаще, чем у женщин, причем преимущественно после 50 лет (рис. 1) [1]. В то же время опыт отечественных гастроэнтерологов, в первую очередь московских клиник, показывает, что в большинстве случаев АИП диагностируют у женщин в возрасте 30–40 лет. С чем связано такое расхождение – с особенностями разных популяций пациентов или разными подходами к диагностике, пока не вполне ясно.

Возможность существования панкреатита, вызванного аутоиммунным механизмом, впервые предположил еще Н.Сарлес в 1961 г. называя заболевание «первичный воспалительный склероз поджелудочной железы» [16]. В Марсельско-Римской классификации (1988 г.) панкреатит, характеризующийся увеличением размеров железы, прогрессирующим фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией (что соответствует признакам аутоиммунного) был отнесен в группу хронического воспалительного панкреатита [17]. Сам термин «аутоиммунный панкреатит» (АИП) впервые использовал Kawaguchi [7] при описании случая холангита с по-

ражением поджелудочной железы. До сих пор наибольший опыт изучения АИП имеют именно японские гастроэнтерологи.

При АИП в сыворотке крови выявляют различные аутоантитела: антинуклеарный фактор, антилактоферрин, антитела к карбоангидразе-2, ревматоидный фактор, антитела к гладкой мускулатуре [2]. Наличие аутоантител против карбоангидразы, которая присутствует не только в ЖКТ, но и в канальцах почек и бронхиальном дереве, может быть причиной сочетанного иммунного поражения органов пищеварения, почек и легких [8, 19]. Аналогично этому, лактоферрин определяется во многих человеческих тканях, включая бронхиальные, слюнные, желудочные железы, панкреатические ацинусы. Лактоферрин также может выступать в роли антигена-мишени, вызывая клеточно-опосредованный иммунный ответ при этом заболевании.

Интересна взаимосвязь аутоиммунных и инфекционных факторов: при АИП выявлены антитела к белкам *Helicobacter pylori* [6], что позволяет предположить возможное участие хеликобактера в патогенезе и этого заболевания.

Морфологически заболевание проявляется склеротическими изменениями ПЖ чаще всего без псевдокист или кальцификации/конкрементов, т. е. без признаков предшествующего острого и/или алкогольного панкреатита. В то же время почти у 20% пациентов с доказанным АИП выявляют конкременты ПЖ [10]. Характерны лимфоплазматическая инфильтрация стенок протоков, их сужение и разрушение, нередко наблюдается флебит. При АИП выделяют диффузные, сегментарные и очаговые формы поражения ПЖ. В типичных случаях воспаление охватывает более 1/3 органа. Как и при других формах хронического панкреатита (ХП), возможно возникновение кальцификации ПЖ.

Таким образом, АИП определяют как системное воспалительное заболевание с выраженным фиброзом, которое поражает не только ПЖ, но и ряд других органов, включая желчные протоки, слюнные железы, забрюшинную клетчатку, лимфатические узлы. В вовлеченных органах наблюдается лимфоплазматическая инфильтрация (клетки дают положительную окраску на IgG₄) при этом заболевание успешно поддается терапии стероидными препаратами [3].

Морфологически АИП проявляется лимфоплазматической инфильтрацией и выраженным склерозированием; обильная (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ лимфоцитами с 2-мя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз. В 2009 г. были описаны 2 формы АИП: лимфоплазматический склерозирующий пан-

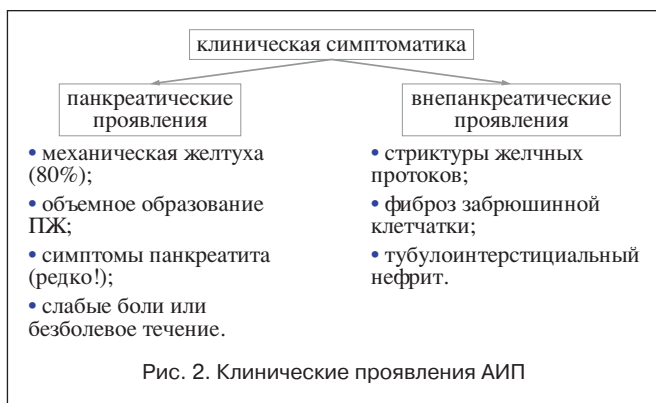


креатин и идиопатический перипротоковый панкреатит [20]. Для обеих форм ключевым морфологическим признаком является не большое количество лимфоцитов или плазматических клеток, дающих положительную окраску на IgG₄, а преимущественное поражение протоков ПЖ: важна концентрация этих плазмочитов вокруг протоков, тогда как равномерное распределение этих клеток по ткани ПЖ, даже в большом количестве (>10 в поле зрения), недостаточно для диагностики АИП.

I тип АИП – панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфоцитов и IgG₄-позитивных плазмочитов; II тип – с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При I типе АИП (лимфоплазматический склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При II типе АИП (идиопатический протоково-концентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, а также инфильтрация стенки протоков нейтрофилами наподобие микроабсцессов, менее выражены флебит и фиброзирование. Обычно отмечаются потеря дольчатой структуры, минимальная реакция перипанкреатического жира, редко выявляется увеличение регионарных лимфатических узлов (рис. 2).

У большого количества пациентов возникает существенное увеличение головки ПЖ, что приводит к сдавлению общего желчного протока, очень часто боли в животе отсутствуют вообще или носят стертый характер. Острый АИП и панкреатит тяжелого течения возникают редко. При деструктивных формах становится сложно провести морфологическую верификацию диагноза.

Типичные клинические признаки панкреатита у пациентов, как уже отмечалось, отсутствуют, они обращаются к врачу по поводу незначительной боли в животе, общей слабости, желтухи, сухости во рту (рис. 3). Такие симптомы, впервые возникшие у пожилого человека (примерно у 1/3 заболевание начинается в возрасте после 60 лет) в сочетании с признаками механической желтухи, сахарного диабета, требуют исключения диагноза рака ПЖ (РПЖ) и желчных протоков. Пока в большинстве случаев доказанного АИП заболевание выявляется при гистологическом исследовании операционного материала, полученного при резекции ПЖ по поводу предполагаемой опухоли. При АИП повышение



уровня IgG₄ обнаруживают далеко не всегда: по разным данным, это происходит в 53–95% случаев.

Изначально убедительное предположение об АИП можно сделать без морфологической верификации лишь в том случае, когда у больного имеется тотальная (диффузная) форма АИП. В этом случае при компьютерной томографии (КТ) выявляют так называемую «колбасовидную ПЖ» с характерным гиподенсным ободком в паренхиматозную фазу контрастирования, что объясняют преобладанием воспалительных и фибротических изменений по периферии ткани ПЖ и соответствующим нарушением перфузии (рис. 4).

Наибольшие сложности в установлении диагноза возникают у больных с очаговыми формами АИП, для которых очень точно подходит другое название АИП – «воспалительная псевдоопухоль». Начальная симптоматика заболевания: желтуха, похудение, боли, не имеющие четкой связи с приемом пищи и в целом нехарактерные для ХП, также наводят на мысли скорее о новообразовании ПЖ. Сывороточные показатели при обоих заболеваниях отличаются низкой специфичностью: повышение уровня онкомаркера СА-19-9 выявляют у 40% больных АИП; в то же время самый известный лабораторный показатель АИП IgG₄ оказывается нормальным у 1/4 больных с доказанным заболеванием и повышается у каждого десятого пациента с аденокарциномой ПЖ (табл. 1).

При очаговых формах обязательным является проведение пункции ПЖ – не столько для подтверждения АИП, сколько для исключения злокачественной опухоли.

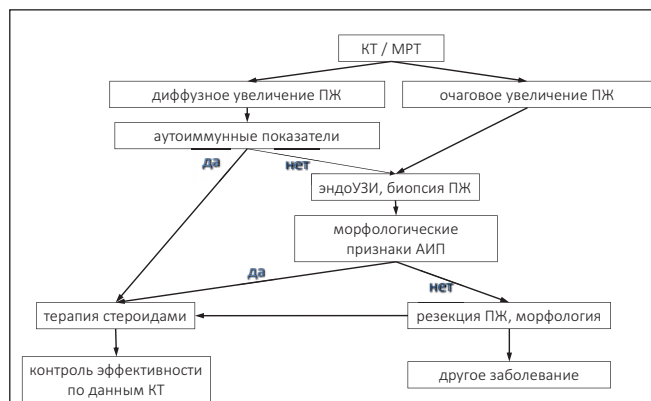
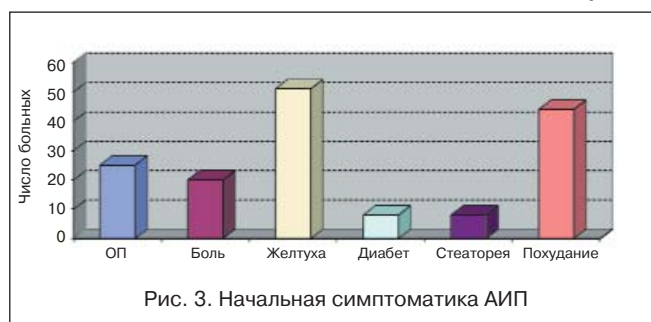


Таблица 1. Уровень IgG₄ при различных заболеваниях ПЖ

Показатель	АИП	Норма	РПЖ	Доброкачественная опухоль	ХП
Число больных	45	62	135	64	79
IgG ₄ , сред. мг%	550±99	49±6	68±9	47±5	46±5
%>140, мг%	76%	4,8%	9,6%	4,7%	6,3%
Диапазон, мг%	16–2890	3–263	3–1140	3–195	3–231

Чаще всего с учетом того, что в обоих случаях наиболее часто поражается головка ПЖ, показано проведение эндоУЗИ с пункцией ПЖ. В зависимости от особенностей пациента и опыта клиники забор гистологического или цитологического материала может быть выполнен при лапароскопии, трансабдоминально или интраоперационно. Важно принимать во внимание гетерогенный характер поражения и при аутоиммунном, и при неопластическом процессах, поэтому нередко встречаются ложноотрицательные или неопределенные результаты. Часто диагноз АИП устанавливается при исследовании операционного материала после резекции ПЖ, выполненной по поводу рака. Как в зарубежной, так и отечественной практике часты ситуации, когда очевидный предоперационный диагноз опухоли, причем иногда метастатической, с вовлечением лимфатических узлов, печени и других паренхиматозных органов, не подтверждается морфологически после выполнения резекции – вместо опухолевых клеток обнаруживают склероз с лимфоплазматичной инфильтрацией (табл. 2).

Для АИП типично поражение других органов. В этой связи нередко АИП 1-го типа рассматривают как часть системного IgG₄-ассоциированного заболевания, которое включает в себя также поражение желчных протоков (как внутри-, так и внепеченочных), фиброз забрюшинной клетчатки, увеличение слюнных и слезных желез, лимфоаденопатию средостения, поражение плевры. АИП нередко сопровождается поражением желчных путей в виде отдельных или множественных сужений, вызванных на начальном этапе перипротоковыми лимфоплазмоцитарными инфильтратами, которые чаще всего поражают места слияния протоков, внепеченочные протоки, желчный пузырь и терминальную часть холедоха. В отличие от первичного склерозирующего холангита (ПСХ), для которого характерны лентовидные сужения протоков, локальные четкообразные стриктуры или вид протоковой системы в виде «обгоревшего дерева», АИП необходимо подозревать при диффузном или протяженном сегментарном сужении интрапанкреатической части общего желчного протока.

Одной из проблем является частое сочетание АИП и ПСХ, что затрудняет дифференциальный диагноз и выбор лечебной тактики. Наиболее характерным признаком АИП является быстрая регрессия изменений со стороны желчных путей и симптомов после назначения стероидов, что нехарактерно для ПСХ. Важно помнить, что 2-кратное повышение уровня IgG₄ в сыворотке, стихание симптоматики после начала стероидной терапии, так же как и инфильтрация тканей IgG₄-плазмócитами не являются специфичными для АИП. Подобные изменения могут возникать при различных аутоиммунных, воспалительных и опухолевых процессах в организме. В дифференциальной диагностике важно полагаться на соотношение IgG₄/IgG плазмócитов (должно быть >40%) [5] и преимущественную инфильтрацию вокруг протоков.

В настоящее время в мире существует большое количество национальных критериев диагностики АИП: американские (критерии клиники Мэйо), японские, ко-

рейские, объединенные азиатские, немецкие (критерии Маннгейм) [18]. Наиболее тщательно разработаны и широко используются критерии HiSORt, разработанные в клинике Мэйо под руководством С. Чари [4]. Система HISORT включает в себя следующие группы признаков:

- Histology – перидуктальный лимфоплазматичный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазматичный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG₄⁺ клеток (≥10 IgG₄⁺ клеток в поле зрения);

- Imaging: диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);

- Serology: повышение уровня IgG₄ сыворотки (8–140 мг%);

- Other organ involvement: стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

- Response to steroid therapy: быстрый положительный эффект от терапии стероидами *per os*.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП:

Уровень А: типичные гистологические признаки.

Наличие 1 или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазматичного склерозирующего панкреатита;

- ≥10 IgG₄⁺ клеток в поле зрения на фоне лимфоплазматичной инфильтрации.

Уровень В: типичные лабораторно-инструментальные данные.

Наличие всех признаков:

- диффузное увеличение ПЖ по данным КТ / магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

- диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатикографии;

- повышение уровня IgG₄ сыворотки.

Уровень С: положительный ответ на стероидные гормоны.

Наличие всех признаков:

- исключение всех прочих причин поражения ПЖ;
- повышение уровня IgG₄ сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG₄⁺ клеток;

- исчезновение / значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Важно, чтобы диагностика *ex juvantibus* с помощью пробной терапии стероидами применялась только при уверенности в отсутствии опухоли. Тонкоигольная биопсия является недостаточной для определения типа АИП (чувствительность составляет 33%), равно как и для дифференциального диагноза АИП и аденокарциномы ПЖ. «Золотым стандартом» является получение морфологического материала при толстоигольной биопсии, краевой биопсии или после резекции ПЖ.

Таблица 2. Типы АИП

Параметр	Тип 1	Тип 2
Число больных	n=78	n=19
Доминирующие изменения ПЖ	Лимфоплазматичный склерозирующий панкреатит	Идиопатический перидуктальный панкреатит
Морфологические особенности	Преобладают фиброз, инфильтрация IgG ₄ ⁺ клетками	Преобладает воспаление IgG ₄ ⁺
Вовлечение других органов	IgG ₄ -асс. системное заболевание	Сочетание с язвенным колитом
Течение	Частые рецидивы	Нет рецидивов

Лечение

Основными целями терапии АИП являются, с одной стороны, подавление воспалительной инфильтрации, с другой – как и при панкреатите другой этиологии – купирование симптоматики и заместительная терапия экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ). Вопрос о том, целесообразно ли лечить пациентов с бессимптомными и неосложненными формами АИП, окончательно не решен до сих пор. Назначение стероидов с лечебной целью обеспечивает купирование клинической симптоматики панкреатита или внепанкреатических поражений, восстановление размеров и структуры ПЖ (при отсутствии выраженного фиброза). Минимально эффективная доза преднизолона при АИП – 30–40 мг/сут. Клинический эффект наступает обычно через 2–3 нед. от начала лечения, нормализация лабораторно-инструментальных данных – через несколько недель – месяцев (рис. 5).

Длительность курса стероидной терапии зависит от клинического ответа, побочных эффектов, наличия сопутствующих аутоиммунных заболеваний, а также необходимости их лечения. Стероидная терапия обычно эффективна и при поражении желчных протоков, слюнных желез. Только в редких случаях состояние больных спонтанно улучшается без применения каких-либо лекарственных препаратов.

Необходимо отметить, что с того момента, как глюкокортикостероиды (ГКС) начали успешно применять для лечения АИП, до сих пор мало что известно о последующем состоянии пациентов после достижения клинической ремиссии. Т. Nishino et al. провели исследование отдаленных результатов стероидной терапии [13]. Авторы наблюдали 12 пациентов на протяжении более 1 года. Исходно увеличение размеров ПЖ и неравномерное

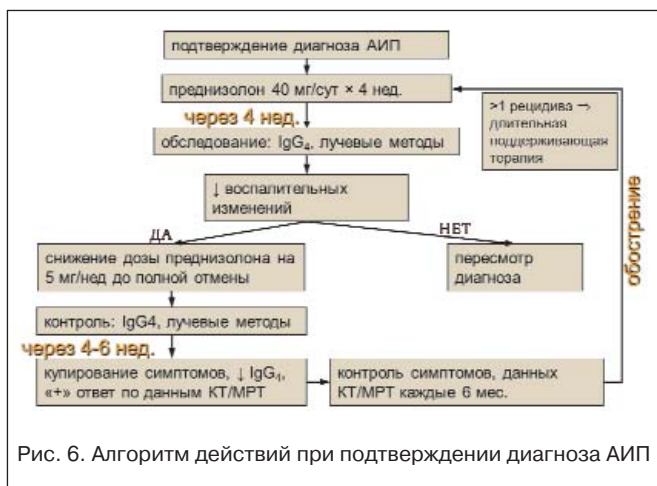
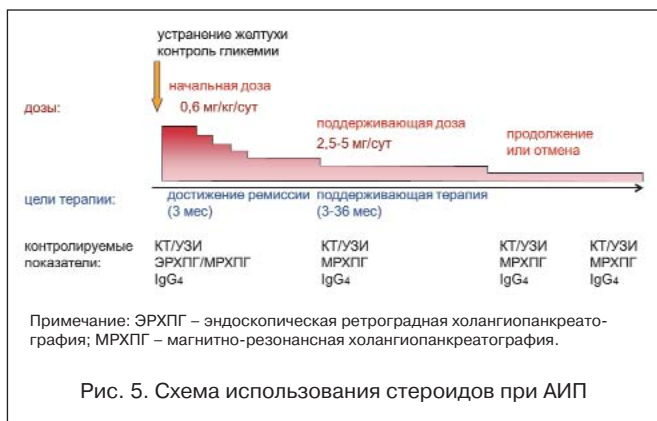
сужение Вирсунгова протока отмечены у всех больных, сужение холедоха – у 10. Все больные получали преднизолон в начальной дозе 30–40 мг/сут с последующим ее снижением. Нормализация размеров ПЖ и разрешение стеноза Вирсунгова протока отмечены у всех больных. Стриктуры желчных протоков уменьшились в разной степени во всех случаях, однако у 4 из них стриктуры терминальной части холедоха сохранялись в течение длительного времени (40%). В последующем не было отмечено рецидивов АИП. Атрофия ПЖ развилась у 4 (33%) пациентов из 12. Ухудшения экзокринной функции ПЖ на фоне терапии ГКС, эпизодов лекарственного панкреатита не отмечено ни у одного из пациентов. Это позволяет предположить, что у большинства больных АИП имеется благоприятный и долгосрочный эффект при применении стероидов. При длительной терапии преднизолоном необходим контроль течения заболевания, включающий оценку симптомов, диагностику нарушений экзо- и эндокринной функции ПЖ, контроль уровня IgG₄, размеров ПЖ и состояния протоков по данным КТ/МРТ (рис. 6).

Предпринимаются попытки использовать для поддержания ремиссии азатиоприн [11], микофенолат мофетила [9] и метотрексат [14]. Однако эффективность этих препаратов, в отличие от преднизолона, не доказана в клинических исследованиях. У больных с рефрактерным течением заболевания применяют ритуксимаб [15], который снижает число В-лимфоцитов, что обеспечивает быстрый клинический ответ и снижение уровня IgG₄.

При морфологически верифицированном диагнозе АИП можно рекомендовать расширение терапии с включением в схему (в дополнение к преднизолону) ферментных препаратов, ингибиторов протонной помпы (ИПП). С симптоматической целью могут использоваться спазмолитики и нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям. По данным К. Tsubakio et al. (2002), получен клинический эффект от применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при АИП, протекающем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха [21]. Препарат в дозе 12–15 мг/кг может эффективно использоваться при АИП, особенно при вовлечении в патологический процесс билиарной системы.

При значительном увеличении ПЖ и нарушении оттока панкреатического секрета показано назначение панкреатических ферментов, антисекреторных препаратов и спазмолитиков по схеме, применяемой для лечения болевой формы ХП. Рекомендуется принимать капсулированные препараты в виде микротаблеток.

В России на рынке представлен современный микротаблетированный ферментный препарат – **Эрмиталь®**, который производится в Германии. Доступны следующие дозировки: 10 000 Ед. (10 000 Ед. липазы, 9000 Ед. амилазы и 500 Ед. протеаз), 25 000 Ед. (25 000 Ед. липазы, 22 500 Ед. амилазы и 1250 Ед. протеаз) и 36 000 Ед. (36 000 Ед. липазы, 18 000 Ед. амилазы и 1200 Ед. протеаз). Эрмиталь имеет разные формы упаковки, в т.ч. экономически выгодные №50. Высокое содержание протеаз позволяет более эффективно купировать боль по сравнению с другими ферментными препаратами, а также сократить число принимаемых капсул. Препарат Эрмиталь содержит микротаблетки, которые имеют низкий пороговый уровень pH растворения энтеросолюбильной оболочки, что обеспечивает раннюю активацию трипсина в их составе и более эффективное купирование боли. Многолетний опыт применения препарата Эрмиталь показал, что он хорошо переносится больными и не вызывает серьез-



ных побочных эффектов. Важным преимуществом препарата является и отсутствие в оболочке микрокапсул фталатов, которые опасны при беременности (вызывают нарушения в развитии нервной и половой систем плода).

С целью купирования боли, так же как и для заместительной терапии, Эрмиталь рекомендуется принимать по 25 000–40 000 Ед. (например, 25 000 или 36 000 по 1 капсуле 4–5 р./сут) при основных приемах пищи (в начале приема пищи) и 10 000–25 000 Ед. (1 капсула Эрмиталя 10 000) при приеме небольшого количества пищи. По наблюдениям в нашей клинике, монотерапия препаратом Эрмиталь у 73 больных ХП, в т. ч. аутоиммунной этиологии, в течение 1 мес. вызвала достоверное снижение интенсивности боли, у 30 пациентов (61%) боль исчезла полностью.

Поскольку острые формы с деструкцией ПЖ встречаются крайне редко, голод, антибактериальные препараты обычно не требуются. В том случае, если у пациента возникают симптомы обструктивной желтухи, может потребоваться наружное или эндоскопическое ретроградное дренирование, особенно в случае присоединения бактериальной инфекции. В случае безуспешности малоинвазивных подходов к разрешению желтухи больному может быть проведена холецистостомия или гепатикоэнтеростомия [1].

Несмотря на то, что АИП не имеет многих характерных клинических проявлений, присущих панкреатиту другой этиологии, при этом варианте заболевания также наблюдается исход в экзокринную панкреатическую недостаточность. Это объясняют разрушением функционально активной паренхимы ПЖ: обнаружены антитела к трипсиногенам 1 и 2, целому ряду других ацинарных антиге-

нов: амилазе α -2А, лактоферрину, панкреатическому секреторному ингибитору трипсина, лептину. У больных выявлено уменьшение количества трипсин-содержащих ацинарных клеток. Свой вклад в развитие проблемы также может внести выраженное фиброзирование ПЖ. По существующим данным, у 34% больных АИП через 3 года возникает ЭНПЖ. Адекватная заместительная терапия (рис. 7) должна обеспечивать полное купирование симптомов и нормализацию трофологического статуса. Для этого показано назначение микрокапсулированных ферментов (таких как Эрмиталь) в дозе 36 000 Ед. с каждым приемом пищи, т. е. 5–6 р./сут. общая суточная доза 180 000–216 000 Ед. В дальнейшем дозу ферментов корректируют, добиваясь нормализации индекса массы тела и других трофологических показателей (например, уровень ретинол-связывающего белка). Продолжительность приема ферментных препаратов не ограничена. Более того, следует помнить, что ПЖ не обладает способностью к регенерации, и если купирование обострения требует курса терапии в течение 1–3 мес. (в тяжелых случаях – до полугода), то заместительная терапия ЭНПЖ назначается пожизненно. При недостаточной эффективности заместительной терапии суточную дозу постепенно увеличивают в первую очередь за счет большей кратности приема пищи и ферментов. Улучшает действие пищеварительных ферментов, как экзогенных, так и эндогенных, назначение препаратов, снижающих желудочную секрецию. Обычно используют ИПП в половинной или стандартной дозе (омепразол по 10 или 20 мг 2 р./сут).

Большая эффективность микрокапсулированных ферментов в отношении боли может быть связана с устранением дискинетических нарушений в пищевари-

Эрмиталь®

панкреатин

Классика легкого пищеварения



✓ Производится в Германии по европейским стандартам качества GMP*

* № Certificate of GMP compliance of a manufacturer №DE_SH_01_GMP_2012_0031 dated 10.12.2013

АО "Нижфарм",
603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул.Салганская, д.7,
тел. +7 831 278 80 88, факс +7 331 430 72 13
www.stada.ru



Эрмиталь® 10 000 ЕД, Эрмиталь® 25 000 ЕД, Эрмиталь® 36 000 ЕД
Регистрационный номер: ЛСР-002032/08-210308. МНН: панкреатин.

Лекарственная форма: капсулы с устойчивыми к желудочному соку микрокапсулками.
Фармакологические свойства: пищеварительное ферментное средство, восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы. Входящие в состав ферменты (липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин), способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров – до глицерина и жирных кислот, крахмала – до декстринов и моносахаридов, что улучшает функциональное состояние ЖКТ, нормализует процессы пищеварения.

Показания к применению: У взрослых и детей применяется:

- для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в случае погрешностей в питании;
- заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: муковисцидоз, хронический панкреатит, панкреатэктомия, рак поджелудочной железы, протоковая обструкция вследствие новообразования (в т.ч. обструкция протоков поджелудочной железы, общего желчного протока), синдром Швахмана-Даймонда, состояние после приступа острого панкреатита и возобновления питания, старческий возраст;
- симптоматическая терапия нарушений пищеварения: состояние после холецистэктомии, частичная резекция желудка (Билърот-I/II), тотальная гастрэктомия, дуодено- и гастростаз, билиарная обструкция, холестатический гепатит, цирроз печени, болезнь Крона, дисбактериоз.

Противопоказания: Известная гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Способ применения и дозы: внутрь, дозы подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и диеты.

Расчет дозы проводится в перерасчете на единицы активности липазы. Капсулы следует проглатывать целиком во время приема пищи, запивая большим количеством жидкости (вода, соки); при затруднении глотания капсулы можно вскрыть и их содержимое добавить к жидкой пище, имеющей кислый вкус (pH<5,5), или высыпать содержимое капсул в рот и проглотить их, не разжевывая и запивая большим количеством жидкости (около стакана воды). Размельчение, разжевывание микрокапсул или добавление их к пище с pH>5,5 приводит к разрушению их оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

Рекомендуемая доза составляет 2-4 капсулы препарата Эрмиталь® 10 000 ЕД, или 1-2 капсулы препарата Эрмиталь® 25 000 ЕД, или 1 капсула препарата Эрмиталь® 36 000 ЕД во время каждого приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена. Повышение дозы должно проходить под контролем врача. Нельзя превышать суточную дозу ферментов в пределах 15-20 тыс. липазных единиц на кг массы тела. Терапия должна проводиться на фоне обильного приема жидкости.

У детей препарат должен применяться в соответствии с назначением врача на фоне обильного приема жидкости.

Побочные действия: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея или запор, тошнота, дискомфорт в эпигастриальной области; аллергические реакции. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Передозировка: симптомы: гиперурикозурия, гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

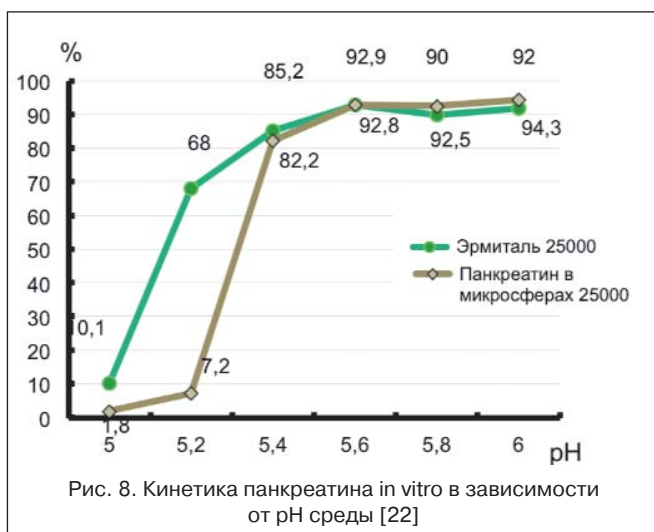
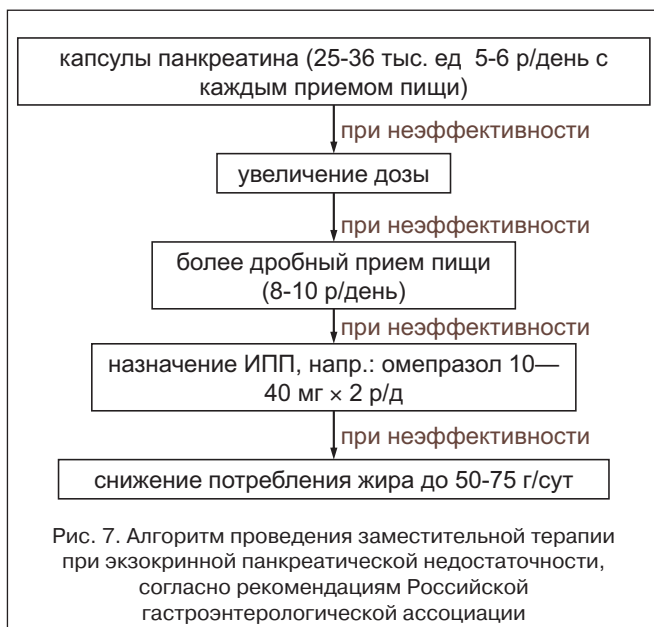
Условия отпуска из аптек: без рецепта врача. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 22.07.14.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

тельной системе (тонкой и толстой кишках, желчном пузыре) и вторичных расстройств всасывания. Таким образом, коррекция панкреатической мальдигестии/мальабсорбции, устранение расстройств моторики могут уменьшить боль (рис. 8).

Заключение

Таким образом, согласно современной классификации ХП, АИП выделен как самостоятельную нозологическую форму, его патогенез обусловлен преимущественно аутоиммунными нарушениями наряду с генетическими и инфекционными факторами. Для этой формы ХП характерны повышение уровня сывороточного γ -глобулина или IgG, наличие аутоантител и диффузное увеличение ПЖ, диффузное неравномерное сужение ГПП. Терапия с применением ГКС эффективна с целью уменьшения воспаления в ПЖ, однако до сих пор мало изучены долгосрочные эффекты стероидов в отношении АИП. При проведении заместительной ферментной терапии, а также купировании боли высокую эффективность показал препарат Эрмитель. Его отличает высокое содержание протеаз, что позволяет более эффективно купировать боль по сравнению с другими фер-



ментными препаратами, а также сократить число принимаемых капсул.

Литература

- Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Аутоиммунный панкреатит. Возможна ли предоперационная диагностика? // Клини. и эксперим. гастроэнтерол. 2007. № 6. С. 13–20.
- Asada M., Nishio A., Uchida K., Kido M., Ueno S., Uza N., Kiriya K., Inoue S., Kitamura H., Ohashi S., Tamaki H., Fukui T., Matsuura M., Kawasaki K., Nishi T., Watanabe N., Nakase H., Chiba T., Okazaki K. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis // *Pancreas*. 2006, Jul. Vol. 33. № 1. P. 20–26.
- Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J., Topazian M.D., Takahashi N., Zhang L., Clain J. E., Pearson R.K., Petersen B.T., Vege S.S., Farnell M.B. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006, Aug. Vol. 4. № 8. P. 1010–1016.
- Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria // *J Gastroenterol*. 2007, May. Vol. 42. Suppl 18. P. 39–41.
- Deshpande V., Zen Y., Chan J. K., Yi E. E., Sato Y., Yoshino T., Kloppel G., Heathcote J.G., Khosroshahi A., Ferry J.A., Aalberse R.C., Bloch D.B., Brugge W.R., Bateman A.C., Carruthers M.N., Chari S.T., Cheuk W., Cornell L.D., Fernandez-Del Castillo C., Forcione D. G., Hamilos D.L., Kamisawa T., Kasashima S., Kawa S., Kawano M., Lauwers G.Y., Masaki Y., Nakanuma Y., Notohara K., Okazaki K., Ryu J. K., Saeki T., Sahani D.V., Smyrk T.C., Stone J.R., Takahira M., Webster G.J., Yamamoto M., Zamboni G., Umehara H., Stone J.H. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease // *Mod Pathol*. 2012, Sep. Vol. 25. № 9. P. 1181–1192.
- Frulloni L., Lunardi C., Simone R., Dolcino M., Scattoni C., Falconi M., Benini L., Vantini I., Corrocher R., Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis // *N Engl J Med*. 2009, Nov 26. Vol. 361. № 22. P. 2135–2142.
- Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K., Okamoto A., Tabata I., Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // *Hum Pathol*. 1991, Apr. Vol. 22. № 4. P. 387–395.
- Kwon S., Kim M. H., Choi E. K. The diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: it is time to make a consensus // *Pancreas*. 2007, Apr. Vol. 34. № 3. P. 279–286.
- Mannion M., Cron R. Q. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011. Vol. 9. № 1. P. 1.
- Maruyama M., Arakura N., Ozaki Y., Watanabe T., Ito T., Yoneda S., Maruyama M., Muraki T., Hamano H., Matsumoto A., Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course // *J Gastroenterol*. 2012, May. Vol. 47. № 5. P. 553–560.
- Matsushita M., Ikeura T., Fukui T., Uchida K., Okazaki K. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? // *Am J Gastroenterol*. 2008, Jul. Vol. 103. № 7. P. 1834.
- Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M., Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas M. o. H. L., Welfare of J. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 // *J Gastroenterol*. 2007, May. Vol. 42. Suppl 18. P. 6–8.
- Nishino T., Toki F., Oyama H., Shimizu K., Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy // *Intern Med*. 2006. Vol. 45. № 8. P. 497–501.
- Raina A., Yadav D., Krasinskas A.M., McGrath K.M., Khalid A., Sanders M., Whitcomb D.C., Slivka A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center // *Am J Gastroenterol*. 2009, Sep. Vol. 104. № 9. P. 2295–2306.
- Rueda J. C., Duarte-Rey C., Casas N. Successful treatment of relapsing autoimmune pancreatitis in primary Sjogren's syndrome with rituximab: report of a case and review of the literature // *Rheumatol Int*. 2009, Oct. Vol. 29. № 12. P. 1481–1485.
- Salles H., Muratore R., Salles J. C. [Anatomical study of chronic pancreatitis of the adult] // *Sem Hop*. 1961, May 2. Vol. 37. P. 1507–1522.
- Salles H., Adler G., Dani R., Frey C., Gullo L., Harada H., Martin E., Norohna M., Scuro L. A. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 // *Scand J Gastroenterol*. 1989, Aug. Vol. 24. № 6. P. 641–642.
- Schneider A., Lohr J.M. Autoimmune pancreatitis // *Internist (Berl)*. 2009, Mar. Vol. 50. № 3. P. 318–330.
- Sood S., Fossard D. P., Shorrock K. Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren's syndrome: a case report // *Pancreas*. 1995, May. Vol. 10. № 4. P. 419–421.
- Sugumar A., Kloppel G., Chari S.T. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis // *Am J Gastroenterol*. 2009, Sep. Vol. 104. № 9. P. 2308–2310.
- Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N., Taniguchi M., Shizusawa T., Katoh T., Manabe N., Yabu M., Kanayama Y., Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // *Intern Med*. 2002, Dec. Vol. 41. № 12. P. 1142–1126.
- Gan K.H., Geus W.P., Bakker W., Lamers C.B., Heijerman H.G. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values // *Aliment Pharmacol Ther*. 1996, Oct. Vol. 10. № 5. P. 771–775.

Использование препарата Лавакол для качественной подготовки кишечника к колоноскопическому исследованию

К.м.н. Т.С. Шиндина¹, д.м.н. М.Л. Максимов²

¹ ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ, Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Для цитирования. Шиндина Т.С., Максимов М.Л. Использование препарата Лавакол для качественной подготовки кишечника к колоноскопическому исследованию // РМЖ. 2015. № 21. С. 1287–1289.

Своевременная диагностика предраковых заболеваний толстой кишки является одной из актуальных проблем современной медицины.

С улучшением качества жизни в развитых странах все большее количество людей перешагивает свой 60–80-, а порой даже и 100-летний рубеж. Так, например, в 2002 г. в мире было зарегистрировано более 80 тыс. человек в возрасте старше 100 лет. Увеличение средней продолжительности жизни неизбежно влечет за собой общее увеличение числа выявляемой патологии с тенденцией к ее хронизации и, как следствие, рост числа онкологических заболеваний.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что аденомы и рак прямой и ободочной кишки являются этапом одного патоморфологического процесса, в связи с чем аденомы рассматриваются как предраковые заболевания. Частота выявляемых аденом в толстом кишечнике, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах (от 1 до 70%). Поэтому объективная оценка частоты выявляемых новообразований в толстом кишечнике (в зависимости от метода исследования и возрастного контингента больных) связана с решением не только медицинских, но и ощутимых экономических проблем.

Раннему выявлению колоректального рака способствуют анализ кала на скрытую кровь, сигмоскопия, колоноскопия. Последняя является наиболее эффективным методом диагностики аденом и, как следствие, более эффективно содействует снижению риска развития рака, чем другие предлагаемые методы. Вместе с тем колоноскопия является сложным инструментальным методом исследования. До сих пор показания к ее применению окончательно не установлены. По мнению Г.А. Покровского и соавт. (1973) [1], В.Д. Федорова и соавт. (1978) [2], В.П. Стрекаловского (1979) [3, 4], Deyhhe, Demling (1971, 1973), Williams, Teaque (1975) [5, 6], колоноскопия противопоказана, в частности, лицам с диффузным полипозом, неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. В то же время Б.В. Киркин и соавт. (1988) [7], Т.А. Белоус (2002) [8], М.И. Секачева, В.Т. Ивашкин (2003) [9], Rosch (1975) [10], Schmidt, Wolke (1980) [11, 12], Allan et al. (1987) и др. [13] относят лиц с названной патологией к группе с высоким риском развития колоректального рака и поэтому считают, что колоноскопическое обследование у них нужно проводить чаще и более интенсивно, чем у пациентов из групп со средним и низким риском. Поэтому до сих пор не определен контингент пациентов, нуждающихся в колоноскопическом обследовании, и не установлена его периодичность.

На сегодняшний день колоноскопия стала «золотым стандартом» диагностики заболеваний толстого кишечника [14, 15]. Колоноскопия является одним из наиболее перспективных методов исследования, который позво-

ляет не только визуально отмечать патологические изменения в пораженной зоне, но и дает возможность забора материала для его последующего морфологического исследования, является самым информативным методом ранней диагностики доброкачественных (рис. 1, 2) и злокачественных опухолей толстой кишки (рис. 3), неспецифического язвенного колита (рис. 4), болезни Крона (рис. 5) и других заболеваний и позволяет в 80–90% случаев осмотреть толстую кишку на всем протяжении. Во время проведения колоноскопии визуально оценивается состояние слизистой оболочки толстой кишки. При колоноскопии возможно также выполнение различных лечебных манипуляций: удаление доброкачественных опухолей (рис. 6), остановка кровотечения, извлечение инородных тел, реканализация стеноза кишки и др.

Качественная подготовка толстой кишки является существенным фактором, определяющим диагностическую эффективность колоноскопии, ее длительность и успех лечебных манипуляций, уменьшает риск развития осложнений, исключает необходимость повторных исследований, что, помимо прочего, затрагивает и экономический аспект вопроса [15–18]. Условием идеальной подготовки толстого кишечника к колоноскопии является полное отсутствие содержимого в кишечнике или умеренное количество остаточной прозрачной жидкости, иногда с примесью слизи, не мешающее полноценному осмотру и свободно аспирируемое [15, 19, 20].

Несмотря на понимание важности адекватной подготовки кишечника всеми заинтересованными лицами: врачами-гастроэнтерологами, направляющими больных на исследование, медперсоналом отделений, пациентами, в ежедневной клинической практике эндоскописты регулярно встречаются с плохой визуализацией во время колоноскопии [21].

Особенно важна адекватная очистка кишки при исследовании правых отделов ободочной кишки, где проводить диагностику ранних форм злокачественных новообразований и/или плоских, зубчатых новообразований технически



Рис. 1. Полип толстой кишки

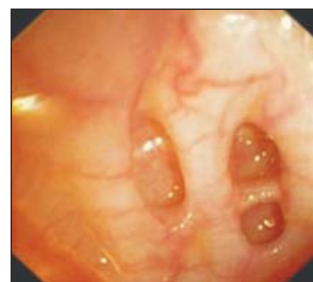


Рис. 2. Дивертикул толстой кишки

сложнее [22–25]. Кроме того, недостаточное качество очистки кишечника зачастую приводит к вынужденному прерыванию уже начатой колоноскопии, что в свою очередь приводит к дополнительным затратам на повторную подготовку пациента к колоноскопии и само проведение эндоскопического исследования [26–28]. Повторное направление пациента для проведения колоноскопии, дополнительное время, затрачиваемое на подготовку кишечника, само выполнение повторной колоноскопии могут нести в себе неоправданный риск, и, как следствие, патологический процесс диагностируется с опозданием.

Недостаточная очистка кишечника может стать причиной «пропуска» новообразований. Так, по данным П.А. Никифорова, у 28 из 377 пациентов через год после выполнения колоноскопии был выявлен рак II или III стадии, а у 34 – рак I стадии, что косвенно свидетельствует о пропуске этой патологии при первичном осмотре из-за неадекватной подготовки [39]. Практически такие же результаты приводят Lebwohl et al. на основании анализа работы эндоскопического отделения большой многофункциональной клиники, где из 12 787 колоноскопий подготовка кишечника была недостаточной у 24% пациентов [40]. Обращает на себя внимание тот факт, что только у 17% пациентов с первичной неадекватной подготовкой кишки была проведена повторная эндоскопия в следующие 3 года. Из 198 аденом, выявленных в ходе этого исследования, 42% были обнаружены только при повторной колоноскопии.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует достаточно большое количество разнообразных средств, при использовании которых можно качественно очистить кишечник для проведения полноценного эндоскопического или любого другого инструментального исследования или оперативного вмешательства. Основные позиции, на которых основаны принципы очистки кишечника перед исследованием, традиционно базируются на диетических ограничениях, стимуляции опорожнения кишечника с помощью слабительных препаратов и эвакуации кишечного содержимого посредством воды, принимаемой внутрь (лаваж) или вводимой ретроградно посредством клизм [29–37].

Классическая подготовка клизмой – длительная, трудоемкая и недостаточно эффективная процедура, которая часто сопряжена с нежелательными побочными эффектами [41], среди которых снижение показателей гомеостаза больших, нарушение электролитного баланса и снижение содержания общего белка за счет фракции альбуминов. При изучении эффективности традиционной подготовки в условиях стационара было показано, что полного отсутствия кишечного содержимого удается достигнуть только в 29–37% случаев [42–44]. При самостоятельной подготовке пациента в амбулаторных условиях результаты оказываются еще хуже [45]. Кроме того, у многих пациентов отмечается негативная реакция на предстоящую подготовку, что нередко является поводом для

отказа от исследования. Поэтому, несмотря на широкое применение, традиционная методика не может удовлетворять современным требованиям к качеству подготовки толстой кишки, ее скорости и безвредности.

Наиболее распространенной модификацией лаважного способа является прием изотонических или гиперосмолярных слабительных в сочетании со сравнительно небольшими (3–4 л) объемами жидкости [29, 31, 32, 36, 38], благодаря которому может быть достигнута полная механическая очистка. В качестве гиперосмолярного слабительного средства используется фосфат натрия – препарат Флит Фосфо-сода [48, 49]. Флит Фосфо-сода обладает тройным действием: осмотическим, смягчающим и стимулирующим перистальтику кишечника. В литературе сообщается, что лекарственные формы фосфата натрия обладают свойством усиливать перемещение воды из внутрисосудистого пространства и, соответственно, потенциальной способностью вызывать гиповолемию. Явления гиповолемии, сопровождавшиеся изменениями систолического АД (>100 мм рт. ст. от исходных значений), отмечались у 16–28% пациентов [50]. Зарубежные исследователи по-разному оценивают эффективность слабительных препаратов: большинство считает, что полиэтиленгликоль (ПЭГ) является более эффективным для очищения кишечника, тогда как фосфаты натрия, как и препараты на его основе (Флит Фосфо-сода и др.), являются небезопасными и от их использования уже отказались во многих зарубежных странах [20].

В связи с этим в настоящее время широко используются изотонические растворы, позволяющие достигнуть хороших результатов на фоне приема сравнительно небольшого количества жидкости, при этом не нарушается водно-электролитный баланс и не возникают местные осложнения. Одним из вариантов подобного раствора является препарат, представляющий собой изотонический раствор полиэтиленгликоля (макрогол 4000) и электролитов (Фортранс, Beaufour Ipsen International, Франция). Благодаря макро голу, который не метаболизируется и не всасывается в кишечнике, достигается эффективный лаваж при пероральном приеме препарата, без развития электролитных нарушений и побочных явлений. Упаковка предназначена для одного пациента, состоит из 4 пакетов, содержащих 64 г ПЭГ в сочетании с 9,69 г электролитов – сульфата натрия, бикарбоната натрия, хлорида натрия и хлорида калия. Наличие сахарината натрия в составе препарата Фортранс придает раствору приторно-сладкий привкус, что значительно снижает органолептические свойства раствора и может вызывать у некоторых пациентов легкую тошноту и неприятные ощущения, особенно при приеме большого объема жидкости [21]. Согласно предложенной разработчиками программой, опубликованной в доступном каждому специалисту справочнике [Видадь, 2004], содержимое 1 пакетика растворяется в 1 л воды. Доза препарата устанавливает-



Рис. 3. Рак толстой кишки



Рис. 4. Неспецифический язвенный колит

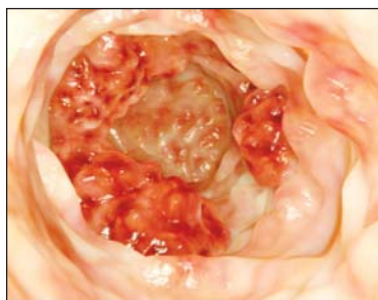


Рис. 5. Болезнь Крона



Рис. 6. Удаление полипа

ся из расчета один литр приготовленного раствора на 15–20 кг массы тела пациента, что соответствует 3–4 л раствора препарата, необходимого для подготовки к исследованию. Раствор предлагается принимать по 200 мл через каждые 20 мин вечером накануне исследования.

На сегодняшний день одним из наиболее востребованных препаратов является Лавакол – единственный российский препарат, в состав которого входит макрогол, признанный специалистами «золотым стандартом» подготовки кишечника к обследованию.

Препарат Лавакол был разработан экспертами ГНЦ колопроктологии МЗ РФ. Выпуск препарата компанией «МосФарма» начал в 2004 г. К настоящему времени накоплен обширный клинический опыт использования Лавакولا, позволяющий оценивать перспективы его применения.

В рамках XIII съезда Научного общества гастроэнтерологов (Санкт-Петербург, март 2013) заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» д.м.н., профессор А.А. Яковлев представил результаты исследования, подтвердившие высокую эффективность и переносимость Лаваккола (макрогола). Для изучения эффективности подготовки к колоноскопии препаратами ПЭГ (Фортранс и Лавакол) в 2012 г. в г. Ростове-на-Дону (РФ) было проведено открытое многоцентровое поперечное исследование в параллельных группах. Исследование проводилось на базе 8 центров, использовался опыт 10 врачей-эндоскопистов. Исследование показало высокую эффективность и переносимость Лаваккола, а также высокий уровень приверженности пациентов к данному методу очистки толстой кишки.

Подготовка кишечника к проведению колоноскопии является сложным процессом, который как правило, нарушает привычный ритм жизни пациентов. Однако, учитывая рост заболеваний кишечника в последнее время, врачам-эндоскопистам и гастроэнтерологам необходимо мотивировать пациентов на проведение этого исследования и, соответственно, на необходимость подготовки кишечника. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту для оптимального выбора препарата для него.

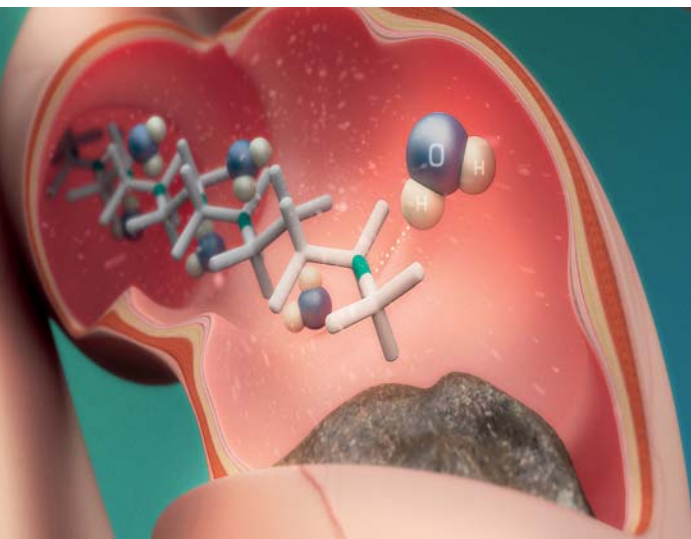
Методика перорального кишечного лаважа с использованием препарата Лавакол является методом выбора по сочетанию безопасности, эффективности и комфортности для пациента при подготовке толстой кишки к обследованию и операциям. Прием раствора не приводит к нарушению физиологических констант организма, показателей гемодинамики, не изменяет самочувствия пациентов. В состав Лаваккола не входят ароматизаторы и вкусовые добавки, что облегчает его прием и улучшает комплаентность. Опыт использования препарата Лавакол дает основание рекомендовать его для широкого использования в клинической практике.

Кроме того, применение препарата Лавакол экономически выгодно для пациентов: Лавакол стоит в аптеках 170 руб., Фортранс – 550 руб. (оба препарата входят в списки ЖНВЛП), Эндофальк – от 500 руб., Флит фосфо-сода – от 1500 руб. Безусловно, минимальную стоимость имеет традиционная подготовка, но при этом способе значительно возрастают трудозатраты, и классическая схема гораздо менее комфортна для пациентов, чем прием современных средств, предназначенных для качественной подготовки.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ЛАВАКОЛ®

**Победа
любит
подготовку!**



Эффективное очищение кишечника перед исследованиями и операциями

- Эффективно очищает кишечник
- Не содержит сахара и сахарозаменителей
- Обладает нейтральным вкусом
- Не влияет на состав микрофлоры кишечника и электролитный баланс
- Фармакоэкономически выгоден
- Удобно дозируется
- Отпускается без рецепта

Совместная разработка ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» и ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»

Лавакол. Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 15 пакетов по 14 г.
Состав: Полиэтиленгликоль ММ 4000 -12,0 г, Натрия сульфат безводного -1,0 г, Натрия гидрокарбонат - 0,6 г, Натрия хлорид - 0,2 г, Калия хлорид - 0,2 г. **Показания к применению:** Подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки, а также к оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в кишечнике (хирургические операции в гастроэнтерологии, проктологии, гинекологии и др.). **Способ дозирования:** 1 пакетик препарата разводят в 1 стакане воды (200 мл) комнатной температуры. Всего необходимо принять 3 литра раствора.



МосФарма

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»

www.mosfarma.ru

www.lavakol.ru

Клиническое течение и подходы к терапии хронического панкреатита у пациентов с сочетанной патологией

К.м.н. Т.А. Руженцова

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Для цитирования. Руженцова Т.А. Клиническое течение и подходы к терапии хронического панкреатита у пациентов с сочетанной патологией // РМЖ. 2015. № 21. С. 1290–1292.

В повседневной практике подбор схемы лечения пациентам с сочетанной патологией различных органов и систем нередко представляет собой сложную задачу. Одновременные назначения разных специалистов в соответствии с имеющимися на сегодняшний день стандартами лечения того или другого заболевания могут приводить к полипрагмазии, что влечет за собой проявления побочных действий препаратов, антагонизм их воздействия и, в результате, прогрессирование симптоматики. Во многих случаях это сопровождается отказом пациента от терапии.

Хронический панкреатит (ХП) – одно из частых заболеваний, которые диагностируют у пациентов с сочетанной патологией. В настоящее время в России отмечается существенный рост числа больных с ХП [1]. Основными причинами этого становятся некачественное питание с избыточным количеством жареного, копченого, жиров, вредные привычки, побочные действия проводимой терапии. В то же время сохраняют свое значение в качестве пускового или усугубляющего фактора желчнокаменная болезнь, заболевания печени и двенадцатиперстной кишки (ДПК), инфекционные болезни, фоновая хроническая патология [1, 2].

Неблагоприятное воздействие на поджелудочную железу оказывают, что хорошо известно, избыточное употребление алкоголя и курение, повышающие риск развития панкреатита в 8–17 раз [3, 4]. Среди часто употребляемых пациентами (как самостоятельно, так и по назначению врача) лекарственных препаратов, приводящих к поражению поджелудочной железы, первые места занимают тиазидные диуретики, фуросемид, эстрогены, метронидазол, изониазид, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ацетилсалициловая кислота, кодеин [5, 6]. В группу особого риска развития лекарственного панкреатита попадают больные, получающие терапию цитостатиками и кортикостероидами [7]. Вероятность осложнения повышается при передозировке препаратов, в т. ч. витамина D, кальция. Риск развития панкреатита часто обусловлен наследственно детерминированным недостатком тех или иных ферментов, участвующих в метаболизме соответствующих веществ.

Различные заболевания сердца и сосудов: инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, миокардит, кардиомиопатии, атеросклероз, васкулиты приводят к недостаточному поступлению крови к поджелудочной железе, что также сопровождается дистрофическими и атрофическими ее изменениями с секреторной недостаточностью [8]. Различные факторы, часто отмечаемые у пациентов с сочетанной патологией, оказывают взаимоусугубляющее действие.

В типичных случаях острого панкреатита (ОП) или обострений ХП характерны интенсивные опоясывающие боли в животе, тошнота, рвота, неоформленный частый липкий стул с сильным запахом. При хроническом течении жалобы нечеткие, часто выражены головокружение, сердцебиение, усиливающиеся после еды. В течение дня больных беспокоят быстрая утомляемость,

раздражительность, плохой аппетит, отвращение к жирной пище. Симптомы усиливаются при употреблении жирной пищи, жареного, спиртного.

Симптомы ХП часто носят неспецифичный характер, длительно расцениваются как проявления других заболеваний, вместе с тем без правильного своевременного лечения могут приводить к развитию сахарного диабета, метаплазии поджелудочной железы и летальному исходу [6, 9].

При пальпации у некоторых больных может быть выявлена болезненность в левом подреберье, подложечной области.

В копрологическом анализе отмечают стеаторею, амилорею, креаторею, повышение уровня эластазы-1. В анализе крови могут быть признаки анемии, гипопроотеинемии. Уровни α -амилазы и липазы в сыворотке крови повышаются только при ОП или выраженном обострении ХП.

Для оценки состояния поджелудочной железы на сегодняшний день наиболее информативным из широкодоступных методов считается ультразвуковое исследование (УЗИ).

Основу лечения ХП составляют диета и заместительная ферментотерапия. Ферментные препараты улучшают состояние больных, снимая или значительно уменьшая болевой синдром и другие проявления заболевания, способствуют перевариванию пищи. При попадании в ДПК они инактивируют холецистокинин-рилизинг фактор, который повышает в крови уровень холецистокинина 2. В результате этого снижаются секреторная активность поджелудочной железы и внутрипротоковое давление, уменьшаются отечность и аутолиз клеток.

В настоящее время в клинической практике используется большое число ферментных препаратов, характеризующихся различной комбинацией компонентов, энзимной активностью, способом производства и формой выпуска. При выборе ферментного препарата в каждом конкретном случае врач должен обращать внимание на его состав, активность компонентов и форму. Доказанной эффективностью с минимальным количеством побочных действий при лечении ХП обладают препараты на основе панкреатических ферментов животного происхождения. Они могут применяться как постоянно, в качестве заместительной терапии, так и однократно, при нарушениях диеты. Доза подбирается индивидуально. Отсутствие эффекта может быть связано как с недостаточной действующей дозой, так и с инактивацией действующих веществ в желудке. С учетом этого препарат, назначаемый для заместительной ферментотерапии, должен иметь кислотоустойчивую защиту, вместе с тем легко и быстро распределяться в объеме пищи. Этим требованиям соответствует панкреатин, который состоит из заключенных в желатиновую капсулу мини-микросфер, содержащих амилазу, липазу, протеазу, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Цель исследования. Оценить влияние заместительной ферментотерапии на качество жизни у пациентов с ХП на фоне сочетанной патологии.

Пациенты и методы. В исследование было включено 68 пациентов в возрасте от 48 до 99 лет, из них женщин – 39, мужчин – 29, находящихся на амбулаторном наблюдении и лечении по поводу ХП в сочетании с другой патологией. Диагноз был поставлен на основании жалоб, анамнеза, клинического осмотра, результатов копрологического анализа и данных УЗИ, которое выполняли с помощью сканера ACCUVIX XQ (производства MEDISON, Корея). Пациентам проводили лабораторное обследование с оценкой клинического и биохимического анализа крови, электрокардиографическое исследование, при необходимости суточное мониторирование электрокардиограммы.

Среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы отмечали: гипертоническую болезнь 1-й степени у 8 пациентов (12%), 2-й степени – у 21 (31%), 3-й степени – у 39 (57%); ишемическую болезнь сердца – у 66 (97%), в т. ч. постинфарктный кардиосклероз – у 32 (47%), стенокардию напряжения – у 34 (50%); фибрилляцию предсердий – у 22 (32%), в т. ч. постоянной формы – у 15 (22%). Из патологии других органов регистрировали хроническую обструктивную болезнь легких – у 29 (43%), хронический гастрит – у 57 (84%), хронический дуоденит – у 35 (51%), хронический холецистит – у 51 (75%), желчнокаменную болезнь – у 21 (31%), в т. ч. состояние после холецистэктомии – у 12 (18%), хрони-

ческую почечную недостаточность – у 22 (32%), остеохондроз – у 66 (97%), в т. ч. с радикулитом – у 58 (85%). Сахарный диабет был выявлен у 28 больных (41%). Среди пациентов курящих было 36 (53%), регулярно нарушающих рекомендации по диетотерапии – 27 (40%). В соответствии с имеющимися диагнозами пациенты получали стандартное лечение и диетотерапию, согласно рекомендациям.

Для оценки эффективности ферментотерапии больные были распределены на 2 группы. В основную группу включили 36 пациентов, которым был назначен панкреатин в дозе 10 тыс. ед. 3 р./сут во время еды. В группу сравнения вошло 32 пациента, которые не получали ферментов (12 больных) или принимали другие ферментные препараты (20 больных). Сравняемые группы были сопоставимы между собой по возрастному и гендерному составу, особенностям течения ХП и другой патологии, проводимой базисной терапии. Результаты лечения оценивали при повторном обследовании на 30-е $\pm$ 4 сут.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 6.1 с расчетом Z-критерия. Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты. У большинства больных преобладали жалобы неспецифического характера на общую слабость, головокружения, сердцебиения и перебои

Таблица 1. Частота симптомов хронического панкреатита в зависимости от проводимой терапии

Симптомы	Основная группа (на фоне приема панкреатина), n=36 (100%)		Группа сравнения (без ферментотерапии или на фоне приема других препаратов), n=32 (100%)	
	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Боли в эпигастрии после еды	8 (22)	0*	6 (19)	3 (9)
Дискомфорт в животе, урчание, метеоризм	16 (44)	6 (17)	15 (47)	10 (31)
Отрыжка	21 (58)	14 (39)	22 (69)	17 (53)
Тошнота	11 (31)	2 (6)*	11 (34)	7 (22)
Рвота	2 (6)	0	1 (3)	0
Частый жидкий стул	13 (36)	2 (6)	10 (31)	3 (9)
Слабость, усиливающаяся после еды	27 (75)	3 (8)*	25 (78)	14 (44)
Головокружения, усиливающиеся после еды	21 (58)	4 (11)*	23 (72)	12 (38)
Сердцебиения, перебои в работе сердца, усиливающиеся после еды	31 (86)	5 (14)*	26 (81)	20 (63)
Гипотония после еды	24 (67)	2 (6)*	18 (56)	13 (41)
Улучшение самочувствия	–	34 (94)*	–	15 (47)

Примечание: * – достоверные различия с группой сравнения при $p < 0,05$

Таблица 2. Частота нарушений, выявляемых при лабораторном и ультразвуковом исследовании у больных хроническим панкреатитом в зависимости от проводимой терапии

Патологические изменения		Основная группа (на фоне приема панкреатина), n=36 (100%)		Группа сравнения (без ферментотерапии или на фоне приема других препаратов), n=32 (100%)	
		До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Клинический анализ крови	Гипохромная анемия	30 (83)	13 (36)	26 (81)	16 (50)
	Стеаторея	36 (100)	28 (78)	32 (100)	27 (84)
Копрологический анализ	Амилорея	36 (100)	29 (81)	32 (100)	28 (88)
	Креаторея	29 (81)	26 (72)	30 (94)	27 (84)
УЗИ	Диффузные изменения	36 (100)	36 (100)	32 (100)	32 (100)
	Увеличение размеров	11 (31)	0*	8 (25)	4 (12)

Примечание: * – достоверные различия с группой сравнения при $p < 0,05$

в работе сердца (табл. 1). Реже отмечали тошноту, боли в животе, частый неоформленный стул до 4 р./сут. При объективном обследовании на электрокардиограммах или по результатам суточного мониторирования по Холтеру у 58 больных (86%) выявляли вентрикулярную или суправентрикулярную экстрасистолию, эпизоды синусовой, а иногда и суправентрикулярной тахи- и брадикардии или аритмии. У 18 (26%) больных проводимая терапия β -блокаторами и антиаритмическими препаратами была неэффективной. Через 1 мес. после лечения в основной группе, получавшей панкреатин, достоверно реже отмечали как характерные для панкреатита жалобы (боли в эпигастрии, тошноту), так и нехарактерные: слабость, головокружение, сердцебиение и перебои в работе сердца, гипотонию. При сохранении симптомов большинство пациентов на фоне лечения панкреатином отмечали улучшение самочувствия, в то время как в группе сравнения положительное действие терапии наблюдалось менее чем в половине случаев.

По данным лабораторного исследования и УЗИ достоверно чаще в основной группе регистрировали нормализацию размеров поджелудочной железы (табл. 2). По результатам электрокардиографии и суточного мониторирования по Холтеру в основной группе у 26 больных (72%) была зарегистрирована выраженная положительная динамика, тогда как в группе сравнения – у 6 (19%).

Обсуждение. В исследование были включены пациенты с ХП в сочетании с разнообразной хронической патологией. Болевой синдром не носил интенсивного опоясывающего характера, что соответствовало диагнозу. Чаще пациентов беспокоили локальная болезненность в эпигастральной области, чувство тяжести или дискомфорта после еды, урчание в животе, метеоризм. Больные отмечали эпизоды отрыжки, тошноты, иногда рвоты, неустойчивый обильный липкий стул с выраженным запахом. Однако, по-видимому, при соблюдении рекомендованной диеты, небольшом объеме употребляемой пищи у значительного числа больных типичных симптомов не отмечалось.

Часто основными жалобами больных становились слабость, усиливающаяся после еды, головокружение, сердцебиение и перебои в работе сердца. При измере-

нии артериального давления отмечалась гипотония. С этими жалобами больные, как правило, обращались к кардиологу и невропатологу. При этом стандартная антиаритмическая терапия не давала устойчивого положительного результата, но появлялись или усиливались жалобы на дискомфорт или боли в животе, тошноту, нарушения стула. По-видимому, особенности состояния больных были связаны с патологическими изменениями не только в поджелудочной железе, но и в желудке, ДПК, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой системах. Выраженный положительный эффект на фоне применения панкреатина был обусловлен действием комплекса компонентов на пищеварительный процесс с отсутствием побочных действий.

Таким образом, ферментотерапия ХП у пациентов с сочетанной патологией способствует улучшению качества жизни путем устранения как типичных, так и неспецифических симптомов: слабости, головокружения, сердцебиения и перебоев в работе сердца. Положительная динамика подтверждается результатами объективных исследований. В качестве препарата выбора для пациентов с сочетанной патологией рекомендуется панкреатин.

Литература

1. Бондаренко О.А., Плотнокова Е.Ю. Патогенетически обоснованная терапия хронического панкреатита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением // *Лечащий врач*. 2013. № 2. С. 45–49.
2. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах. М.: Архивъ внутренней медицины, 2014. 37 с.
3. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig Dis Sci*. 1999. Vol. 44. P. 1301–1311.
4. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T. et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases // *Pancreas*. 2000. Vol. 21. P. 109–114.
5. Скуя Н.А. Заболевания поджелудочной железы. М.: Медицина, 1985. С. 36.
6. *The Pancreas*. Ed. H.G. Beger et al. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1998. Vol. 1. 885 p.
7. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина. 2003. С. 368–371.
8. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Е.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина. 2005. 504 с.
9. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. С. 313.

Особенности гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена: возможности дополнительной терапии

Профессор М.Е. Стаценко, профессор С.В.Туркина, к.м.н. Н.Н. Шилина, М.А. Косивцова

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А. Особенности гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена: возможности дополнительной терапии // ПМЖ. 2015. № 21. С. 1293–1297.

Поражение печени при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) развивается в достаточно большом числе случаев. Показатели ремоделирования сердца и структурно-функциональные изменения печени при этом тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены, а тяжелое поражение печени ассоциируется с плохим прогнозом при ХСН [1]. При этом механизмы формирования структурных и функциональных нарушений печени при ХСН ишемического генеза при ее сочетании с НУО имеют определенные особенности, опосредуемые присутствием как ХСН, так и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП наиболее распространена прежде всего в популяции пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [2].

В основе формирования поражения печени у пациентов с ХСН ишемического генеза лежат прежде всего гемодинамические механизмы, что сопровождается повышением механического давления в печеночных синусах и желчных канальцах, повышением уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови даже при начальных проявлениях сердечной недостаточности, а выраженность холестаза коррелирует с классом ХСН [3]. По данным исследования CHARM (2009) [4], повышенный уровень билирубина был наиболее важным предиктором госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и кардиоваскулярной смертности. Венозный застой, ишемия за счет снижения сердечного выброса, артериальная гипоксемия приводят к формированию гипоксии печеночной ткани и ее ишемическому повреждению. Клиническими формами поражения печени при ХСН ишемического генеза являются: застойная гепатопатия, ишемический гепатит, кардиальный фиброз и цирроз печени [5].

В основе формирования поражения печени при МС и СД 2-го типа – НАЖБП (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) лежат иные патогенетические механизмы и прежде всего феномен инсулинорезистентности (ИР). Отмечено, что НАЖБП статистически значимо ассоциирована как с печеночной ИР, так и с ИР жировой и периферических тканей [6], в результате чего повышается периферический липолиз и увеличивается количество свободных жирных кислот (СЖК), доступных для захвата и последующего окисления гепатоцитами, формируется

каскад реакций, ведущих к интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеинов. Увеличение поступления СЖК в печень, снижение скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, а также повышенный синтез жирных кислот в митохондриях печени, которые являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ), по мнению D. Pessayre et al. (2000) [7], способствуют запуску внутриклеточной выработки митохондриями субстанций окислительного стресса, вызывающих индукцию цитокинов, FAS-лигандов и, в итоге, воспаление и некроз гепатоцитов, развитие фиброза и в дальнейшем цирроза печени. Кроме того, повышенное содержание СЖК и триглицеридов (ТГ) в гепатоците коррелирует с формированием феномена «липотоксичности» на уровне гепатоцита [8], что рассматривается как ключевой фактор активации фиброгенеза в клетках Ито [9].

Следует отметить и еще один неблагоприятный результат «печеночной липотоксичности» – нарастание в крови содержания атерогенных форм липопротеинов низкой и очень низкой плотности, способствующих развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса. M. Ekstedt et al. (2006) показали, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) был вдвое выше, чем в общей популяции [10]. Тяжесть кардиальной патологии прямо коррелирует с сердечно-сосудистыми исходами [11].

Поэтому для оценки особенностей гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с ХСН и НАЖБП в рамках МС или СД в клинике внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета было проведено проспективное исследование в параллельных группах, в которое были включены 410 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет. Все больные прошли стационарный этап реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

В зависимости от наличия МС или СД пациенты были рандомизированы в группы. 1-я группа (n=50) была представлена пациентами с ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002) на 22–30-е сут после перенесенного ИМ с клинико-лабораторными проявлениями МС (ВНОК, 2009) без нарушений углеводного обмена (33 мужчины, 17 женщин, средний возраст – 56,4 $\pm$ 3,5 года).

2-я группа (n=50) включала пациентов с ХСН и МС с нарушениями углеводного обмена (17 мужчин, 33 женщины, средний возраст – 57,4±3,6 года), из которых 32% пациентов имели нарушение гликемии натощак, 68% – нарушение толерантности к углеводам.

3-я группа включала 210 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – 60,8±4,8 года) с ХСН I–III ФК на 22–30-е сут после перенесенного ИМ и СД 2-го типа. На момент включения в исследование у пациентов имелась компенсация углеводного обмена, достигнутая с помощью диеты и пероральных сахароснижающих средств в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2011).

4-я группа (n=100) была представлена пациентами в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – 58,6±4,2 года) с ХСН I–III ФК на 22–30-е сут после перенесенного ИМ без клинико-лабораторных проявлений МС или СД 2-го типа (группа контроля).

Все пациенты получали базисную терапию сердечной недостаточности (бисопролол, периндоприл, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, симvastатин, диуретики (фуросемид или индапамид), спиронолактон, при необходимости – нитраты) и базисную сахароснижающую терапию (метформин и/или глибенкламид). Средние дозы базисных препаратов, применяемых для лечения ХСН и СД 2-го типа, статистически достоверно не различались между группами.

Всем пациентам проводили физикальное обследование, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Пациенты выполняли нагрузку в виде теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), у них определяли уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом (Biomedica, Slovakia). Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили с помощью эхокардиографии по общепринятой методике на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия) с доплеровским датчиком. Вариабельность ритма сердца (ВРС) проводили на приборе «Варикард-1.41» (Россия). Запись ЭКГ осуществляли в течение 5 мин утром в состоянии покоя в одном из стандартных отведений в положении лежа через 15 мин после адаптации больного к обстановке и во время активной ортостатической пробы с расчетом основных показателей (Баевский Р.М. и др., 2001). Оценка структурного состояния печени проводилась на ультразвуковом сканере My Lab-90 (Esaote, Италия). Изучение функционального состояния печени включало определение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, ЩФ и ГГТП, общего белка и альбумина, общего билирубина, тимоловой пробы и протромбинового индекса в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе Liasys-2 (AMS, Италия). Рассчитывали индекс стеатоза печени по Lee Jeong-Hoon et al. (2010) по формуле:

$ИС = 8 \times (АЛТ/АСТ) + ИМТ (+2 \text{ у женщин}; +2 \text{ при наличии СД}),$

где АЛТ – показатель активности АЛТ в Е/л, АСТ – показатель активности АСТ в Ед/л, ИМТ – индекс массы тела ($кг/м^2$).

Изучение состояния углеводного и липидного обмена, оценка ИР проводились с помощью общепринятых методик.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи пакета прикладных программ для обработки медицинской и биологической информации Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) с привлечением встроенных функций программы MS Excel и программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc.). При поиске пато-

генетических особенностей ХСН при разной степени выраженности нарушения углеводного обмена в целях удобства анализа снижение размерности фазового пространства до фазовой плоскости использовали с привлечением либо аппарата пошагового линейного дискриминантного анализа, либо канонической корреляции.

Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены региональным этическим комитетом (протокол № 154-212 от 12 марта 2011 г.).

При ультразвуковом исследовании печени гепатомегалия была отмечена у 48% пациентов с ХСН и МС без НУО, 68% и 92% пациентов с ХСН и МС с НУО и СД 2-го типа соответственно vs в 36% случаев в группе пациентов с «изолированной» ХСН. У 100% у больных с ХСН и СД 2-го типа были отмечены признаки стеатоза печени, который, по данным многофакторного регрессионного анализа, в группе ХСН и НУО был связан с показателями оценки вариабельности сердечного ритма ($ИСП = 27,981 + 0,01156 \cdot СИс - 0,002 \cdot ТРл + 0,2778 \cdot ЛФл - 1,121 \cdot ЛФ/НФл$, $R^2 = 0,316$), глюкозы крови натощак ($ИСП = 14,1197 + 4,9083 \cdot глю$, $R^2 = 0,3098$), липидного профиля ($ИСП = 30,652 + 2,437 \cdot ОХС + 3,7226 \cdot ТГ - 3,97 \cdot ХСЛНП + 1,8224 \cdot ИА - 5,7741 \cdot ХС ЛПОНП$, $R^2 = 0,2375$), окислительного стресса ($ИСП = -6,4938 + 5,2133 \cdot МДА + 0,027 \cdot Кат$, $R^2 = 0,2813$).

Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Гепато» и «Кардио» показывает, что в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО, ХСН и СД 2-го типа и ХСН имеет место различный характер гепатокардиальных взаимоотношений (рис. 1). Анализ распределения пациентов разных групп в пространстве функций «Гепато» и «Кардио» (рис. 2) показывает, что снижение медиальных значений функции «Гепато» в ряду «ХСН – ХСН+МС без НУО – ХСН+МС с НУО – ХСН+СД» сопровождается одновременным снижением медиальных значений функции «Кардио». Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в группах больных с ХСН и МС как без НУО, так и с НУО, ХСН и СД 2-го типа и ХСН имеет место различный характер гепатокардиальных взаимоотношений.

Анализ полученных в ходе исследования данных свидетельствуют о том, что повышение активности СНС в группе пациентов с ХСН и МС с НУО и ХСН и СД 2-го типа, опосредованное как наличием ХСН, так и присутствием МС, сопровождается нарастанием индекса стеатоза печени и повышением уровня ГГТП. С другой

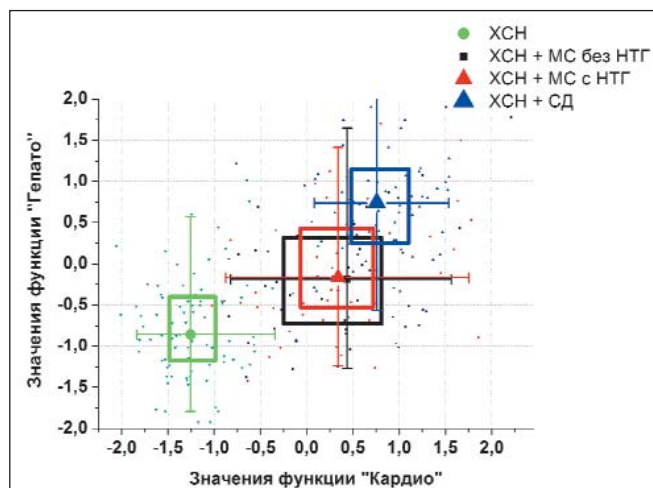
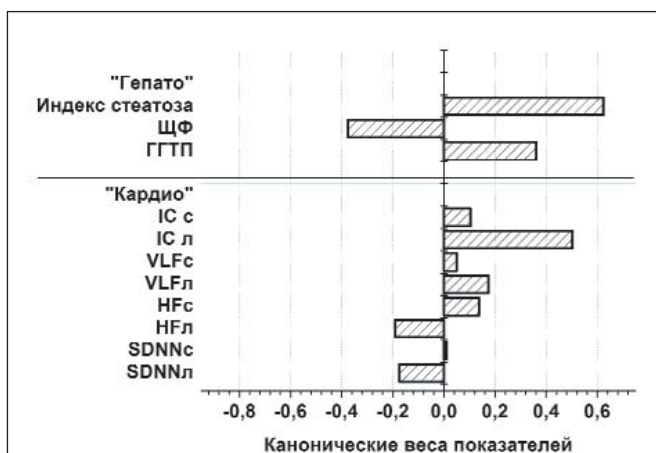


Рис. 1. Распределение пациентов по значениям канонических функций, отражающих гепатокардиальные взаимоотношения

стороны, по данным L. Putthmana et al. (2001) [12], НАЖБП может способствовать дальнейшему прогрессированию автономной дисфункции, что приводит к формированию факторов дополнительного кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН и НУО, а также может усугублять структурно-функциональные нарушения со стороны сердца. В ходе исследования было показано: показатель индекса стеатоза печени, а также частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ в группах больных с ХСН и МС, СД 2-го типа оказались взаимосвязанными с различными типами ремоделирования сердца, что может говорить о существовании гепатокардиального континуума.

Гепатокардиальные взаимоотношения в группе пациентов с изолированной ХСН носят иной характер, что, по-видимому, связано с тем, что в основе формирования поражения печени у пациентов с ХСН ишемического генеза лежат прежде всего гемодинамические механизмы (нарушения портальной гемодинамики, снижение линейной скорости кровотока по портальным венам, значительное расширение печеночных и нижней полой вены, увеличение застоя в воротной вене). Эти изменения сопровождаются повышением механического давления в печеночных синусоидах и желчных канальцах, что может приводить к повышению уровня ЩФ в сыворотке крови даже при самых умеренных уровнях сердечной недостаточности [3]. Пассивный венозный застой, ишемия за счет снижения сердечного выброса, артериальная гипоксемия формируют гипоксию печеночной ткани – «ишемическую гепатопатию» [1], а гиперсимпатикотония, отмечаемая в группе пациентов с ХСН, выступает лишь как триггер сердечно-сосудистых нарушений.

Безусловно, основой профилактики ремоделирования и развития фиброза сердца и печени у пациентов с ХСН является использование препаратов, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). [13], что связано с существенной ролью внутриорганной РААС в регуляции роста, пролиферации, апоптоза клеток, образования активных форм кислорода, воспаления и фиброгенеза. Однако присутствие НАЖБП у пациентов с ХСН и особенности формирования гепатокардиальных взаимоотношений диктуют необхо-

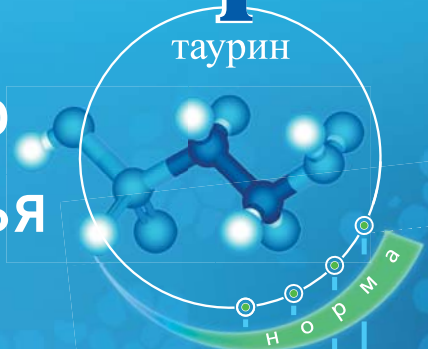


Примечание: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; IC (%) – индекс централизации регуляторных систем; HF, LF, VLF (%) – соответственно мощность спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний

Рис. 2. Относительный вклад групп показателей, отражающих состояние синдрома кардиальной дисрегуляции и нарушения функционального состояния печени у пациентов исследуемых групп, в первый набор функций

Дибикор®

регулятор
здоровья



- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- улучшает обменные процессы в печени
- снижает выраженность факторов риска ССЗ

Таурин включен в Национальные рекомендации
ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3 Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

www.dibikor.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

димость использования дополнительной гепатопротекторной терапии у этой категории пациентов. Интерес представляют экспериментальные данные, свидетельствующие о гепатопротекторных свойствах таурина в лечении НАЖБП. Результаты экспериментального исследования Gentile et al. (2011) говорят о возможности таурина снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса, подавлять активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, проявления хронического системного воспаления в гепатоцитах. Кроме того, таурин подавлял аккумуляцию ТГ в гепатоцитах, что позволяет рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП [14]. На модели НАСГ у крыс было показано, что при диете, обогащенной жирами, таурин существенно уменьшает вес печени, активность трансаминаз в сыворотке, уровень ТГ и глюкозы, окислительный стресс, количество экспрессируемой mRNA фактора некроза опухоли α , трансформирующего ростового фактора β и проколлагена 1; значительно увеличивает экспрессию адипонектина по сравнению с таковой в опытной группе.

Поэтому на втором этапе исследования в нашей клинике проводилась оценка эффективности таурина (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с СД 2-го типа. 4-месячная терапия Дибикором в дозе 500 мг 2 р./сут в составе комбинированной терапии у пациентов с СД 2-го типа и ИБС позволила не только дополнительно снизить уровень атерогенных липидов (обнаружено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП (Δ , % = -17%) и ТГ (Δ , % = -16%) в группе пациентов, принимавших таурин в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2-го типа), но и способствовала снижению уровня ферментов цитолиза на фоне приема статинов, что может быть опосредовано его модулирующим (индуцирующим) действием на систему CYP450 3A4 и гепатопротекторным действием [15]. Результаты наших исследований согласуются с данными исследования Н.В. Лосева и Е.Е. Моисеенко [16], в котором таурин продемонстрировал гепатопротекторное и дополнительное липидснижающее действие у пациентов с НАСГ, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику печеночных проб у пациентов, принимающих статины. Благоприятное влияние таурина на уровень ТГ является патогенетически важным, т. к. их избыток коррелирует с формированием феномена липотоксичности на уровне гепатоцита, способствуя активации их апоптоза [17].

Исходно повышение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не более 3-кратного превышения верхней границы нормы) отмечалось в 20% случаев во 2-й группе и в 23,3% – в 1-й группе. Через 16 нед. приема таурина в составе комбинированной терапии СД 2-го типа и ХСН и ни у одного пациента во 2-й группе не регистрировалась гиперферментемия, тогда как в 1-й группе в 10% случаев сохранилось повышение уровня активности АСТ. Различия между группами статистически значимы. Кроме того, отмечено достоверное снижение активности АСТ и АЛТ во 2-й группе пациентов, дополнительно принимающих таурин (Δ , % = -39,06 и -26,93 соответственно vs Δ , % = -4,1 и -0,98 в 1-й группе).

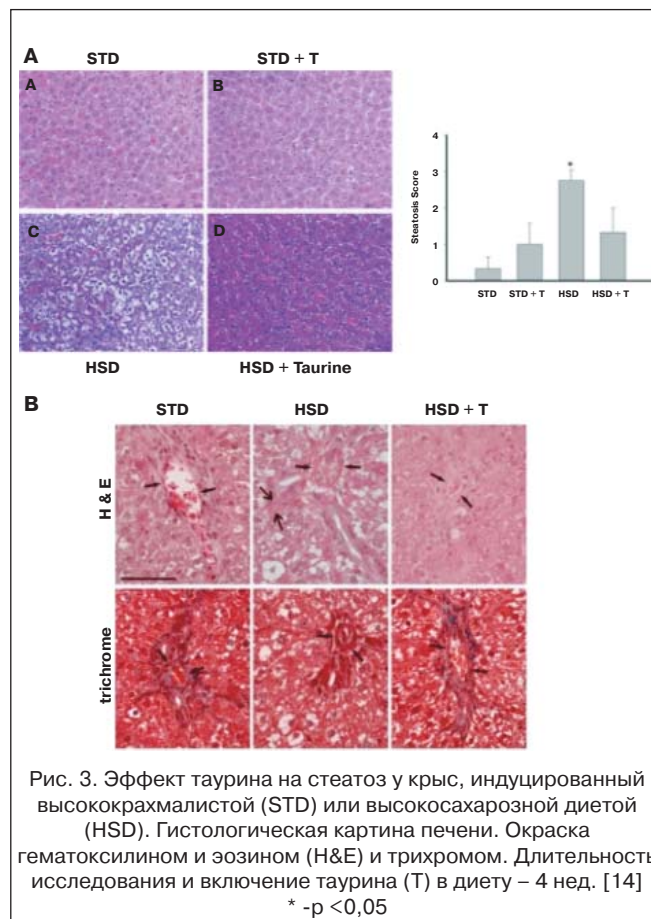


Таблица 1. Динамика показателей функционального состояния печени у больных ХСН и СД 2-го типа при приеме Дибикора в составе комбинированной терапии

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ , %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ , %	p'
	Исходно	16 нед.		Исходно	16 нед.		
Билирубин общий, мкмоль/л	13,6 $\pm$ 5,4	15,4 $\pm$ 4,9	13,7	13,8 $\pm$ 4,21	12,7 $\pm$ 4,37	-8,05#	НД
Активность ГГТП, ед/л	28,6 $\pm$ 11,4	26,8 $\pm$ 9,12	-6,9	33,8 $\pm$ 18,4	19,7 $\pm$ 8,1*#	-41,9	$p < 0,05$
Активность ЩФ, ед/л	2,9 $\pm$ 0,7	2,89 $\pm$ 0,63	-0,34	2,2 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,36*#	-22,27	$p < 0,05$
АЛТ, ед/л	27,5 $\pm$ 11,54	26,4 $\pm$ 18,9	-4,1	31,1 $\pm$ 5,3	18,92 $\pm$ 8,3*#	-39,06#	$p < 0,05$
АСТ, ед/л	20,9 $\pm$ 8,4	20,45 $\pm$ 6,3	-0,98	29,7 $\pm$ 11,9	21,67 $\pm$ 4,94*#	-26,93	$p < 0,05$
Тимоловая проба, ед	1,72 $\pm$ 0,35	1,91 $\pm$ 0,5	11,04	1,7 $\pm$ 0,98	1,79 $\pm$ 0,54	3,47	НД
Общий белок, г/л	66,9 $\pm$ 4,54	65,3 $\pm$ 5,12	-2,39	70,6 $\pm$ 6,94	70,86 $\pm$ 7,8	0,35	НД
Альбумин, г/л	44,8 $\pm$ 5,96	45,13 $\pm$ 4,88	0,67	43,3 $\pm$ 7,7	45,16 $\pm$ 8,06	4,25	НД
ПТИ, %	83,13 $\pm$ 10,88	82,26 $\pm$ 9,92	-1,04	84,0 $\pm$ 9,31	90,3 $\pm$ 4,3*#	7,54	НД
Индекс стеатоза печени, ед	67,73 $\pm$ 17,92	68,12 $\pm$ 18,38	0,68	72,27 $\pm$ 14,25	63,47 $\pm$ 17,95*#	-12,04	$p < 0,05$
Индекс фиброза печени, ед	-0,73 $\pm$ 0,4	-0,709 $\pm$ 0,47	-2,8	-0,52 $\pm$ 0,55	-0,63 $\pm$ 0,09	21,15	НД

Примечание: * – достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$; # – достоверность различий между группами при $p < 0,05$; p' – достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп; НД – не достоверно

Выявлено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у пациентов, получающих комбинированную терапию с включением таурина. Активность ЩФ снизилась на 22,7% во 2-й vs 0,34% в 1-й группе ($p < 0,05$), а ГГТП – на 41,86% vs 6,94% во 2-й и 1-й группах соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов, получающих таурин в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2-го типа, статистически значимо уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТП (с 26,7 до 0%), тогда как в 1-й контрольной группе повышение ГГТП выше 54 ед/л у мужчин и более 35 ед/л у женщин сохранилось у 20% пациентов. Обращает на себя внимание достоверное увеличение ПТИ во 2-й группе ($\Delta, \% = 7,54$ vs $\Delta, \% = -1,04$ в 2-й и 1-й группах соответственно, $p < 0,05$) (табл. 1).

Установленное в ходе исследования положительное влияние таурина на функциональные показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза, по-видимому, обусловлено доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами таурина [18].

Нами проводилась оценка индекса стеатоза печени (FLI) [19] и фиброза печени (NFS) [20], рекомендованного EASL – ALEN для неинвазивной диагностики тяжести поражения печени (2015) в различных клинических ситуациях [21].

$$FLI = (e^{0,953 \cdot \log_e(TG) + 0,139 \cdot IMT + 0,718 \cdot \log_e(GGT) + 0,053 \cdot OT - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \cdot \log_e(TG) + 0,139 \cdot IMT + 0,718 \cdot \log_e(GGT) + 0,053 \cdot OT - 15,745})$$
 * 100 и NAFLD Fibrosis Score (NFS) = $(-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (года)} + 0,094 \times IMT (кг/м^2) + 1,13 \times HTГ/СД (да = 1, нет = 0) + 0,99 \times АСТ/АЛТ \text{ отношение} - 0,013 \times \text{число тромбоцитов} (\times 10^9/л) - 0,66 \times \text{альбумин г/дл})$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение таурина в составе комбинированной терапии пациентам с ХСН и СД 2-го типа с НАЖБП сопровождалось достоверным снижением индекса стеатоза печени на $\Delta, \% = -12,4\%$ vs $\Delta, \% = 0,68\%$ в контрольной группе. Различия между группами достигли статистической значимости. Результаты согласуются с данными экспериментального исследования C.L. Gentile et al. (2011), которые показали высокий терапевтический потенциал таурина при неалкогольном стеатозе печени [14] (рис. 3).

Таким образом, применение таурина в клинике и эксперименте свидетельствуют о его значимых органо-гепатопротекторных эффектах и может быть использовано для коррекции метаболических нарушений и усиления липидоснижающего действия статинов при НАЖБП.

Литература

1. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. 2005. № 1. С. 28–32.
2. Bedogni G. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study // *Hepatology*. 2005. Vol. 42. P. 44–52.
3. Vasconcelos L., Almeida E., Bachur L. Clinical Evaluation and Hepatic Laboratory Assessment in Individuals with Congestive Heart Failure // *Arq. Bras. Cardiol*. 2007. Vol. 88. № 5. P. 524–529.
4. Larry A. et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // *European Journal of Heart Failure*. 2009. № 11. P. 170–177.
5. Giallourakis C.C., Rosenberg P.M., Friedman L.S. The liver in heart failure // *Clin Liver Dis*. 2002. Vol. 6. № 4. P. 947–967.
6. Bugianesi E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia*. 2005. № 8. P. 634–642.
7. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms // In: *Hepatology 2000. Falk symposium 117*. Kluwer Academic publishers 2000. P. 57–76.
8. Vidal-Puig A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // *Joint EASL AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease»*, Vienna, Austria, 2009. Program and Abstracts. P. 17.
9. Trauner M., Arrese M., Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity // *Biochim Biophys Acta*. 2010. Vol. 1801. № 3. P. 299–310.
10. Ekstedt M. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*. 2006. № 44. P. 865–873.
11. Petta S. et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease // *J Hepatol*. 2015. № 62. P. 928–933.
12. Puthumana L., Chaudhry V., Thuluvath P.J. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis // *J Hepatol*. 2001. Vol. 35. № 6. P. 733–738.
13. Munshi M.K., Uddin M.N., Glaser S.S. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis // *Exp Biol Med*. 2011. Vol. 236 (5). P. 557–566.
14. Gentile C.L. et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011. Vol. 301 (6). P. 1710–1722.
15. Ших Е.В., Махова А.А., Шумянцева В.В. Возможности использования таурина в качестве средства, предупреждающего лекарственное поражение печени // *PMJ. Гастроэнтерология. Хирургия*. 2015. № 13.
16. Лосева Н.В., Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // *Фарматека*. 2010. № 13. С. 63–67.
17. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol Metab*. 2003. № 14. P. 398–403.
18. Walczewska M., Marcinkiewicz J. Taurine chloramine and its potential therapeutical application // *Przegl Lek*. 2011. Vol. 68 (6). P. 334–337.
19. Bedogni G. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterology*. 2006. № 6. P. 33–38.
20. Angulo P. et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD // *Hepatology*. 2007. Vol. 45. № 4. P. 846–854.
21. Castera L. et al. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *Journal of Hepatology*. April 2015. doi :10.1016/j.jhep.2015.04.006.

Острый гепатит смешанного генеза (фульминантное течение) у пациента с подострым миокардитом и хроническим гломерулонефритом

К.м.н. Г.Г. Карнута, профессор Л.А. Панченкова, к.м.н. Т.Е. Юркова

НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Для цитирования. Карнута Г.Г. Панченкова, Л.А., Юркова Т.Е. Острый гепатит смешанного генеза (фульминантное течение) у пациента с подострым миокардитом и хроническим гломерулонефритом // РМЖ. 2015. № 21. С. 1298–1302.

Токсический гепатит (ТГ) – это заболевание печени острого или хронического течения, развивающееся в результате попадания в организм химических или других вредных веществ (лекарственные препараты, алкоголь, токсины грибов), их токсического действия на клетки печени, сопровождающее воспалением клеток и их гибелью.

В последние годы одной из самых важных и сложных проблем гепатологии являются лекарственные и алкогольные поражения печени. Количество применяемых лекарственных препаратов увеличивается с каждым годом, зачастую лекарства принимаются без назначения и согласования с врачом. Диапазон возможных поражений печени вследствие применения лекарственных препаратов достаточно широк. Но наиболее опасными для жизни являются острые поражения печени, способные привести к быстрому смертельному исходу. К сожалению, четких статистических данных о лекарственных гепатитах ни в нашей стране, ни за рубежом нет. По данным литературы, частота лекарственных гепатитов составляет от 1 до 28% всех побочных действий, связанных с медикаментозной терапией. По некоторым источникам, гепатотоксичность лекарственного препарата является причиной желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Спектр гепатотоксического действия лекарств характеризуется вариабельностью: от субклинических форм до фульминантного гепатита (ФГ). Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют 12% всех случаев ФГ [2, 6, 10].

Существует ряд факторов, предрасполагающих к ЛПП: индивидуальная непереносимость тех или иных препаратов, обусловленная наличием сопутствующей патологии, алкогольного анамнеза, перенесенными ранее заболеваниями печени (вирусный гепатит А, неалкогольный стеатогепатит), снижение функции почек, имевшие место в прошлом аллергические реакции на любые лекарственные препараты, наследственность (аллергические реакции на лекарственные препараты у ближайших родственников), заболевания аутоиммунной природы у пациента. Возможны расовые отличия (различия в работе цитохрома семейства P450). Одним из важных факторов является возраст, т. к. у пожилых восприимчивость к гепатотоксическому действию лекарств возрастает. Это объясняется не столько снижением активности ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарств, сколько уменьшением объема печени и интенсивности печеночного кровотока.

В клинической практике выделяют 3 основных типа ЛПП, различаемых преимущественно на основе данных лабораторно-инструментальных исследований: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный.

Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно, протекать в желтушной и безжелтушной формах, претерпевать спонтанное обратное развитие или прогрессировать с исходом в фиброз и цирроз печени. Наиболее тяжелым проявлением может быть печеночная кома, развивающаяся сразу же после введения препарата (рентгеноконтрастные вещества, фторотановый наркоз).

Выделяется 3 механизма ЛПП: прямое токсическое воздействие препарата на клетки печени; токсическое действие метаболитов лекарственных средств; иммунологические поражения печени. Нередко гепатотоксическими свойствами обладает не лекарственный препарат, а его метаболит, образующийся в ходе биотрансформации лекарства в печени. Типичный пример этого – парацетамол, который является причиной почти половины случаев ФПН [2, 6, 13]. Образование токсических производных характерно для лекарств, метаболизируемых при участии цитохрома семейства P450. Характерно, что токсические эффекты метаболитов лекарственных средств могут сопутствовать их фармакологической активности.

Понятие о гепатотоксичности включает истинную токсичность химического агента, которая зависит от дозы и времени приема лекарства, и идиосинкразию, которая является индивидуальной реакцией, не зависит от дозы препарата и может быть обусловлена различными механизмами, в т.ч. иммуноаллергическими. Поэтому лекарства, поражающие печень, подразделяются на 2 группы: истинно токсические и препараты, способные вызывать идиосинкразию [4, 8–12]. К препаратам 1-й группы можно отнести следующие: фторотан, противотуберкулезные препараты, например изониазид, рентгеноконтрастные вещества, производные тестостерона, ипризид. Ко 2-й группе препаратов могут быть отнесены: оральные контрацептивные препараты (содержащие эстрогены и прогестины), антибиотики (группы пенициллина, эритромицин, производные тетрациклина).

В нашей клинике мы неоднократно лечили пациентов с ЛПП на фоне приема НПВП, обезболивающих препаратов, однако хочется продемонстрировать яркий пример ФПН на фоне смешанного поражения печени.

Пациент Э.В.С. 1975 г. р. Поступил в кардиологическое отделение нашей клиники 14.12.2014 г. с направительным диагнозом: метаболическая миокардиодистрофия. ХСН II ФК. Гипертоническая болезнь II ст. Ст. 2. Риск 3. Жалобы при поступлении: на общую слабость, одышку при малейшей физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой слизистой мокротой, отеки ног, увеличение живота в объеме, частые головные боли (по поводу чего принимал до 5–6 таблеток комбинированного обезболивающего препарата в сутки). Состояние при поступлении: средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение правильное, нормального питания (рост – 172 см, вес – 70 кг). Температура тела 36,7° С. Кожные покровы смуглые, чистые, обычной влажности. Небольшой акроцианоз. Выраженные отеки стоп, голеней. Варикозного расширения вен нижних конечностей нет. Перкуторный звук ясный. В легких дыхание ослабленное везикулярное в заднебазальных отделах с обеих сторон, там же выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. ЧДД – 22/мин. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной тупости расширены во все стороны на 1,5 см. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС – 82 уд/мин. АД – 180/100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень – у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

В связи с высоким уровнем АД при поступлении пациенту дежурным врачом был назначен пропранолол 40 мг сублингвально. Через 40 мин состояние пациента прогрессивно ухудшилось, резко усилилась общая слабость, отмечалось снижение АД до 70/30 мм рт. ст., коллаптоидное состояние, в связи с чем пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР).

История настоящего заболевания: язвенного анамнеза, патологии печени в анамнезе нет. За 1,5 мес. до госпитализации перенес вирусную инфекцию, сопровождавшуюся кашлем, лечился амбулаторно, получал цефтриаксон в/м, противокашлевые препараты с положительным эффектом. Ухудшение самочувствия отмечает в течение последнего месяца: появилась одышка, которая в течение последней недели значительно усилилась (последние дни спал сидя), появились выраженные отеки ног, увеличился в объеме живот, усилилась общая слабость. В связи с этим был госпитализирован в наш стационар по экстренным показаниям. Эпидемиологический анамнез: в течение 3 лет в эндемичные районы не выезжал, жил и работал

в Москве. Контакт с профессиональными вредностями, химическими и бытовыми ядами не имел. Национальность – кореец. Аллергические реакции, лекарственную непереносимость каких-либо препаратов отрицает. Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ, брюшной тиф в 6-летнем возрасте. Артериальная гипертензия с 2011 г. с максимальным повышением АД до 200/100 мм рт. ст. Регулярно антигипертензивные препараты не получает.

В ОАР у пациента отмечалось стремительное, галопирующее нарастание уровней трансаминаз в течение первых суток пребывания в стационаре: АлТ – со 153 до 5200 Ед/л, АсТ – с 260 до 9550 Ед/л, ЛДГ – до 10 135 Ед/л, КФК – с 325 до 1866 Ед/л, повышение уровня общего билирубина в 3 раза, прямого – в 6 раз, отмечалось угнетение уровня сознания до сопора.

Диагноз пациента был не ясен. Проведены следующие обследования:

Анализ крови на ВИЧ, RW – не обнаружено.

Анализ крови на гепатиты: HBsAg, антитела к HCV, Anti-HAV Ig G, Anti-HAV Ig M, Anti-HDV Ig M, Anti-HEV Ig G, Anti-HEV Ig M – не обнаружено.

Анализ крови на маркеры аутоиммунного поражения печени (ANA, LKM-p) – отрицательные.

Клинический анализ крови (серия анализов в динамике) – гемоглобин, гематокрит, эритроциты – в пределах нормы, отмечался лейкоцитоз от 16 до 20 тыс. (на фоне приема преднизолона).

Биохимический анализ крови продемонстрирован в развернутом виде (табл. 1).

Анализ крови на белок и фракции – в пределах нормы.

Коагулограмма: все показатели, кроме протромбинового времени и МНО, при динамическом наблюдении оставались в пределах нормы. Показатель протромбинового времени колебался от 19% (в начале лечения) до 72% в конце лечения, МНО – 2,7–2,9–1,15.

Анализ мочи клинический (3-кратно): выявлялась достаточная относительная плотность – от 1005 до 1025, протеинурия – от 0,028 до 1,60 г/л, незначительная лейкоцитурия – от 3–4 до 20 в п/зр, гематурия – от 25–30 в п/зр до сплошь в п/зр.

Проба Реберга: отмечалось незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – до 69,1 мл/мин (норма – 90–140), канальцевая реабсорбция – в пределах нормы (98,2 мкмоль/л).

Таблица 1. Биохимический анализ крови

Исследуемый компонент	14.12	15.12	16.12	17.12	22.12	26.12	Норма	Единица измерения
Общий белок	–	65	58	56	–	–	64–83	г/л
Мочевина	11,9	9,8	10,3	9,4	10,9	11,7	2,5–8,3	ммоль/л
Креатинин	188	157	136	120	125	119	44–132	мкмоль/мл
Холестерин	–	4,1	–	–	–	–	3,5–5,2	ммоль/л
Триглицериды	–	–	–	–	–	–	0,11–1,8	ммоль/л
Железо	–	7,5	6,4	5,8	–	–	10–30	мкмоль/л
Билирубин общий	50,8	63,5	54,9	53	50,1	29	5,1–20,5	мкмоль/л
Билирубин прямой	–	35,5	32,2	28,7	23,6	16	0–5,1	мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	–	477	351	317	220	186	70–270	Ед/л
Глюкоза	4,2	5,9	5,3	4,6	5,8	6,6	3,6–6,3	ммоль/л
Альфа-амилаза	42,5	143	183	111	–	–	0–95	Ед/л
АЛТ	153	3580	5270	2210	383	149	0–31	Ед/л
АСТ	269	7630	9950	2869	45	43	0–31	Ед/л
ГГТ	–	328	–	–	177	269	0–50	Ед/л
ЛДГ	–	8900	10135	4085	–	349	200–420	Ед/л
КФК	–	325	1051	1866	–	38	24–190	Ед/л
СРБ	–	41	34	27	–	–	0–10	мг/л
Калий	–	3,0	3,2	3,2	3,9	–	3,5–5,5	Ед/л
Натрий	–	144	145	141	137	–	130–150	ммоль/л
Хлориды	–	100	99	96	93	–	95–110	ммоль/л

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 68 уд./мин. S-тип ЭКГ. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нагрузка на оба предсердия, левый желудочек. Диффузные изменения в миокарде, более выраженные в передне-верхушечной области, боковой стенке ЛЖ.

Rg органов грудной клетки от 14.12.2014 г. Исследование выполнялось в положении лежа. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Легочный рисунок не изменен. Корни малоструктурные. Тень средостения не изменена.

МСКТ органов грудной клетки: картина двухстороннего гидроторакса. Застойные явления в малом круге кровообращения.

МСКТ органов брюшной полости от 15.12.2014 г.: картина асцита (в пределах прямокишечно-мочепузырного кармана дифференцируется умеренное количество жидкости). Диффузные изменения печени по типу жировой дистрофии.

МСКТ головного мозга от 15.12.2014 г.: КТ-признаков макроструктурных изменений со стороны головного мозга не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости от 15.12.2014 г.: желчный пузырь сокращен, практически не содержит свободной желчи, в просвете конкременты до 9 мм, размеры – 27–13 мм. Стенки плохо дифференцируются. Желчные протоки: визуализируются фрагменты общего желчного протока до 5 мм. Просвет однородный, без эхогенных включений на визуализированных участках. Эхогенность стенок – в пределах нормы. Внутривенные протоки не расширены. Печень: визуализация удовлетворительная. Размеры долей: КВР правой доли – 140 мм, толщина левой доли – 68 мм. Контуры ровные. Паренхима дифференцированная, умеренно гетерогенная, незначительно повышенной эхогенности. Визуализированные фрагменты воротной вены – до 9 мм, их стенки – умеренно повышенной эхогенности. Поджелудочная железа обычной формы, размеры сегментов – 22–17–19 мм. Контуры ровные, четкие, сохранены. Рисунок ограниченно дифференцированный. Паренхима умеренно гомогенная, повышенной эхогенности, без очаговых изменений. Визуализируемые фрагменты ГПП не дилатированы, структура его стенок не изменена. Селезенка обычных размеров и структуры. В брюшной полости свободная жидкость объемом около 1000 мл. В плевральной полости – разобщение листов плевры: справа – до 19 мм, слева – до 14 мм. Заключение: признаки умеренных диффузных изменений печени и поджелудочной железы, свободной жидкости в брюшной полости, ЖКБ, оценка желчного пузыря затруднена вследствие малого наполнения.

УЗ-контроль органов брюшной полости от 18.12.2014 г.: в брюшной полости свободная жидкость объемом около 200 мл, в плевральной полости разобщение листов плевры: справа – до 19 мм, слева – до 14 мм. Заключение: признаки умеренных диффузных изменений печени и поджелудочной железы, свободной жидкости в брюшной полости, ЖКБ, оценка желчного пузыря затруднена вследствие малого наполнения. Положительная динамика объема свободной жидкости в брюшной полости по сравнению с исследованием от 15.12.2014 г.

УЗИ почек от 24.12.2014 г.: эхографическая картина на момент осмотра – без патологии.

ЭГДС от 13.12.2014 г.: проксимальный геморрагический гастрит.

ЭхоКГ от 16.12.2014 г.: аорта – 3,4 см, стенки не уплотнены. Восходящий отдел аорты – 3,4 см. Раскрытие створок – 2,2 см. Vmax – 1,0 м/с. ГД – 4 мм рт. ст. Левое предсердие – 4,4/6,6 см из апикальной позиции. Клапанный аппарат сердца не изменен. Левый желудочек: КДР – 6,0 см. КСР – 4,6 см. ФВ – 42%, ТЗС – 0,9 см, ТМЖП – 0,9 см, АЗС – 0,9 см. АМЖП – 0,3 см. Зон дис-, акинеза не определяется. Определяется гипокинез передне-перегородочной области миокарда ЛЖ (практически на всем протяжении). Правые отделы: ПЖ – 3,9 см, ПП –

4,4/5,9 см. ДЭХО-КГ: нижняя полая вена – 1,8 см, на вдохе – менее 50%. Общий легочный ствол на уровне клапана ЛА – 2,5 см. Регургитация на митральном клапане – 1–2 ст. Регургитация на трехстворчатом клапане – 1 ст. Vmax – 2,2 м/с. ГД – 25 мм рт. ст. Регургитация на клапане легочной артерии – с признаками легочной гипертензии. Между задней стенкой и перикардом – эхонегативная полоса 0,4 см. Заключение: дилатация полостей сердца. Гипокинез передне-перегородочной области миокарда ЛЖ. Недостаточность МК и ТК. Признаки легочной гипертензии. Жидкость в перикарде. Снижение глобальной систолической сократимости миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ от 24.12.2014 г.: ЧСС – 68 уд./мин. Аорта – 3,1 см, стенки не уплотнены. Восходящий отдел аорты – 3,4 см. Раскрытие створок – 2,0 см. Vmax – 1,4 м/с. ГД – 8 мм рт. ст. Левое предсердие – 3,7/5,6 см из апикальной позиции. Митральный клапан – створки тонкие, движение в противофазе. Трехстворчатый клапан и клапан легочной артерии органически не изменены. Левый желудочек: минутный объем – 141 мл, УО – 62 мл, ФВ – 50%. КДР – 5,4 см. КСР – 4,0 см. ФВ – 50%, ТЗС – 0,9 см, ТМЖП – 0,9 см, АЗС – 1,0 см. АМЖП – 0,6 см. Зон гипо, дис-, акинеза не определяется. Правые отделы: ПЖ – 3,5 см, ПП – 4,0/5,2 см. ДЭХО-КГ: общий легочный ствол на уровне клапана ЛА – 2,2 см. Подклапанная регургитация на митральном клапане. Регургитация на клапане легочной артерии без признаков легочной гипертензии. Подклапанная регургитация на трехстворчатом клапане. Заключение: экстрасистолия. Дилатация предсердий. Положительная динамика от 16.12.2014 г.

Консультации специалистов 15.12.2014 г.:

Невролог: на момент осмотра данных за острую патологию ЦНС нет. Нельзя исключить вторичный генез неврологической симптоматики. Необходимо проведение МСКТ головного мозга. Диагноз: токсическая энцефалопатия.

Инфекционист: получены результаты анализа крови на гепатиты А, В, С, D, E. Диагноз острого вирусного гепатита снят. У пациента – ТГ или аутоиммунный гепатит.

По результатам обследования в клинике был выставлен следующий **диагноз:**

Основной: острый гепатит смешанного генеза (лекарственный, кардиальный), фульминантное течение.

Осложнения: синдром цитолиза, холестаза. Печеночная энцефалопатия 2 ст.

Сопутствующий диагноз: подострый инфекционный миокардит. ХСН III ст. (NYHA). ФК III. Двухсторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. Хронический гломерулонефрит, смешанная форма. ХПН I ст. Симптоматическая (рено-паренхиматозная) артериальная гипертензия. Ст. 3. Хронический панкреатит, обострение. Хронический бронхит курильщика, обострение.

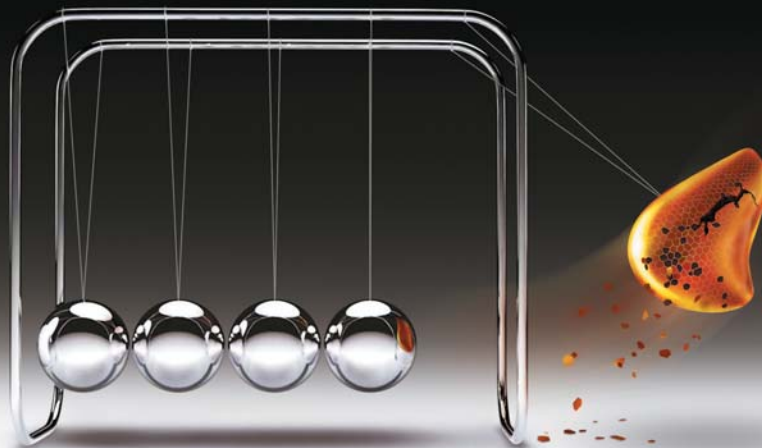
В стационаре по тяжести состояния пациент находился в течение 5 сут в ОАР, а затем после стабилизации состояния был переведен в отделение гастроэнтерологии.

Проведено лечение: режим II. Диета ОВД 10. Адеметионин 1600–800 мг в/в кап. Поляризующая смесь в/в, кап. Фуросемид 40,0 в/в. Орнитин по 1 пак. x 3 р./сут. Урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 1 капс. x 3 р./сут. Пантопразол 40 мг x 2 р./сут. Панкреатин 10 тыс. Ед по 1 капс. x 3 р./сут. Бисопролол 2,5 мг утром. Лозартан 50 мг/сут. Лактулоза 10 мл x 3 р./сут. Сеансы плазмафереза № 4. Преднизолон 60 мг/сут с последующим снижением дозы.

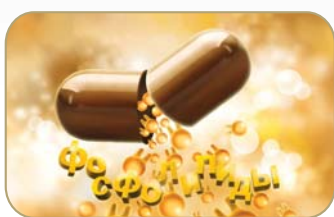
На фоне проведенного лечения была отмечена положительная динамика состояния пациента: уменьшилась общая слабость, исчезла одышка, улучшился аппетит, в анализе крови значительное снижение уровня трансаминаз (возвращение к исходному уровню), снижение уровня билирубина в 2 раза, уменьшение размеров полостей сердца и увеличение фракции выброса ЛЖ по ЭхоКГ. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение гастроэнтеролога, кардиолога поликлиники, показаны консультация и наблюдение нефролога.

ПЕЧЕНЬ

МОЖЕТ БЫТЬ ПОД УДАРОМ*



Нарушения обмена веществ и множество заболеваний могут оказать негативное влияние на состояние печени¹. Вспомните о печени при таких, казалось бы, безобидных симптомах, как усталость, быстрая утомляемость, тяжесть в правом подреберье.



На правах рекламы



Действие подтверждено клиническими исследованиями³⁻⁶.



Рег. номер П № 011496/01-10.08.10.
RU.PCH.14.07.44



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22., Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

* Печень может не заявить о себе вплоть до появления серьезных проблем.

¹ Gundermann K. J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep. 2011; 63: 643–659. ² Инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н, рег. номер: П N011496/01. ³ Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med. J. Qilu. 2000; 15: 277–278. ⁴ Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K. J., Johannes K. J. Randomised placebo-controlled double-blind trial on "essential" phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med. Chir. Digest. 1988; 17: 61–85. ⁵ Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T., Peter K., Gopfert E. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Leich Study Group. Hepatogastroenterology. 1998; 45: 797–804. ⁶ Sas E., Grinevich V., Kravchuk O., Efimov O. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. Journal of Hepatology. 2011; 54:207. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационный номер и дата: П № 011496/01-10.08.10. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% 3-sn-фосфатидил-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дегенерация печени различной этиологии, алкогольный гепатит, токсические поражения печени, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата. Детский возраст — до 12 лет. Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограниченна. Побочные действия: дискомфорт в области желудка, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Эссенциале® форте Н назначается в составе комплексной терапии.

Анализ данного клинического случая продемонстрировал, что пациент обладал одновременно большим числом факторов риска ЛПП, таких как осложненный преморбидный фон – наличие сердечной недостаточности; предшествующее поражение печени, о чем свидетельствовало исходное повышение уровня трансаминаз в 5–6 раз; поражение почек со снижением СКФ; длительный неконтролируемый прием обезболивающих препаратов; индивидуальная реакция на пропранолол, возможно, связанная с индивидуальной переносимостью препарата и национальной принадлежностью пациента, которые не были адекватно и своевременно учтены при назначении лекарственной терапии в стационаре. Изменение печени при застойной сердечной недостаточности ведет к нарушению клиренса лекарств, поэтому доза препаратов с высокой печеночной экстракцией, тем более относящихся к 1-й группе гепатотоксичных лекарств, должна быть предосторожно уменьшена.

Диагностика лекарственного гепатита проводится после исключения вирусного гепатита, опухолей печени, поджелудочной железы и желудка и при наличии приема соответствующего лекарственного средства. С помощью ПЦР-диагностики мы исключили у пациента гепатиты А, В, С, Е, D. Пункционная биопсия печени, часто используемая в нашей клинике, не проводилась в связи с тяжестью состояния пациента, да и в данном случае была бы малоинформативна, т. к. специфические гистологические изменения при ЛПП, как правило, отсутствуют [1, 2].

При уточнении ЛПП следует также исключить алкогольное поражение, метаболическую и генетическую этиологию, гемодинамические (ишемические) причины поражения печени: гипотензию, шок, сердечную недостаточность, васкулярную окклюзию и др. [1, 2, 6, 8, 9, 12].

В нашем случае у пациента имели место и гипотензия в ответ на прием средней терапевтической дозы пропранолола, и сердечная недостаточность, осложнившая миокардит, и предшествующий госпитализации длительный неконтролируемый прием комбинированного обезболивающего препарата, поэтому речь идет об остром гепатите смешанного генеза – лекарственно-го и кардиального.

Предотвращение развития ЛПП является сложной и не решенной до конца проблемой. При отсутствии заболелания печени любое изменение показателей ее функциональных проб требует пристального внимания, а при необходимости – отмены препарата. Во всех случаях появления признаков заболелания печени следует рассматривать вероятность побочного эффекта применяемого лекарственного средства, особенно когда речь идет о заболелании, напоминающем вирусный гепатит, у больных среднего и пожилого возраста. Если вирусный гепатит удастся исключить, то причиной поражения печени часто оказываются лекарства.

В основе профилактики ЛПП лежат рациональное использование лекарственных средств и мониторинг возможных побочных эффектов, ограничение дополнительных гепатотоксических влияний. Ряд исследователей на фоне длительной комбинированной лекарственной терапии рекомендуют одновременное применение гепатопротекторов [1, 2, 5, 7].

Литература

1. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие. СПб.: ВМедА, 2002.
2. Буевров А.О. Лекарственные поражения печени // PMЖ. 2001. № 9. С. 13–14.
3. Ключарева А.А. Лекарственный гепатит // Медицинские новости. 2007. № 14. С. 19–24.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 2-е изд., переработ. и доп. М.: Медицина, 1993.
5. Новиков В.Е., Климина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии. 2005. Т. 4. № 1. С. 2–20.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболелания печени и желчных путей (пер. с англ.). М., 1999. С. 386–423.
7. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 7.
8. International Consensus Meeting Criteria of drug-induced liver disorders // J. Hepatol. 1990. Vol. 11. P. 272–276.
9. Juurlink D.N., Andrade R.J., Lucena M.I. et al. // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1974–1976.
10. Lee W.M., Senior J.R. // Toxicol. Pathol. 2005. Vol. 33 (1). P. 155–164.
11. Navarro V. J., Senior J. R. // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 731–739.
12. William M. L. // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. N 5. P. 474–485.
13. Bilici A., Karaduman M., Cankir Z. // Scand. J. Infect. Dis. 2007. Vol. 39 (2). P. 190–192.

ТЕСТЫ

Из представленных вариантов ответов выберите один, который, по Вашему мнению, является правильным.

1. При каком заболевании не может быть значительной гепатомегалии:

- а) рак печени;
- б) застойная сердечная недостаточность;
- в) острый вирусный гепатит;
- г) крупноузловой цирроз печени;
- д) гемохроматоз.

2. Для синдрома цитолиза, развивающегося при острых повреждениях печени, характерны:

- а) повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ;
- б) повышение уровня ЩФ;
- в) снижение уровня протромбина;
- г) изменение белково-осадочных проб;
- д) положительная реакция Кумбса.

3. Какой из перечисленных симптомов наиболее рано появляется при билиарном циррозе печени:

- а) кровоточивость десен;
- б) увеличение селезенки;
- в) кожный зуд;
- г) повышение АСТ и АЛТ;
- д) снижение уровня холинэстеразы.

4. Резкое повышение щелочной фосфатазы возможно при заболеваниях:

- а) внепеченочный холестаз;
- б) внутрипеченочный холестаз;
- в) метастазы рака в кости;
- г) гипотиреоз;
- д) острый вирусный гепатит В.

5. При подозрении на хронический калькулезный холецистит с целью уточнения диагноза необходимо провести:

- а) дуоденальное зондирование;
- б) внутривенную холангиографию;
- в) обзорную рентгенографию органов брюшной полости;
- г) УЗИ;
- д) ЭГДС.

6. Больного беспокоят постоянные боли в левом подреберье с иррадиацией в спину, возникшие после обильного приема жирной пищи и алкоголя. При пальпации – болезненность в зонах Шофара и Мейо-Робсона, понос без примеси крови, слабость, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз без существенного сдвига формулы влево, непродолжительная амилазурия. Клиническая картина позволяет заподозрить:

- а) обострение хронического панкреатита;
- б) острый некротизирующий панкреатит;
- в) острый инфильтративный панкреатит;
- г) острый холецистит;
- д) хронический гепатит.

7. Основными лабораторными данными в диагностике хронического панкреатита (длительное течение) в стадии ремиссии являются:

- а) креаторея;
- б) стеаторея;
- в) снижение уровня ферментов в дуоденальном содержимом;
- г) высокий уровень амилазы;
- д) гипергликемия.

8. Заподозрить хронический панкреатит вне обострения позволяют:

- а) стеаторея (нейтральный жир);
- б) повышение уровня сахара в крови;
- в) наличие кальцификатов в поджелудочной железе, обнаруженных на УЗИ;
- г) повышение артериального давления;
- д) высокий уровень амилазы в крови и моче.

9. Для синдрома раздраженной толстой кишки характерно:

- а) гипохромная анемия;
- б) дефицит витамина С;
- в) общее состояние больного не страдает;
- г) пеллагрические изменения кожи;
- д) дефицит витаминов группы В.

10. Чаще всего дивертикулы толстой кишки обнаруживаются в:

- а) прямой кишке;
- б) сигмовидной кишке;
- в) нисходящей кишке;
- г) поперечно-ободочной кишке;
- д) слепой кишке.

11. При копрологическом исследовании подтвердить диагноз мальабсорбции позволяют обнаруженные:

- а) креаторея;
- б) мыла и жирные кислоты;
- в) внутриклеточный крахмал;
- г) йодофильная флора;
- д) нейтральный жир.

12. Послабляющим действием при запорах обладают растения:

- а) корень ревеня;
- б) кора крушины;
- в) пшеничные отруби;
- г) кожура плодов граната;
- д) черные шишки серой сосны.

13. 45-летний мужчина доставлен в больницу по поводу сильной боли в эпигастрии, появившейся внезапно 3 ч назад, без рвоты. Объективно: мышечная защита в эпигастрии, перистальтика не прослушивается, газы не отходят, перкуторно – отсутствие печеночной тупости. Пульс – 92 уд./мин., АД – 130/80 мм рт. ст. Язык суховат. Данный симптомокомплекс свидетельствует о:

- а) почечной колике;
- б) кишечной непроходимости;
- в) перфорации гастродуоденальной язвы;
- г) абдоминальной форме инфаркта миокарда;
- д) остром холецистите.

14. Характерными признаками для рвотных масс при органическом стенозе привратника являются:

- а) обильные с наличием остатков пищи и неприятным запахом;

- б) обильные с наличием хлористоводородной кислоты;
- в) с примесью крови;
- г) обильные с примесью желчи;
- д) скудные с примесью слизи.

15. Острые боли в правом подреберье, «септическая» лихорадка, увеличенная и болезненная при пальпации печень плотной консистенции, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево позволяют заподозрить:

- а) абсцесс печени;
- б) нагноившийся эхинококк печени;
- в) острый пиелонефрит;
- г) острый калькулезный холецистит;
- д) гнойный холангит.

16. Дегтеобразный стул появляется при повреждении следующих отделов пищеварительного тракта:

- а) пищевода;
- б) желудка;
- в) двенадцатиперстной кишки;
- г) сигмовидной кишки;
- д) слепой кишки.

17. Больная К., 36 лет, доставлена в приемный покой к концу первых суток заболевания с жалобами на схваткообразные боли по всему животу, обильный жидкий стул и рвоту. Температура 38,2°C, лейкоциты – 23 000, п/я – 3%, с/я – 87%, лимфоциты – 7%, моноциты – 3%, СОЭ – 23 мм/ч. Кожные покровы бледные. Пульс – 96 уд./мин., ритмичный, АД – 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен серым налетом, живот не вздут, болезненный во всех отделах. Наиболее вероятный диагноз:

- а) пищевая токсикоинфекция;
- б) острая дизентерия;
- в) острый аппендицит;
- г) мезентериальный тромбоз;
- д) ворсинчатая аденома толстой кишки.

18. Источниками витамина К являются:

- а) зеленые листовые овощи (шпинат), капуста (белокочанная, цветная, брокколи, брюссельская), крапива, соя;
- б) отруби (пшеничные);
- в) фрукты (авокадо, киви и бананы);
- г) мясо, яйца, коровье молоко и молочные продукты;
- д) оливковое масло.

19. Постепенное накопление жидкости в брюшной полости у больного с желтухой, кожным зудом, носовыми кровотечениями, геморрагической пурпурой, распространенными экхимозами, расширением вен передней брюшной стенки, спленомегалией и постепенным уменьшением в динамике размеров печени, варикозным расширением вен пищевода, увеличением уровня билирубина в 3 и более раза при отсутствии отеков на нижних конечностях наблюдается при:

- а) сердечной недостаточности;
- б) циррозе печени;
- в) хроническом алкогольном гепатите с сопутствующей сердечной недостаточностью.

20. Рецидивирующий характер желтухи, кожного зуда, лихорадки, гипербилирубинемии (до 340–520 ммоль/л), билирубинурии у больного среднего возраста при от-

сутствии спленомегалии более характерен для:

- а) внутрипеченочного холестаза;
- б) синдрома Жильбера;
- в) рака головки поджелудочной железы.

21. Какие из перечисленных биохимических изменений характерны для синдрома Жильбера:

- а) конъюгированная гипербилирубинемия, увеличение АЛТ, АСТ;
- б) конъюгированная гипербилирубинемия;
- в) неконъюгированная гипербилирубинемия;
- г) неконъюгированная гипербилирубинемия, увеличение щелочной фосфатазы.

22. Для какого из перечисленных синдромов характерен кожный зуд, увеличение конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина:

- а) печеночно-клеточной желтухи;
- б) внутрипеченочного холестаза;
- в) синдрома Жильбера;
- г) синдрома Криглера-Наяра;
- д) гемолитической желтухи.

23. В диагностике какого заболевания имеет значение увеличение уровня альфа-фетопротеина:

- а) хронического гепатита;
- б) эхинококкоза печени;
- в) гепатоцеллюлярного рака;
- г) острого вирусного гепатита;
- д) всех перечисленных заболеваний.

24. Больной К., 16 лет, поступил с жалобами на желтушность склер и кожных покровов. Моча, кал окрашены. Впервые на желтушность склер обратили внимание в возрасте 6 лет, когда был прооперирован по поводу врожденного дефекта костей черепа («волчья пасть», «заячья губа»). В последующие годы наблюдался у педиатра. Кожные покровы, склеры, слизистые иктеричны. Сердце и легкие без изменений. Живот мягкий, пальпируется увеличенная плотная селезенка. Кровь: билирубин — 48 ммоль/л, прямая реакция отрицательная, АЛТ – 24, АСТ – 25. Какое заболевание можно предполагать:

- а) болезнь Жильбера;
- б) синдром Ротора;
- в) хронический гепатит;
- г) врожденная гемолитическая желтуха;
- д) желчнокаменную болезнь;
- е) цирроз печени.

25. Множественные язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке в сочетании с гиперацидным состоянием и упорными болями в эпигастрии, не купирующимися антацидами, вероятнее всего, связаны с:

- а) синдромом Дубина–Джонсона;
- б) синдромом Золлингера–Эллисона;
- в) изъязвлением рака желудка;
- г) язвами угла желудка.

26. У мужчины 51 года отмечаются длительные боли и чувство распирания в правом подреберье. При обследовании: желтухи нет, положительный симптом Керра, температура субфебрильная, СОЭ — 30 мм/ч. Каков предполагаемый диагноз:

- а) хронический холецистит в фазе обострения;

- б) хронический панкреатит в фазе ремиссии;
- в) язвенная болезнь желудка в фазе обострения;
- г) хронический гепатит;
- д) другое заболевание.

27. Женщина 43 лет обратилась к семейному врачу с жалобами на запоры. У нее практически не бывает самостоятельного стула. В беседе выяснилось, что ее беспокоит также зябкость конечностей, утомляемость; стали выпадать волосы. Работает программистом, много времени проводит за компьютером. При осмотре выявлена сухость кожи, слизистых оболочек. Глухие тоны сердца. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации определяется плотная, заполненная каловыми массами сигмовидная кишка. Выберите наиболее информативный диагностический тест для данной больной:

- а) фиброгастроскопия;
- б) определение гормонов щитовидной железы и ТТГ, антител к щитовидной железе;
- в) фиброколоноскопия;
- г) копрограмма;
- д) УЗИ брюшной полости.

Ответы:

1 – в. 2 – а. 3 – в. 4 – а, б, в. 5 – б, г. 6 – а. 7 – б. 8 – а, б, в. 9 – в. 10 – б. 11 – а, б. 12 – а, б, в. 13 – в. 14 – а. 15 – а, б, в, д. 16 – а, б, в. 17 – а. 18 – а, б, в, г, д. 19 – б. 20 – в. 21 – в. 22 – б. 23 – в. 24 – г. 25 – б. 26 – а. 27 – б.

Задача № 1

У больной, 23 лет, за 12 ч до поступления в клинику появились умеренные боли в верхних отделах живота, тошнота. В последующем боли локализовались над лонным и сопровождались тенезмами и дизурическими расстройствами. Состояние больной удовлетворительное. Пульс 96 уд./мин. Язык суховат. Живот умеренно напряжен в правой пахово-подвздошной области. Симптом Щеткина–Блюмберга отрицательный. При ректальном исследовании обнаружена болезненность передней стенки прямой кишки. Температура 37,6°C, лейкоцитов в крови – 14 × 10⁹/л.

Предварительный диагноз?

Задача № 2

Больной М., 46 лет, длительно страдает язвенной болезнью желудка. В течение последних 2 нед. стал отмечать боли в эпигастриальной области через 15–20 мин. после приема пищи. Сегодня утром отметил выраженную слабость и обильный черный жидкий стул. При осмотре: состояние больного тяжелое. Кожные покровы бледные, отмечается липкий пот, тахикардия – до 100 уд./мин., АД снизилось до 90/50 мм рт. ст. Наиболее вероятный диагноз?

Ответы:

Задача № 1. Острый аппендицит с тазовым расположением червеобразного отростка.

Задача № 2. Кровотечение из язвы желудка.

ЗАДАЧИ



НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

[http:// www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.