



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

2016 | № 14

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №14 (2016) • ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



выход из лабиринта кишечных проблем

- Антибиотик с минимальным всасыванием (<1%)¹
- Широкий антибактериальный спектр^{1,2}
- Уменьшает проявления диареи, вздутия, боли в животе, связанные с синдромом избыточного бактериального роста³
- Снижает выраженность симптомов и предотвращает рецидивы у больных с дивертикулезом^{4,5}
- Уменьшает продолжительность заболевания у больных с ОКИ* и диареей путешественника^{6,7}



- Scarpignato C et al. Chemotherapy, 2005; 51 (Suppl 1): 33 (по данным исследования in vitro).
- Zaniolo O et al Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6(1):5-20 (по данным исследования in vitro).
- P. Meyrat et. all, Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36:1084-1093.
- Colecchia A et al World J Gastroenterol 2007; 13:264-269.
- Bianchi M et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:902-910.
- Macias Parra M et al. Rev Enf Inf Ped 2002;16:23-28.
- Steffen R et al. Am J Gastroenterol 2003;98:1073-1078.

*ОКИ - острые кишечные инфекции

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата. Регистрационные номера: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь ЛС-001994. Торговое название препарата: Альфа Нормикс®. Международное непатентованное название (МНН): рифаксимин. Лекарственные формы: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: рифаксимин в полиморфной форме альфа 200 мг. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг; гипербид пальмитолеат 18 мг; кремния диоксид коллоидный 1 мг; тальк 1 мг; целлюлоза микрокристаллическая 115 мг; Пленочная оболочка: гипромеллоза 5.15 мг; титана диоксид (E171) 1.5 мг; диоксид железа красный (E172) 0.15 мг; Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: активное вещество: рифаксимин в полиморфной форме альфа 12 г. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 70 мг; кармеллоза натрия 710 мг; лецитин 780 мг; казеин 4.002 г; натрия сахаринат 60 мг; натрия бензоат 36 мг; сахароза 17.280 г; ароматизатор вишневый (диной черешки) 240 мг. Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой. Гранулы оранжевого цвета с запахом и вкусом вишни (диной черешки). Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ J407 AA11. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицинов, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат снижает образование бактериями аммиака и других токсических соединений, повышает пролиферацию бактерий, присутствующих в дивертикуле ободочной кишки, активирует стимул, который может ингибировать или постоянно подавлять хроническое воспаление кишечника, риск инфекционных осложнений при неоперативных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимины обусловлено обратимым гипериндуцированием гена *rpoB*, который кодирует бактериальную РНК полимеразу. Рифаксимин выделяли *in vitro* в отношении возбудителей диареи путешественника из четырех регионов мира: энтерококковых и энтероаэробных штаммов *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., незолотистых *Vibrio* spp., *Legionella* spp., *Aeromonas* spp. и *Campylobacter* spp. МНН (минимальная подавляющая концентрация) для выделения составила 32 мг/мл. Рифаксимин действует местно, в просвете кишечника и может быть клинически неэффективен в отношении инвазивных бактерий, даже если эти бактерии чувствительны к нему *in vitro*. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях кишечника концентрация в плазме очень низкая (< 10 мг/мл). Выводится из организма в неизмененном виде кишечником (96.9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0.025% от принятой внутрь дозы. Показания и применение: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматического неосложненного дивертикулита ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при неоперативных хирургических вмешательствах. Противопоказания: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и нарушением стула с кровью; кишечная непроходимость; тяжелое выраженное поражение печени; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. С осторожностью: почечная недостаточность, однократное применение с пероральными контрацептивами. Применение Альфа Нормикса при беременности не рекомендуется. Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Для решения вопроса о продолжении приема рифаксимины в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери. Прием внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл сусп. каждые 6 часов. Печеночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл сусп. каждые 8 часов. Профилактика послеоперационных осложнений при неоперативных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл сусп. каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Симптоматический неосложненный дивертикулит: 1-2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8-12 часов. Хроническое воспалительное заболевание кишечника: 1-2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8-12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20-40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. Побочное действие: нарушение сердечного ритма, головная боль, гипестезия, мигрень, повышение артериального давления, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, анафилактические реакции, гипотиреоз, снижение аппетита, дегидратация, патологические оседания, депрессивное настроение, бессонница, нервозность, головная боль, гипестезия, мигрень, парестезия, сыпь, боль в области ладоней, нос, предменструальное состояние, возбуждение, диарея, боль в ухе, системное головокружение, одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея, зуд в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, теньзм, рвота, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделения слюны и крови со стулом, сухость губ, «тяжелый» стул, нарушение печеночных функциональных тестов, икота, тошнота, полиурия, полидипсия, гематурия, протеинурия, сыпь, солнечный ожог, аллергический дерматит, экзема, эритема, зуд, герпес, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов, боль в спине, мышечный спазм, мышечная слабость, миалгия, боль в шее, кандидоз, простатит, гонорея, нефрит, инфекции верхних дыхательных путей, кандидозная инфекция, полимиелит, пародонит, пародонит, астма, бронхит, кожный пот, гриппоподобные симптомы, парфитидоз, отек лица, усталость. При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия. У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключать, что рифаксимин может снизить эффективность лекарственных средств субстратов CYP3A4, например, варфарин, противозачаточные, противогрибковые и т.д.). Потенциальные взаимодействия рифаксимины с другими лекарственными средствами, которые подвергаются выведению из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны. Альфа Нормикс® неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. Препарат Альфа Нормикс® следует применять, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней. Альфа Нормикс® не оказывает существенного влияния на способность управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 12 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВД, алюминиевой фольге. По 1,2,3 или 5 блистеров (12, 14, 28, 36, 42 или 60 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонной коробке. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл. Флакон из темного стекла, закрытый алюминиевым зажимом, вместе с мерной чашечкой и инструкцией по применению в картонной коробке. Условия хранения: при температуре не выше 30 °C. Хранить в сухом, защищенном от света месте. Срок годности: 3 года. Срок годности при температуре хранения: 7 дней при комнатной температуре не выше 30 °C. Не использовать после срока, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Производитель: Альфа Вассерманн С.п.А. Виа Зиниро Верми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия/ Alfa Wassermann S.p.A. Via Enrico Fermi 1, 65020 Аланно (Пескара), Italy. Для получения полной информации о назначении, обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114 г. Москва, Дербеневская набережная 11 А, сектор 2, офис 74. Тел/факс: 4959136839



ООО «Альфа Вассерманн»
115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 А,
сектор 2, офис 74. Тел./факс: (495) 913-68-39

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:
профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**
Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.
Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.



ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать»	индексы 48562, 70223
«Пресса России»	индекс 27871
«Каталог российской прессы Почта России»	индекс 35610

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,
РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com
ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78
ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89
ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52 регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495) 651-82-19
ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ @podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Ручка подписать предприятия		(Косарева Т.В.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ			
Получатель: ИНН7718825272/771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569	
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225	
	К/Сч. №	30101810400000000225	

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ WWW.MED-SOVET.PRO



№14 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ КРУГЛЫЙ СТОЛ/КОНФЕРЕНЦИЯ

Возможности современной фармакотерапии при заболеваниях органов пищеварения с использованием отечественных препаратов 8

О.Н. МИНУШКИН

Отчет о научно-практической конференции «Гастроэнтерология и эндоскопия – междисциплинарные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике редких болезней пищевода и кишечника» 18

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

В.И. СИМАНЕНКОВ

Как помочь больному с функциональным overlap-синдромом 20

Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога 26

Л.В. МАСЛОВСКИЙ

Хронический панкреатит. Новые данные 32

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, Н.Ю. АНИКИНА

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта в практике терапевта и некоторые лечебные подходы 36

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Эволюционный путь в лечении гепатита С 42

Беседа с д.м.н., профессором Игорем Геннадьевичем БАКУЛИНЫМ, заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

М.Ф. ОСИПЕНКО, Е.В. ШРАЙНЕР

Сложности постановки диагноза целиакии 45

О.Н. МИНУШКИН, И.В. ЗВЕРКОВ, А.И. ОСТРОВСКАЯ

Гепатопротекторы растительного происхождения в терапии лекарственного гепатита 48

О.Н. МИНУШКИН

Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени 52

М.А. БУТОВ, А.С. ВАСИЛЕВСКАЯ

Возможности эссенциальных фосфолипидов при алкогольной болезни печени конечной стадии 58

В.М. МАХОВ, Т.В. ВОЛОДИНА, А.С. ПАНФЕРОВ, Т.В. ТУРКО

Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Опыт применения 62

Н.И. ГЕЙВАНДОВА, А.В. ЛИПОВ, П.В. КОРОЙ, А.В. ЯГОДА, С.Ш. РОГОВА

Опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом С с неблагоприятными предикторами ответа 68

Ч.С. ПАВЛОВ, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА, Н.В. ШУЛЬПЕКОВА, М.Ч. СЕМЕНИСТАЯ, А.А. УСАНОВА

Софосбувир в лечении хронической HCV-инфекции 75

Д.И. ТРУХАН

Синдром печеночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения 80

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

М.Д. АРДАТСКАЯ

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции 88

М.А. БУТОВ, Е.М. ШУРПО, П.С. КУЗНЕЦОВ, И.А. ЗАГРАВСКАЯ

Медикаментозная коррекция дискинезий кишечника 96

Гордана БОТЕ, Альяз ЧОХ, Аннегрет АУИНГЕР

Эффективность и безопасность природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, для функции кишечника. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование 100

■ ПРАКТИКА/ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.И. ТРУХАН, И.А. ВИКТОРОВА

Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? 109

О.Н. МИНУШКИН, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, О.И. ИВАНОВА, Ю.С. БАРКАЛОВА

Новые технологии в лечении железодефицитной анемии 116

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. ГУСЕВА, Е.Г. БУРДИНА, С.А. ВАСИЛЬЧЕНКО, Н.Ю. ГУРОВА, Т.Н. КОНОНОВА

Больные после удаления желчного пузыря. Всегда ли это постхолецистэктомический синдром? 122



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилеская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последиplomного образования

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 27 сентября 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунок, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Уважаемые коллеги!

Настоящий номер журнала «Медицинский совет» посвящен актуальным вопросам гастроэнтерологии.

Исходя из основной задачи журнала – просветительской, мы по-прежнему продолжаем знакомить врачей с наиболее важными проблемами гастроэнтерологии.

Одними из них являются функциональные заболевания. Это тем более важно еще и потому, что появились рекомендации IV Римского и V Маастрихтского консенсусов, знакомство с которыми и их адаптация к стандартам РФ будет задачей ближайшего года.

В настоящем номере журнала освещаются функциональные болезни, их диагностика и лечение; жировая болезнь, новые аспекты этиологии и патогенеза хронического панкреатита и другие актуальные вопросы гастроэнтерологии.

Мы надеемся, что материал, представленный в настоящем номере журнала, окажется полезным для читателей.

**Олег Николаевич Минушкин, д.м.н., профессор,
вице-президент Научного общества гастроэнтерологов РФ**

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОВЫШАЕТ РИСК СМЕРТИ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Ученые призывают проводить всем пациентам с сахарным диабетом скрининговые обследования для выявления хронических болезней печени. Шотландские исследователи выявили повышенную вероятность госпитализации и смертельных исходов вследствие хронических заболеваний печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В своей работе, опубликованной в *Journal of Hepatology*, сотрудники Эдинбургского университета (University of Edinburgh) представили результаты наблюдений за пациентами в течение 10 лет. Давно установлено, что при наличии сахарного диабета 2-го типа повышен риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), однако его связь с другими заболеваниями печени оставалась невыясненной. Поэтому авторы работы определили количество пациентов в возрасте от 40 до 89 лет, которые были госпитализированы по поводу хронических болезней печени или умерли вследствие этих заболеваний в период с 2004 по 2013 г. в Шотландии. Среди болезней печени учитывались: гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, гепатоцеллюлярная карцинома, алкогольная болезнь печени, НАЖБП, в т. ч. печеночный фиброз и цирроз, а также вирусные заболевания печени. Выяснилось, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа риск госпитализации или смерти вследствие хронических заболеваний печени повышен в 1,27–5,36 раза по сравнению с пациентами соответствующего возраста, которые не страдали сахарным диабетом. Данный показатель был выше у женщин (по мнению авторов, это связано с тем, что у женщин чаще наблюдалось ожирение). Для диагностики хронических заболеваний печени большое значение следует уделять анамнезу, особенно факторам риска. С целью уточнения диагноза рекомендуется проводить УЗИ печени, транзитную эластографию, выявление аутоантител, маркеров гепатита, а также уровня железа и альфа-фетопротеина для выявления определенных хронических болезней печени.



ОПРЕДЕЛЕН НОВЫЙ КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Фремингемский индекс стеатоза позволяет с высокой вероятностью выявлять пациентов с НАЖБП. Американские исследователи разработали диагностическую модель неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это более простая и недорогая альтернатива традиционной компьютерной томографии или биопсии позволяет достаточно достоверно определить избыток жира в печени, что является главной особенностью НАЖБП. Научная работа опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. В связи с ростом числа заболеваний, связанных с риском развития НАЖБП, существует острая потребность в неинвазивных методах диагностики этого патологического состояния. Поэтому сотрудники медицинской школы Бостонского университета (Boston University School of Medicine) провели анализ данных участников Фремингемского исследования заболеваний сердца, страдающих жировой болезнью печени, которая была подтверждена с помощью компьютерной томографии. Ученые подробно оценили демографические параметры, клинические и лабораторные показатели, в том числе активность печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) и их соотношение. Все это позволило определить ряд диагностических критериев для выявления печеночного стеатоза. Разработанная модель под названием Фремингемский индекс стеатоза (ФИС) включает в себя такие параметры корреляции с НАЖБП, как возраст, пол, наличие артериальной гипертензии и/или сахарного диабета, уровень триглицеридов и соотношение АЛТ/АСТ.



КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПОМОЖЕТ ДОСТОВЕРНО ВЫЯВЛЯТЬ РАК ПИЩЕВОДА

Нидерландские ученые разработали метод анализа снимков, позволяющий выявлять рак пищевода на самых ранних стадиях и практически со 100%-ной вероятностью. Эндоскопическая диагностика рака пищевода не всегда способна выявить ранние признаки новообразований. Исследователи Технического университета Эйндховена (Eindhoven University of Technology – TU/e) разработали метод компьютерного анализа, позволяющий распознать первые признаки рака с очень высокой точностью, на уровне лучших специалистов, которые занимаются интерпретацией снимков. Существующий в течение длительного времени дуоденогастральный рефлюкс приводит к появлению патологической ткани в пищеводе из-за постоянного раздражения содержимым желудка (формированию так называемого пищевода Баррета). Поэтому пациенты с рефлюксом находятся в группе высокого риска в отношении развития рака пищевода и должны регулярно проходить эндоскопическое обследование. Тем не менее обнаружить ранние признаки пищевода очень сложно, и, по оценкам, в Нидерландах на это способны лишь несколько ведущих специалистов. Четыре года назад доктор Эрик Шоон (Erik Schoon), ведущий специалист в области гастроэнтерологии, специализирующийся на пищеводе Баррета, начал совместную работу с Питером де Визом (Peter de With) из исследовательской группы видеокодирования и построения структур университета Эйндховена (Video Coding and Architectures Research Group TU/e), который в течение многих лет занимался анализом изображений. Вместе им удалось создать метод компьютерного анализа снимков, который с высокой достоверностью распознает первые признаки рака. «Наша разработка поможет многим врачам практически со 100%-ной точностью обнаруживать ранние признаки рака в пищеводе Баррета, что очень сложно делать самостоятельно, – говорит доктор Шоон. – Это позволит тысячам пациентов избежать обширной операции и обойтись более недорогим минимальным вмешательством, а также значительно повысить выживаемость». Ежегодно только в Нидерландах регистрируется около 2 500 случаев рака пищевода. Причем количество растет вместе с повышением частоты встречаемости рефлюкса, что связано с увеличением числа людей с избыточной массой тела. Эффективнее лечить рак на ранних стадиях, поскольку поздние пятилетняя выживаемость составляет всего 50%. Ожидается, что новый компьютерный метод можно будет внедрить в клиническую практику через 5–10 лет, проводя при этом анализ снимков в режиме реального времени.



КОМБИНИРОВАННЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР С ПРЕБИОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

В практике врачей-терапевтов болезни печени сегодня занимают одно из ведущих мест по распространенности, особенно среди пациентов в возрасте от 45 до 64 лет. Одним из ведущих этиологических факторов нарушения функций печени и формирования самой распространенной печеночной патологии – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – является эпидемия века – ожирение. Терапевты акцентируют внимание на тщательном медицинском обследовании и контроле здоровья печени не только у пациентов с ожирением, но и у лиц с небольшим повышением массы тела.

Основными причинами функциональных и структурных нарушений печени являются: неправильное питание (жирная пища, редкое питание), прием алкоголя, токсичных лекарственных препаратов, инфекционные заболевания, вредное воздействие окружающей среды. Однако самой распространенной патологией остается НАЖБП, возникающая как самостоятельное заболевание, ввиду наследственной предрасположенности или на фоне ряда состояний: дислипидемии, метаболического синдрома, сахарного диабета II типа, дисбактериоза, синдрома раздраженного кишечника. Перечисленные состояния приводят к развитию патологического процесса в печени, связанного с накоплением липидов в гепатоцитах, – стеатозу (жировой гепатоз). Заболевание долгое время протекает бессимптомно, что приводит к прогрессирующей форме и выраженным повреждениям клеток печени с развитием их некроза, поэтому пациенты с метаболическими нарушениями требуют особого контроля со стороны специалистов.

Кроме метаболических факторов, провоцирующих неалкогольный стеатоз, необходимо помнить о воздействии лекарственных средств на гепатоциты, т. к. некоторые препараты вызывают жировую инфильтрацию. Бессимптомное течение заболевания, в форме т. н. безжелтушного варианта течения острого лекарственного гепатита, затрудняет раннее диагностирование и своевременное назначение терапии.

При обращении пациента с жалобами на недомогание, усталость, боли в суставах и мышцах, различные кожные проявления (высыпания, шелушения, пигментные пятна, зуд), повышенное выпадение волос, нарушение работы кишечника, склонность к частым простудным заболеваниям и аллергическим реакциям врачу-терапевту необходимо учитывать, что данная симптоматика может указывать на прогрессирующее развитие болезни печени и являться «масками» заболевания.

Для лечения и профилактики стеатоза рекомендуется снижение веса, соблюдение диеты и назначение гепатопротекторов. Они способствуют снижению воздействия на печень и желчевыводящие пути токсинов, создавая усло-

вия для восстановления гепатоцитов и помогая печени перерабатывать вредные продукты обмена. Современные гепатопротекторы должны работать сразу в нескольких направлениях: оказывать противовоспалительный, антиоксидантный и антифибротический эффекты. Широкую практику получили препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), являясь источником структурных элементов клеточных мембран. ЭФЛ способствуют восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и ее фосфолипидзависимых энзиматических систем. В настоящее время в мире накоплен достаточно большой положительный опыт изучения терапевтического применения препаратов, содержащих ЭФЛ. Благодаря своей уникальной рецептуре хорошо зарекомендовал себя в практике врачей-терапевтов комбинированный гепатопротектор БАД Гепегард Актив, благодаря своей уникальной рецептуре. Состав Гепегарда Актив, помимо эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), включает L-карнитин и витамин Е, что повышает гепатотропный эффект. L-карнитин добавлен в рецептуру для ускорения процесса утилизации жирных кислот за счет транспорта жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе β -оксидации, что в итоге улучшает детоксикационную функцию печени. При взаимодействии с ЭФЛ сохранить целостность фосфолипидного слоя мембран печеночных клеток помогает универсальный антиоксидант – витамин Е.

Однако еще одним преимуществом Гепегарда Актив является его доказанное пребиотическое действие в комплексном лечении дисбактериоза кишечника [1].

Оценивая влияние средства Гепегард Актив, необходимо отметить его мембранопротекторное и липотропное действие, эффективность применения у лиц с метаболическим синдромом, ожирением и избыточным весом. БАД Гепегард Актив способствует улучшению углеводного и липидного обмена, снижению уровня холестерина в крови, процента жировой ткани, улучшению функционального состояния печени, а также восстановлению и поддержанию микробиоценоза кишечника и повышению сопротивляемости организма к воздействию токсических веществ [2, 3].



1. Селивёрстов П.В., Радченко В.Г., Ситкин С.И. Способ лечения больных дисбактериозом кишечника. Патент RU2571495C1. Опубликовано 20.12.2015. Бюл. №35.
2. Селивёрстов П.В., Радченко В.Г. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 4: 39–44.
3. Несина И.А., Люткевич А.А., Белая Н.Г. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы тела и ожирения. *Медицинский совет*, 2014, 17: 33–37.

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах

14 декабря 2016, Москва

Председатель:

Левин Олег Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

В программе конференции:

- Когнитивные нарушения
- Болезнь Паркинсона
- Инсульт
- Эпилепсия
- Обмороки
- Боль в спине
- Головная боль
- Головокружение
- Нарушение сна

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.
Проезд до ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eescmedical.ru,
по эл. почте: info@eescmedical.ru, или по телефонам:
+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Предотвращает запоры



Устраняет изжогу



Природная минеральная вода с самым высоким содержанием магния*



**КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО
НОРМАЛИЗУЕТ
ПИЩЕВАРЕНИЕ**



Как правильно принимать Donat Mg?
Скачайте приложение Donat Mg Moments бесплатно.



Загрузите в
App Store



Завантажте на
Google Play

Здоровье от природы
www.donatmg.eu
www.donat.ru

**Donat
Mg**

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Заболевания органов пищеварения занимают лидирующую роль в современной терапевтической практике. Консультировать и лечить таких пациентов часто приходится не только узкому специалисту, но и врачу общей практики. Ведущие гастроэнтерологи, принимавшие участие в работе симпозиума «Возможности современной фармакотерапии при заболеваниях органов пищеварения с использованием отечественных препаратов», состоявшегося в рамках 18-го Международного Медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016» (Санкт-Петербург, 16 мая 2016 г.) при поддержке компании ЗАО «Канонфарма продакшн», под председательством д.м.н., профессора, заведующего кафедрой терапии и гастроэнтерологии ЦГМА УДП РФ, вице-президента Российской гастроэнтерологической ассоциации Олега Николаевича МИНУШКИНА и д.м.н., профессора кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) РНИМУ им. Н.И. Пирогова Эмили Прохоровны ЯКОВЕНКО, обобщили современные данные о механизмах развития наиболее актуальных заболеваний ЖКТ и представили современные критерии диагностики и новые подходы к лечению данной группы заболеваний эффективными отечественными препаратами, доступными большинству пациентов.

Докладчики подчеркнули высокую эффективность селективного спазмолитика мебеверина (Спарекс®), препарата урсодезоксихолевой кислоты в уникальной для России дозировке 500 мг (Эксхол®).



На симпозиуме был представлен доклад доцента кафедры гастроэнтерологии (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) **Натали Анатольевны АГАФОНОВОЙ** на тему «Постинфекционный СРК. Роль кишечной микрофлоры и моторных нарушений в его формировании».

На сегодняшний день синдром раздраженного кишечника (СРК) рассматривается как самостоятельное заболевание, которое проявляется комплексом моторно-секреторных расстройств. Наиболее часто СРК страдают люди молодого возраста, от 20 до 40 лет. Пусковыми факторами формирования и проявления СРК являются генетическая предрасположенность, психосоциальные факторы и стрессы, которые могут провоцировать возникновение или обострение СРК, питание и коморбидные состояния.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (СРК) –

самостоятельное нозологическое заболевание кишечника, проявляющееся комплексом моторно-секреторных расстройств при отсутствии органической патологии в кишечнике

Распространенность СРК

около 20% (9–48%)

Средний возраст больных с СРК

24–41 год

Соотношение женщин и мужчин

с СРК 2:1

Пациенты с СРК – 1/3 всех пациентов у врачей общей практики

1% субъектов с симптомами СРК направляются к специалисту.

(Camilleri M., 2001)

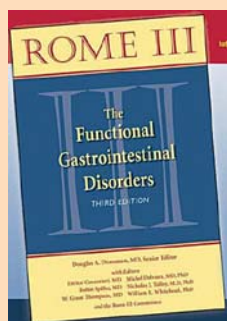
Пусковые факторы СРК

- ✓ Воспаление и инфекция
- ✓ Генетическая предрасположенность
- ✓ Диета
- ✓ Психосоциальные факторы, стресс
- ✓ Коморбидные состояния



СРК – биопсихосоциальное расстройство, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции (нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника).

В последние годы все большее внимание придается воспалению и инфекции, которые формируют постинфекционный СРК. По определению Римских критериев III, СРК характеризуется рецидивирующими болями в животе или дискомфортом, связанными с изменением частоты и формы стула не менее 3 дней в месяц за последние 3 мес. в течение 6 мес. от их появления. Построение диагноза всех функциональных расстройств, и СРК в т. ч., строится по типу соответствия жалоб больного диагностическим критериям.



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (РИМ III 2006 г.)

Рецидивирующая боль в животе или дискомфорт по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес., с началом симптомов не менее 6 мес., связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- ✓ улучшение после дефекации;
- ✓ начало связано с изменением частоты стула;
- ✓ начало связано с изменением формы стула.

Дополнительными симптомами являются:

- ✓ патологическая частота стула ([a] < 3 раз в неделю, или [b] > 3 раз в день);
- ✓ патологическая форма стула [c] комковатый/твердый стул или [d] жидкий/водянистый стул
- ✓ [e] натуживание при дефекации;
- ✓ [f] императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие

Примечание: при проведении патофизиологических и клинических исследований жалобы должны отмечаться не реже 2 дней в неделю.

Gastroenterology, 2006. V.130. P.1480-1491

Российская гастроэнтерологическая ассоциация разработала алгоритм ведения пациентов в зависимости от того, какой тип СРК наблюдается у больного – с диареей или с запорами. Первой линией назначаемых препаратов являются спазмолитики, которые помогают корректировать моторные нарушения, т. к. главная задача – купирование абдоминального болевого синдрома. Стоит обратить внимание на отечественный миотропный спазмолитик на основе мебеверина Спарекс®. Результаты исследования на биоэквивалентность данного препарата в сравнении с оригинальным мебеверином показали полную идентичность.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СРК

Препараты, применяемые для купирования боли в животе

Гиосцина бутилбромид (I A)
10 мг по 1–2 таб.
3–5 раз/сутки

Мебеверин (I A)
200 мг по 1 таб
2 раза в сутки

Пинаверия бромид (I A)
50 мг, 100 мг; по 1–2 таб
2 раза в сутки

Тримебутин I A
по 200 мг х3 раза в день

Препараты для купирования диареи

Лоперамида гидрохлорид (II A-C)
2 мг. при острой диарее
первая доза – 4 мг, затем –
по 2 мг после каждого акта
дефекации в случае
жидкого стула.
При хр. диарее (2–12 мг/сут).

Диосмектит (II B)
3 г. 3–6 пакетиков в сутки

Рифаксимин (I B)
200 мг. по 1 таб.
каждые 8 часов

Пробиотики (II B) –

Препараты для борьбы с запорами

Слабительные, увеличивающие объем каловых масс (II B)
Псиллиум 850 мг, 2–3
пакетика в день, обильно
запивая жидкостью

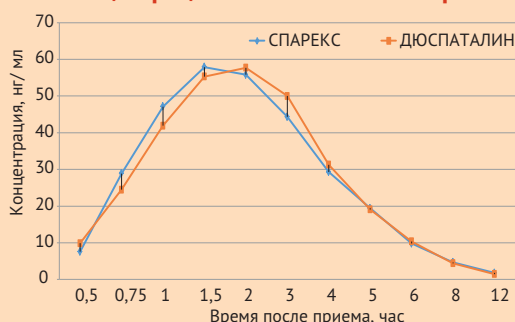
Осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза)

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил) (II B)
Доза 5 мг. по 1–3 таб
однократно в сутки
вечером*

** Согласно данным АСГ, уровень практических рекомендаций относится к категории В, по данным ASCRS – С, что, вероятно, связано с возможностью возникновения боли на фоне приема стимулирующих слабительных. Согласно рекомендациям Российской Гастроэнтерологической Ассоциации (РГА), длительность курса лечения препаратами данной группы не должна превышать 10–14 дней. 2013 г.

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

Концентрация метаболита мебеверина после приема препарата



Вывод:

«Препарат СПАРЕКС® производства ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия) является биоэквивалентным препарату сравнения ДЮСПАТАЛИН производства «Солвей Фармасьютикалз Б.В.» (Нидерланды)

Исследование проведено на базе ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН, филиал Клиническая фармакология, Москва

Спарекс® обеспечивает быстрый и продолжительный спазмолитический эффект, действует не менее 12 часов за счет матричного высвобождения активного вещества, нормализует перистальтику кишечника и не оказывает системного и антихолинергического эффекта. Удобный для пациента прием: по 200 мг утром и вечером и доступная цена существенно повышают приверженность пациентов к рекомендованной терапии. Продолжительность лечения от 4 до 8 недель.

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ЧЕРТЫ ПРЕПАРАТА СПАРЕКС®

1. Действует селективно на гладкую мускулатуру ЖКТ
2. Спазмолитический эффект наступает через 15 минут¹ и сохраняется на протяжении 12 часов, за счет матричного высвобождения ЛВ
3. Нормализует моторику желудочно-кишечного тракта – обладает зукинетическим действием²
4. Имеет отличную переносимость без системных побочных эффектов²
5. Удобен для приема – по 1 капсуле (200 мг) утром и вечером 2 раза в день утром и вечером, до еды³
6. Самый доступный по цене среди аналогов⁴

1. Eisenburg J., Kruis W., 1978; Connel A.M. 1985; Evans P.R., Bak Y.T., 1996 и др.

2. Яковенко Э.П. Агафонова Н.А., А.Н. Иванов, Яковенко А.В. Эффективность препарата Спарекс в коррекции моторных нарушений кишечника // Медицинский совет. – 2016. – 4. – № 2. – с. 110–111

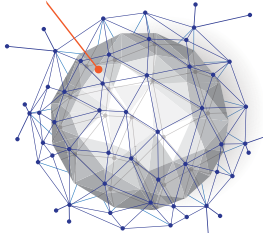
3. Инструкция по применению препарата

4. По данным IMS 2016

Спарекс®

Спазмолитическое средство

Гранула
мебеверина



Матричное
высвобождение
лекарственного
вещества

Международное непатентованное
название: **Мебеверин**

Лекарственная форма:
**Капсулы
пролонгированного
действия**





Технология:

Матричное высвобождение лекарственного вещества

Капсулы Спарекс® пролонгированного действия содержат полимерную матрицу, в которой равномерно распределено лекарственное вещество.

После приема капсулы на поверхности матрицы образуется гелевый слой, который регулирует высвобождение мебеверина с заданной скоростью, что обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в разных отделах ЖКТ в течение не менее 12 ч.

Это уменьшает частоту приема; устраняет раздражающее действие лекарственного вещества на ЖКТ; уменьшает вероятность проявления побочных эффектов.

Наталья Анатольевна АГАФОНОВА представила результаты открытого сравнительного исследования эффективности препарата Спарекс® в коррекции моторных нарушений кишечника при СРК. В исследовании принимали участие 48 пациентов, из них 15 имели СРК с диареей, 17 – СРК с запорами и 16 пациентов со спастической дискинезией толстой кишки. Результаты исследования оценивали (в баллах) после четырехнедельного курса приема препарата Спарекс® в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Выраженность симптомов (абдоминальная боль, метеоризм и нарушения стула) уменьшилась по меньшей мере на 1–1,5 балла. Хороший и удовлетворительный результат был получен у 87,5% больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПАРЕКС® В КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА ПРИ СРК И СРК-ПОДОБНЫХ НАРУШЕНИЯХ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

✓ После подписания информированного согласия в исследование было включено 48 больных (33 женщины и 15 мужчин) в возрасте от 18 до 57 лет. Средний возраст 35,6 года.



✓ Все больные принимали Спарекс® по 200 мг 2 раза в сутки за 20 минут до еды на протяжении 4 недель.

✓ Больным с диареей дополнительно назначали кишечные адсорбенты (смету в общепринятых дозах) через 1 час после еды до нормализации стула.

✓ Больные с запорами дополнительно получали псиллиум, или лактулозу, или макрогол 4000 в индивидуально подобранных дозах до восстановления стула.

(Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко. Эффективность препарата Спарекс® в коррекции моторных нарушений кишечника. Медицинский совет, 2016, 4: 110-115)

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ К ОКОНЧАНИЮ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ СПАРЕКС

Признаки	Количество больных					
	До лечения (n = 48)			Окончание лечения (n = 46)		
	n	%	Выраженность в баллах	n	%	Выраженность в баллах
Абдоминальные боли	48	100	2,7 ± 0,3	11*	22,9	↓ 1,2 ± 0,1*
Диарея	15	31,2	2,4 ± 0,4	4*	8,3	↓ 1,1 ± 0,3*
Запоры	33	68,8	2,6 ± 0,2	7*	14,5	↓ 1,2 ± 0,1*
Метеоризм	39	81,3	2,3 ± 0,4	23*	47,9	↓ 1,08 ± 0,2*

Примечание: * - различие показателей до и после лечения статистически достоверны (p < 0,05).

Выводы:

Проведенное исследование показало высокую эффективность четырехнедельного приема Спарекс® в дозе 200 мг 2 раза в сутки по купированию болевого синдрома, метеоризма и нормализации стула как при СРК, так и СРК-подобных нарушениях.

Хороший и удовлетворительный результат, оцениваемый по 3-балльной шкале, получен у 87,5% больных.

(Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко. Эффективность препарата Спарекс® в коррекции моторных нарушений кишечника. Медицинский совет, 2016, 4: 110-115)



Продолжила симпозиум д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФУВ (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) **Эмилия Прохоровна ЯКОВЕНКО** с докладом «**Токсические поражения печени с внутрипеченочным холестазом. Тактика лечения**». Профессор обратил внимание на рост полипрагмазии в современной медицине, что приводит к существенным нарушениям функций печени, включая внутрипеченочную билиарную систему.

Внутрипеченочный холестаз подразделяется на интралобулярный, включающий гепатоцеллюлярный (холестаз на уровне печеночной клетки) и каналикулярный (холестаз на уровне каналикулов), и экстралобулярный (холестаз, обусловленный поражением желчных протоков портальных трактов). Внутрипеченочный холестаз может быть самостоятельным заболеванием, или синдромом при острых и хронических поражениях печени, включая алкогольные вирусные, лекарственные, токсические и др. В первую очередь необходимо определить функциональные возможности печени – провести печеночные пробы, а расшифровка анализа поможет выявить несколько патогенетических вариантов цитолитического синдрома. Далее при наличии лабораторных признаков холестаза (повышение уровня ГГТП и щелочной фосфатазы) необходимо определить его уровень и характер: интралобулярный или экстралобулярный, а также самостоятельное заболевание печени или синдром, при острых и хронических поражениях печени.

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ

- ✓ **Внутрипеченочный интралобулярный холестаз:**
гепатоцеллюлярный (повышение ГГТП, ЩФ – норма)
каналикулярный (повышение ГГТП и ЩФ до 2 норм)
- ✓ **Внутрипеченочный экстралобулярный холестаз:**
дуктулярный (повышение ГГТП + ЩФ в 2 и более раз)
- ✓ **Самостоятельное заболевание печени**
(лабораторная формула – повышение уровня ГГТП + ЩФ при нормальных других показателях)
- ✓ **Синдром при острых и хронических поражениях печени**
(лабораторная формула – повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ)
- ✓ **Выделяется** желтушная форма холестаза с повышением общего и прямого билирубина и безжелтушная с нормальным уровнем билирубина

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП); щелочная фосфатаза (ЩФ); аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспаратаминотрансфераза (АСТ)

ОСНОВНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ С ХОЛЕСТАЗОМ

- ✓ **Острый алкогольный (лекарственный) гепатит высокой (умеренной или низкой) активности с интралобулярным холестазом** (АЛТ, АСТ, ГГТП повышены до любого уровня, ЩФ или норма или повышена не более 2 норм)
- ✓ **Острый алкогольный (лекарственный) гепатит высокой (умеренной или низкой) активности с экстралобулярным холестазом** (АЛТ, АСТ, ГГТП повышены до любого уровня, ЩФ повышена более 2 норм)
- ✓ **Лекарственный гепатоцеллюлярный холестаз, обусловленный полипрагмазией** (АЛТ, АСТ, ЩФ – норма, ГГТП повышена до любого уровня)
- ✓ **Лекарственный внутрипеченочный экстралобулярный холестаз** (повышение уровня ГГТП, ЩФ более 2 норм, билирубин может быть в норме или повышен, АЛТ, АСТ – норма)

Для успешного лечения любого заболевания печени ведущую роль играет разрешение холестаза. Необходимо назначение адеметионина или урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в виде монотерапии, или их комбинации, т. к. другие препараты в данном случае не эффективны. Отметим, что УДХК способна разрешить любой холестаз, купировать некроз гепатоцитов, положительно воздействовать на фиброз и в некоторой степени предотвратит развитие жировой инфильтрации гепатоцитов. УДХК замещает собственные токсические желчные кислоты на гидрофобную УДХК, и в результате не повреждается эпителий желчных протоков. Кроме того, УДХК обладает холеретическим (желчегонным) действием, что очень важно при холестазе, т. к. это единственный холеретик для пациентов с заболеваниями печени. Любые другие желчегонные препараты, в т. ч. растительные, противопоказаны – они оказывают повреждающий эффект на печень. То же самое касается лечения билиарной недостаточности.

ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УДХК

✓ Мембраностабилизирующий:

Встраивание УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита
→ стабилизация мембраны
Защита от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь и другие токсины)

✓ Иммуномодулирующий:

Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах, уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig клеток печени

✓ Преднизолоноподобный (противовоспалительный):

Связывается с рецепторами преднизолона гепатоцитов и холангиоцитов

✓ Гипохолестеринемический:

Снижение синтеза холестерина в печени;
снижение всасывания холестерина в кишечнике

✓ Антиапоптотический:

Снижение уровня ионизированного Са в цитоплазме гепатоцитов;
предупреждение преждевременного старения клеток

✓ Литолитический:

Снижение секреции холестерина в желчь; повышение холато-холестеринового индекса; образование жидких кристаллов с молекулами холестерина

Среди изученных препаратов УДХК, зарегистрированных в России, необходимо отметить появление нового отечественного препарата Эксхол®, который должен занять достойное место в лечении больных с холестазом. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг – это оптимальная дозировка, которая позволяет повысить приверженность пациентов к лечению. При внутрипеченочном холестазе суточная доза Эксхола (15 мг/кг массы тела) делится на 2 приема, например 500 мг 2 раза в день. При лечении заболеваний печени без холестаза УДХК назначается в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в сутки, для растворения желчных камней – 10 мг на 1 кг массы тела однократно перед сном. Рекомендуемая продолжительность терапии УДХК от 3 месяцев и более. При этом следует отметить, что препарат появляется в энте-

ДОЗЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ УДХК (ЭКСХОЛ®)

✓ Дозы (прием во внутрь)

При внутрипеченочном холестазе

13–15 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема (500 мг 2 раза в день)

При лечении хронических заболеваний печени без признаков холестаза

10 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема (500 мг 2 раза в день)

При растворении желчных камней

10 мг/кг/сут однократно перед ночным сном

✓ Продолжительность терапии

Острые гепатиты с холестазом - ежедневно в течение 3 мес.

Хронические вирусные гепатиты В и С – ежедневно в течение 3–6 мес.

Желчнокаменная болезнь – ежедневно в течение 8–18 мес.

Хронические холестатические заболевания печени (ПБЦ, ПСХ, синдром Алажиля и др.) – ежедневно на протяжении 2–3 лет и более. Рассматривается необходимость пожизненного применения

рогепатической циркуляции через 2 недели от начала приема и через месяц его концентрация достигает лечебных уровней. После отмены препарата его содержание в энтерогепатической циркуляции сохраняется в течение 2 недель с постепенным последующим падением.

Основные эффекты Эксхола: мембраностабилизирующий (защита от повреждающего действия гепатотоксических факторов); иммуномодули-

рующий (уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на холангиоцитах, уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig клеток печени); противовоспалительный (связывается с рецепторами преднизолона гепатоцитов и холангиоцитов); гипохолестеринемический

(снижение синтеза холестерина в печени, снижение всасывания холестерина в кишечнике); антиапоптотический (снижение уровня ионизированного Са в цитоплазме гепатоцитов; предупреждение преждевременного старения клеток) и литолитический (снижение секреции холестерина в желчь; повышение холестеринового индекса; образование жидких кристаллов с молекулами холестерина).

При лечении интралобулярного холестаза с нормальной ЩФ рекомендуется начать терапию с адеметионина. Дозировка 800 мг внутривенно первые 10–15 дней, затем 400 мг 2 раза в день в течение двух месяцев, затем следует провести первый контроль. Если через два месяца уровень ГГТП остается повышенным, препарат отменяется и больной переводится на УДХК (Эксхол) в дозе 15 мг на 1 кг массы тела, разделенной на 2–3 приема, продолжив лечение три месяца. В случае, когда у больного изначально повышена ЩФ, альтернатив практически нет, необходимо сразу назначать УДХК, 15 мг на 1 кг массы тела в 2–3 приема, в течение трех месяцев. При наличии каналикулярного или дуктулярного холестаза целесообразно начинать с сочетанной терапии, включающей внутривенное введение адеметионина и УДХК в течение двух недель с дальнейшим приемом последней до трех и более месяцев. **УДХК является единственным эффективным средством для лечения экстралобулярного холестаза.**

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ НИЗКОЙ ИЛИ УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ С НАЛИЧИЕМ ХОЛЕСТАЗА

Острый алкогольный гепатит, острый лекарственный гепатит, стеатогепатит низкой или умеренной активности

В сочетании с интралобулярным холестазом

(повышение уровня АЛТ, АСТ до 5 норм, ГГТП – до любого уровня, ЩФ – норма или повышена до 2 норм)

При нормальном уровне ЩФ:

адеметионин 800 мг в/в 10–15 дней, затем по 400 мг (1 табл.) 2 раза в день до нормализации ГГТП (2–3 мес.).

При отсутствии эффекта через 2 мес. – перевод на УДХК (Эксхол®) в дозе 15 мг/кг/день, разделенной на 2–3 приема, до разрешения цитолиза и холестаза (в среднем до 3 мес.)

При повышенном уровне ЩФ:

Эксхол® в дозе 15 мг/кг/день, разделенной на 2–3 приема, до разрешения цитолиза и холестаза (в среднем до 3 мес.), возможно с одновременным введением адеметионина 800 мг в/в 10–15 дней

В сочетании с экстралобулярным холестазом

(повышение уровня АЛТ, АСТ до 5 норм, ГГТП – до любого уровня, ЩФ – выше 2 норм)

УДХК (Эксхол®) в дозе 15 мг/кг/день, разделенной на 2–3 приема, до разрешения цитолиза и холестаза (в среднем до 3 мес.)

Самая сложная задача – это терапия острых алкогольных и лекарственных гепатитов высокой степени активности, когда уровень трансаминаз повышен в 8–10 раз. Международные стандарты рекомендуют назначение глюкокортикоидов. Терапию начинают с преднизолона перорально в дозировке 30–40 мг с пошаговым снижением, чтобы за 1,5 месяца снизить дозу и отказаться от препарата. Одновременно пациенту проводится введение жидкостей, электролитов (инфузионная терапия), в дозировке 10 мл на 1 кг массы тела, в сочетании с антиоксидантами. С первого дня терапии назначается УДХК (Эксхол®), обладающий, в т. ч. и преднизолоноподобным эффектом, который будет поддерживаться и после отмены глюкокортикоидов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

Острый алкогольный, острый лекарственный гепатит высокой степени активности (с наличием или отсутствием холестаза)

1. Глюкокортикостероиды (преднизолон с 40–30 мг с пошаговым снижением дозы по 5 мг в 5–7 дней, продолжительность терапии 1–1,5 мес.). При уровне АЛТ, АСТ выше 10 норм лечение целесообразно начинать с в/в введения преднизолона в дозе 3 мг/кг (180–300 мг) в сутки в течение 3–5 дней с переходом на оральный прием +
2. Инфузионная терапия (10–20 мл/кг/сут) в сочетании с антиоксидантами: адеметионином 800 мг и/или метадоксилом 300–900 мг (5–15 мл) 10–15 дней +
3. Эксхол® 10 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема (500 мг 2 раза в день) до 3 и более мес. +
4. Парентеральное введение витаминов группы В не менее 10 дней

Начинать прием препаратов одновременно!



Заключительным выступлением симпозиума стал доклад д.м.н., профессора, заведующего кафедрой терапии и гастроэнтерологии ЦГМА УДП РФ **Олега Николаевича МИНУШКИНА** «Постхолецистэктомический синдром. Некоторые аспекты терапии».

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) – это сугубо функциональное расстройство, заболевание исключительно в ведении терапевтов, т. к. хирургического аспекта в данной патологии нет. Безусловно, для большинства пациентов удаление желчного пузыря является спасительной операцией. В последние 2 года в России проводится по 500 тыс. операций в год. Необходимо отметить, что при условии ранней диагностики, на стадии сладжа, у пациентов больше шансов не допустить тяжелой фазы заболевания, оперативно вмешательство и растворить камни в желчном пузыре.

Основные патогенетические звенья ПХЭС. Необходимым условием, обеспечивающим нормальную местную саморегуляцию, является наличие сфинктера Одди (СО) и желчного пузыря, вместе они обеспечивают нормальный ток желчи. При отсут-

НАШЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПХЭС

ПХЭС следует трактовать как функциональное расстройство СО, развивающееся после холецистэктомии, провоцируемое гастродуоденостазом, хронической билиарной недостаточностью, синдромом избыточного бактериального роста, функциональными кишечными расстройствами и включающее их в качестве компонента ПХЭС, определяющего вариант его течения и являющегося основой формирования фармакотерапии.

ствии желчного пузыря процесс саморегуляции нарушается. Основным саморегулирующим образованием становится сфинктер Одди, проявляющий постоянную готовность к дисфункции. У части больных сфинктер проявляет тенденцию к спазму, формирует болевую симптоматику: приступообразную или постоянную. Также было отмечено, что в разные

сроки после холецистэктомии (ХЭ) может сформироваться верхний СИБР, повышающий давление в тонкой и в двенадцатиперстной кишке, что отражается на работе сфинктера. Хроническая билиарная недостаточность ведет к расстройству кишечного пищеварения и кишечной гипертензии, формирует дуоденально-желудочные рефлюксы.

На сегодняшний день выделяют 6 вариантов ПХЭС:

- спастический;
- вариант с недостаточностью сфинктера Одди, хронической билиарной недостаточностью, нарушением пищеварения;
- с дисфункцией сфинктера и хронической билиарной недостаточностью без расстройства пищеварения;
- вариант с дисфункцией сфинктера и СИБР;
- вариант с дисфункцией сфинктера и рефлюкс-гастритом;
- вариант с дисфункцией сфинктера и кишечной дисфункцией.

Определение варианта ПХЭС указывает на выбор и реализацию фармакотерапии. Диагноз ПХЭС должен быть сформулирован подробно – это определяет принципы выбора и тактику терапии.

Далее профессором О.Н. Минушкиным были описаны результаты исследования, в которое были включены пациенты со спастическим вариантом ПХЭС. Для лечения пациентов назначался препарат Спарекс® в капсулах по 200 мг 2 раза в сутки, что привело к достижению положительного эффекта у большинства больных. Билиарную недостаточность купировали препаратом Эксхол®. У пациентов с легкой степенью билиарной недостаточности назначался Эксхол® 500 мг (одна таблетка) в сутки, при умеренной степени – 750 мг/сут. За время лечения приступообразные боли у пациентов были купированы, в среднем к 10-му дню зафиксировано уменьшение диаметра общего желчного протока, улучшение пассажа желчи, восстановление пищеварения в среднем через 2 недели. Общая продолжительность лечения составила 28 дней. Дальнейшее наблюдение в течение 1 месяца не привело к возврату болевого синдрома. **Выводы:** при спастическом варианте ПХЭС в сочетании с хронической билиарной недостаточностью эффективно комбинированное назначение спазмолитика (Спарекс®) и препарата УДХК (Эксхол®).

ЛЕЧЕНИЕ

1. Диетотерапия, режим питания (частое, дробное).

2. Фармакотерапия (основная симптоматика, ассоциированные симптомы)

- ✓ антихолинергические средства;
- ✓ нитраты;
- ✓ блокаторы кальциевых каналов;
- ✓ миотропные спазмолитики;
- ✓ регуляторы моторики;
- ✓ при установлении «СИБР» – противовоспалительная терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПХЭС. СПАСТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ

60 больных ПХЭС (спастический вариант). Преобладали женщины м/ж = 1/2, средний возраст 50 ± 6 лет.

Общая продолжительность заболевания – 20 лет (от 5 до 30).

Желчно-каменная болезнь с приступами желчной колики, явившимися основанием к холецистэктомии.

У 30 больных (1-я подгруппа (ПХЭС до 5 лет)) признаков расстройства пищеварения не было; у 30 больных (2-я подгруппа) имелись признаки ХБН.

В 1-й подгруппе проводилось лечение препаратом Спарекс® (капсулы 200 мг. Производство ЗАО «Канонфарма») – 400 мг/с.

2-я подгруппа получала сочетанное лечение препаратом Спарекс® и Эксхол® (в зависимости от степени ХБН – либо 500 мг/сут, либо 750 мг/сут). 1 таблетка Эксхола содержит 500 мг УДХК, 1 капсула Эксхола содержит 250 мг УДХК.

Основания: Спарекс® устраняет спазм СО и боли, уменьшает внутридуоденальное давление, восстанавливая градиент давления. Эксхол® восполняет недостаток УДХК и улучшает реологические свойства желчи.

Общая продолжительность лечения – 28 дней.

2-я подгруппа – ПХЭС (дисфункция СО, ХБН, дуоденальная гипертензия).

30 больных – средний возраст 54 года, ХБН легкая степень – 10 больных, получали Эксхол® – 500 мг/сут (1 табл.); 20 больных – умеренная степень ХБН – 750 мг/сут (1 табл.), 1 капсула; Спарекс® – 400 мг/сут, 28 дней – курс.

Боли купированы в среднем к 10-му дню (раньше приступообразные); уменьшение диаметра ОЖП, восстановление пассажа желчи с восстановлением пищеварения в среднем через 2 нед.; 5 больных потребовали увеличение дозы Спарекса до 600 мг/сут (у 1 из них – потребовалось дообследование ВПХГ – установлен стеноз ПФ с последующей папиллосфинктеротомией).

В основе ПХЭС лежит дисфункция сфинктера Одди, провоцирующим фактором которой является дуоденальная гипертензия, хроническая билиарная недостаточность, расстройство пищеварения жиров. Препаратами выбора являются либо селективные спазмолитики, либо спазмолитики, которые нормализуют давление во всей кишечной трубке, избавляя от высокого дуоденального давления, в частности российский препарат Спарекс®. При развитии хронической билиарной недостаточности терапия должна быть дополнена препаратами УДХК, препарат Эксхол® в дозе 500 мг в этом отношении является эффективным и наиболее удобным для пациента.

ВЫВОДЫ

1. УЗИ с пищевой нагрузкой у больных после холецистэктомии позволяет установить тип дисфункции СО и определить адекватный способ лечения.
2. При спастическом варианте ПХЭС в сочетании с ХБН используются спазмолитики и препараты УДХК (в нашем исследовании Спарекс® и Эксхол®).
3. Отсутствие эффекта лечения является основанием к уточнению причины (контрастирование протоков, ВПХГ) с последующей хирургической коррекцией.

Подводя итоги конференции, докладчики акцентировали внимание на полном соответствии биоэквивалентности и клинических данных отечественных препаратов Спарекс® и Эксхол® в сравнении с оригинальными и референсными препаратами. Высокие требования компании «Канонфарма продакшн» к созданию препаратов по международным стандартам качества гарантируют достойное место препаратов в практике российских специалистов.



Спарекс® (мебеверин)

Спазмолитическое средство
миотропного действия



- Устраняет спазмы и боль
- Оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру кишечника
- Не влияет на перистальтику
- Обеспечивает быстрый и продолжительный эффект¹



1. «Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника»
Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Назарбекова Р.С.

информация для специалистов здравоохранения

ЛСР-004416/09

www.canonpharma.ru

реклама

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ЭНДОСКОПИЯ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПИЩЕВОДА И КИШЕЧНИКА»

Шестого апреля 2016 г. состоялась конференция, организованная Научным обществом гастроэнтерологов РФ, Российским эндоскопическим обществом, Центральной государственной медицинской академией УД Президента РФ, Российским национальным исследовательским университетом им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Возглавляли конференцию вице-президент Научного общества гастроэнтерологов О.Н. Минушкин и генеральный секретарь Российского эндоскопического общества Е.Д. Федоров.

Первая часть конференции была посвящена заболеваниям пищевода. Доцент кафедры терапии и гастроэнтерологии УМНЦ Л.В. Масловский выступал с сообщением о редких болезнях пищевода, обратив особое внимание на эозинофильный эзофагит, который отсутствует как нозологическая форма в отчетных документах РФ. Вместе с тем постановка диагноза в отечественной практике отсутствует. Диагностика эозинофильного эзофагита осуществляется только методом дифференциальной диагностики, и в этом отношении на первом месте находятся заболевания, протекающие с эозинофилией и ГЭРБ. Отметим, что отличительными признаками эозинофильного эзофагита являются: молодой возраст; в клинической картине преобладание дисфагии (застывание пищеводного комка при прохождении по пищеводу); пищевая аллергия (подтвержденная); стенозы пищевода; линейные эрозии; белые бляшки; отсутствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; количество эозинофилов (превышающее 15 в поле зрения); эозинофильные некрозы; отсутствие лечебного эффекта при использовании блокаторов желудочной секреции.

В следующем обзоре ведущий специалист по эндоскопии МЦ «Клиника К+31» Е.В. Иванова продемонстрировала клиническое наблюдение больного с эозинофильным эзофагитом. В постановке диагноза были использованы эндоскопические признаки: стеноз пищевода, затрудненное прохождение пищевого химуса, эозинофильная инфильтрация > 15 эозинофилов в п/з и отсутствие эффекта от лечения блокаторами желудочной секреции.

Из Института им. П.А. Герцена (С.С. Пирогов и В.В. Соколов) было представлено сообщение о редких заболеваниях пищевода: лейомиоме, фовеолярной гиперплазии, опухоли Абрикосова, фиброваскулярном полипе, флб-

эктазии, кисте пищевода, плоскоклеточной папилломе, лейкоплакии пищевода, врожденной гетеротопии желудочного эпителия и эктопии сальной железы.

Демонстрация представленных редких болезней пищевода была основана на собственных случаях и обсуждена с использованием литературных данных. Привлечено внимание эндоскопистов, гастроэнтерологов, врачей общей практики к редкой патологии, которая может служить причиной предраковых состояний или тяжелых осложнений.

В развернутой дискуссии по проблемам заболевания пищевода были обсуждены вопросы, касающиеся диагностики и эндоскопических операций. Особое внимание было обращено на диагностику эозинофильного эзофагита, который, по всей вероятности, выходит за рамки редкой патологии. Диагноз «эозинофильный эзофагит» в отечественной клинической практике ставится редко. Рекомендовано активнее распространять информацию об эозинофильном эзофагите, т. к. его распознавание имеет особые диагностические подходы и лечение, отличающееся от традиционного лечения ГЭРБ.

Во второй секции конференции обсуждались проблемы редких заболеваний тонкой кишки. С докладом выступил профессор А.В. Калинин. Он подробно осветил результаты исследования болезни Уиппла – клинику, диагностику и трудности, которые сопутствуют этой диагностике. Был приведен клинический пример больного с болезнью Уиппла. На постановку диагноза потребовалось 5 лет (обследование в различных лечебных учреждениях). Проведенное обследование уточнило зону поражения тонкой кишки, а изучение гистологии обнаружило специфические признаки болезни Уиппла. Еще одна редкая болезнь тонкой кишки (лимфома средиземноморского типа – болезнь тяжелых α-цепей) была продемонстрирована на клиническом примере больного 20 лет: жидкий стул до 12 раз в сутки, потеря массы тела – 25 кг, боли в животе без определенной локализации. При изучении сыворотки крови методом электрофореза было установлено значительное повышение уровня IgA и α2-глобулинов с использованием моноспецифической антисыворотки – значительное увеличение уровня тяжелых α-цепей. Изучив биоптаты из дистального отдела двенадцатиперстной кишки, заключили, что воспалительный инфильтрат состоял из лимфоцитов различной степени плазматизации и плазмочитов. Эти данные позволили поставить диагноз и

успешно провести лечение Рондомицином, повторными курсами винкристина, циклофосфана и преднизолона: купирована лихорадка, жидкий стул, прибавка в весе 23 кг за 1,5 месяца, снизилась концентрация дефектных иммуноглобулинов. Также на клиническом примере (братья однойяйцовые) был продемонстрирован «общий вариабельный» иммунодефицит с узелковой гиперплазией слизистой». Диагноз был подтвержден, проведено лечение тимогеном и иммуноглобулином с эффектом (клиническая картина характеризовалась послаблением, потерей массы тела, лихорадкой). Лечение купировало эти проявления.

Следующие два сообщения были посвящены демонстрации больных, один из случаев представляла Е.В. Иванова: больная 38 лет с тяжелой формой целиакии, резистентной к лечению. В связи с этим больная была переведена в институт гастроэнтерологии, где преодолеть резистентность лечения не удалось, и больная погибла (секционное исследование подтвердило диагноз, трудность лечения связана с поздно поставленным диагнозом, поздно начатым и недостаточно энергичным лечением).

Дискуссия этого раздела в основном касалась участия морфологов в диагностике редких болезней тонкой кишки и взаимоотношении клиницистов и морфологов в указанной диагностике; пришли к заключению, что в процессе работы контакты должны быть более тесными и коллегиальными.

Третья секция конференции была посвящена редким заболеваниям толстой кишки. С информационным сообщением выступила профессор М.Д. Ардатская, остановившись на проблеме язвенного колита, болезни Крона, которые по прежнему остаются редкими заболеваниями во многих регионах России, и представила информацию о микроскопических колитах (лимфоцитарном и коллагеновом), практически не встречающуюся в статистических отчетах. Диагностика их очень важна, и участие морфологов в этой диагностике очень велико, а правильный диагноз – путь к адекватному лечению. С демонстрацией случаев, особенностями диагностики и лечения выступили Е.В. Иванова (МЦ «Клиника К+31»), Е.А. Полторыхина (Центр колопроктологии МЗ РФ) и В.В. Веселов. Специалисты представили алгоритмы диагностики, основанные на клинических, морфоэндоскопических и гистологических признаках, а также алгоритмы лечения. По окончании были сделаны некоторые выводы: микроскопические колиты в РФ есть, поэтому необходима целенаправленная их диагностика, т.к. лечение зависит от правильно поставленного диагноза, который определяет прогноз болезни в целом.

И наконец, 4-я секция была посвящена обсуждению современных аспектов лечения заболеваний органов пищеварения с позиции доказательной медицины. Были рассмотрены вопросы синергизма и антагонизма синтетических и растительных препаратов в комплексной терапии болезней ЖКТ. В условиях, когда полипатология в общей структуре болезней, особенно с возрастом, занимает все большее место, эти аспекты лечения становятся все более важными.

Профессор С.Ю. Сереброва, освещая вопросы синергизма и антагонизма в условиях сочетанного лечения,

нацелила врачей на такую возможность, подчеркнув виды лекарственного взаимодействия, факторы риска характера взаимодействия, причины тех или иных взаимодействий. В заключительной части следует подчеркнуть, что врач, чтобы избежать нежелательных последствий лекарственных взаимодействий, должен помнить об этом и, оценивая эффективность лечения, подходить к ней с позиции разных типов лекарственного взаимодействия.

Два сообщения (Т.Е. Полунина и Г.Б. Селиванова) были посвящены лечению ГЭРБ – заболеванию, которое в последние годы выходит на все более важные позиции в гастроэнтерологии. Подчеркнуто, что лечение ГЭРБ сопряжено с трудностями, связанными с невозможностью поддержания эффективной концентрации ИПП. Т.Е. Полунина представила данные о препарате Дексилант. Препарат покрыт кишечнорастворимой оболочкой, освобождающей действующее начало при разных значениях pH. Первый пик концентрации возникает в интервале от 1 до 2 часов, а второй пик – в интервале от 4 до 5 часов. Это пролонгирует действие препарата, поддерживая эффективную концентрацию на протяжении значительного отрезка времени и устраняя издержки, связанные с разными концентрациями препаратов.

Г.Б. Селиванова представила данные об эффективности лечения ГЭРБ отечественным препаратом рабепразола Берета. Препарат обладает хорошим, блокирующим желудочную секрецию действием, не уступающим европейским препаратам подобного типа.

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Московской государственной академии медицинских наук им. А.И. Евдокимова А.А. Самсонов в своей лекции всесторонне осветил роль нарушения моторики ЖКТ при функциональных заболеваниях и значение группы спазмолитиков и регуляторов моторики в восстановлении нарушенной моторики.

Рассматривая билиарную дисфункцию, профессор О.Н. Минушкин представил современную классификацию и остановился на селективном спазмолитическом препарате Одестон, подчеркнув его преимущества (высокую селективность к сфинктеру Одди). По ходу сообщения была представлена группа препаратов «регуляторов моторики». Оценивая преимущества этой группы, автор остановился на препарате Итомед; демонстрация была представлена на примере ПХЭС, протекавшего с гипотонией сфинктера Одди.

О.И. Иванова, касаясь повышения эффективности лечения больных с синдромом раздраженного кишечника, представила информацию об использовании препарата Колофорт, который оказывает регулирующее влияние на моторику кишечника через релиз-активные антитела к антигену S 100, релиз-активные антитела к гистамину и релиз-активные антитела к ФНО-α. Судя по представленным данным, препарат открывает новое направление в регуляции моторики ЖКТ.

Конференция прошла с активным обсуждением представленных данных, сопровождалась хорошим демонстративным материалом и клиническими примерами.

В.И. СИМАНЕНКОВ, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

КАК ПОМОЧЬ БОЛЬНОМУ

С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ОВЕРЛАП-СИНДРОМОМ

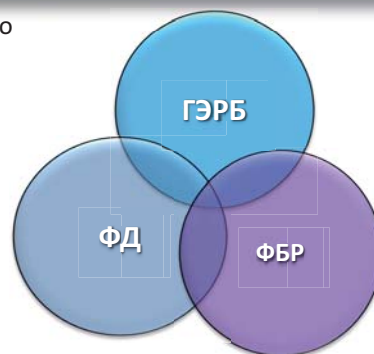
В мае 2016 г. в Сан-Диего проходила очередная Американская гастрошестидекальная неделя. На ней был представлен новый консенсус по функциональным расстройствам (ФР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который носит название «Римские критерии IV». Впервые в этом консенсусе значительное внимание было уделено синдрому перекреста (overlap-syndrome). Следует признать, что терапевтическая тактика при таких расстройствах разработана крайне недостаточно. В предлагаемой презентации рассматривается одна из возможностей оптимизации лечения синдрома перекреста.

Ключевые слова: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста, многоцелевая терапия, фитотерапия, Иберогаст.

Что такое синдром перекреста? Ключевым является наличие общих патогенетических механизмов. Одним из самых распространенных вариантов синдрома перекреста является сочетание функциональных билиарных расстройств (ФБР), синдрома функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Предполагается, что таргетная терапия, направленная на общие ключевые патогенетические механизмы, может способствовать редукции всей клинической симптоматики.

Синдром перекреста (overlap-syndrome)

- Сочетание заболеваний одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми)
- Применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста



Miyachi K. et al. Clinical studies on overlap syndrome. *Ryumochi*. 1973; 13(3): 289-93.
Kim H.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit CR25T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):205-10.

Частота сочетания ФД и ГЭРБ, по данным разных авторов, может достигать 16–47%. С точки зрения патофизиологии можно предполагать, что нарушение фундальной аккомодации и антродуоденального перехода, наблюдающееся при ФД, может отражать общие патогенетические механизмы нарушений моторики эзофагогастро-дуоденальной зоны. Кроме того, повышение интрагастрального давления также может способствовать гастроэзофагеальному рефлюксу.

Функциональная диспепсия и ГЭРБ

Частота перекрестных симптомов ГЭРБ и ФД	Тип исследования	Число больных	Год	Автор
16%	Одномоментное сравнительное	3318	2005	F. Guillemot et al.
25%	Одномоментное сравнительное	263	2007	D.R. De Vries et al.
46,9%	Кросс-секционное	2680	2010	M.Kaji et al.
41,9%	Проспективное эндоскопическое	2388	2010	Y.W. Noh et al.

Не менее частым вариантом overlap-syndrome является сочетание ФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Ведущую роль здесь играют системная гиперсенситивность, а также психиатрическая коморбидность (высокая частота тревожно-депрессивных расстройств). Висцеральная гиперсенситивность достаточно детально изучена при таком широко распространенном варианте СРК, как постинфекционный СРК (ПИ-СРК). По нашим данным, у 15% больных, перенесших острые кишечные инфекции, развивается ПИ-СРК.

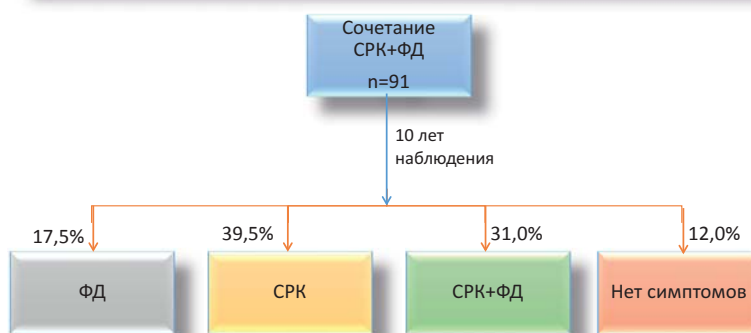
ФД и СРК – синдром перекреста

- ФД и СРК обычно рассматриваются как две отдельных нозологических формы.
- В то же время перекрест симптомов и общие патофизиологические механизмы свидетельствуют, что ФД и СРК могут быть разными проявлениями одного и того же расстройства.
- Популяционные исследования свидетельствуют, что у двух третей больных с СРК имеются симптомы, относящиеся к ФД.
- Ключевым патофизиологическим механизмом и при СРК, и при ФД является висцеральная гиперсенситивность. Это наглядно видно у пациентов с ПИ-СРК
- Для ФД и СРК характерна психиатрическая коморбидность. Об этом же свидетельствует эффективность психофармакологических средств.
- Различий в психологическом статусе в подгруппах ФД-ПДС+СРК и ФД-ЭБС + СРК не выявляется

Cremonini F, Talley NJ, 2004; Placentino D et al., 2011

Весьма интересные данные были получены в ходе 10-летнего проспективного наблюдения за больными, имевшими синдром перекреста в виде сочетания СРК и ФД. Было показано, что стойкой ремиссии удалось достичь только у 12% больных. В то же время при изолированном СРК через 10 лет ремиссия отмечалась у 1/3 больных. Это позволяет утверждать, что наличие overlap-syndrome ухудшает прогноз ФР ЖКТ.

Естественное течение синдрома перекреста



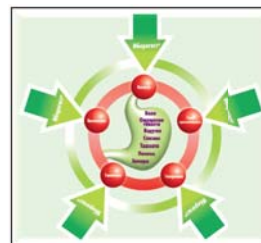
A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. Am J Gastroenterol 2007;103:1229–1239

Необходимо обратить внимание на возможность применения фитопрепарата Иберогаст при синдроме перекреста. Отметим три ключевые особенности препарата:

- это мультитаргетный (многоцелевой) препарат;
- девять лекарственных растений, входящих в Иберогаст, обладают селективным синергизмом;
- это единственный комбинированный фитопрепарат, исследование которого проведено по критериям «медицины, основанной на доказательствах» (EBM). При этом уровень доказанности соответствует 1а. Это означает, что клиническая эффективность Иберогаста была показана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Это особенно важно по отношению к ФР ЖКТ, поскольку плацебо-эффект может достигать 43%.

Принцип многоцелевой терапии

- Симптомы функциональных расстройств ЖКТ могут быть следствием множества различных причин, сосуществующих параллельно друг другу
- Этому соответствует лечение, нацеленное одновременно на данные причины, то есть многоцелевая терапия
- Иберогаст обладает рядом механизмов действия, направленных на причины обоих функциональных заболеваний – СРК и ФД



Allescher et al., 2006, Allescher und Wagner 2007

Показания к применению Иберогаста – это основные симптомы ФД и СРК. Другими словами, уже в инструкции по применению присутствует симптоматика синдрома перекреста. Какие же лекарственные растения объединяет Иберогаст? Это:

1. Иберийка горькая усиливает желудочно-кишечную моторику (прокинетики), повышает силу сокращений гладкомышечной мускулатуры ЖКТ, оказывает противовоспалительное действие.
2. Корень дягиля лекарственного оказывает спазмолитическое действие, преимущественно в отношении желудка.
3. Цветы ромашки обладают антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим эффектом.
4. Плоды тмина оказывают антимикробное, спазмолитическое и ветрогонное действие.
5. Плоды расторопши обладают способностью снижать повышенную моторику ЖКТ, цитопротективными эффектами.
6. Листья Melissa наряду с ветрогонным и спазмолитическим действием вызывают мягкую седацию, что весьма актуально при ФР ЖКТ.

Иберогаст, показания к применению

- Функциональные расстройства ЖКТ, в том числе СРК
- Тяжесть в эпигастриальной области
- Спазмы желудка или кишечника
- Отрыжка
- Тошнота
- Метеоризм
- Запор/диарея или их чередование
- В составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и 12ПК

Инструкция по применению

7. Мята перечная – одно из наиболее широко используемых в функциональной гастроэнтерологии лекарственных растений. Листья этого растения вызывают ветрогонный и спазмолитический эффекты, а также стимулируют желчеобразование.
8. Трава чистотела обладает спазмолитическим эффектом в отноше-

нии ЖКТ и желчных протоков. Кроме того, она стимулирует перистальтику желудка.

9. Корень солодки содержит такие активные компоненты, как глициризиновая кислота, флавоноиды, кумарины и фитостеролы. Их синергистическое действие обеспечивает спазмолитические и противовоспалительные эффекты.

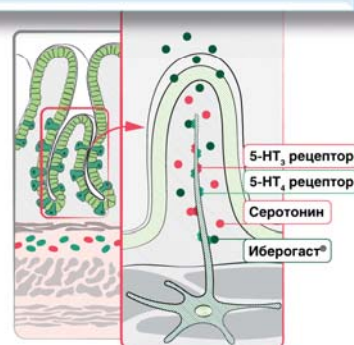
В настоящее время достаточно полно изучены медиаторные эффекты Иберогаста. Установлено, что активные компоненты этого мультитаргетного фитопрепарата взаимодействуют с серотонинэргическими рецепторами 4-го типа и мускариновыми рецепторами 3-го типа. Именно такое сочетанное медиаторное действие и обеспечивает нормокинетические эффекты, а также феномен снижения висцеральной гиперчувствительности.

Иберогаст® взаимодействует с рецепторами, влияющими на моторику и чувствительность

Серотонин является важным нейромедиатором нервной системы кишечника. Он регулирует как чувствительность, так и моторную функцию ЖКТ. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-HT), оказывает эффект посредством специфических рецепторов 5-HT₃ и 5-HT₄.

Отдельные экстракты, содержащиеся в Иберогасте®, специфически связываются с рецепторами 5-HT₄ в ЖКТ (*in vitro*).

Растительные экстракты Иберогаста® демонстрируют высокую аффинность по отношению к мускариновым рецепторам M₃ (*in vitro*). Это позволяет объяснить положительный эффект Иберогаста® на гиперчувствительность ЖКТ и нарушение моторики¹.



Кишечная стенка в разрезе: Иберогаст® связывается с рецепторами серотонина, участвующими в контроле моторики и чувствительности

¹ Simmen U, Kellner O, Olkany S, Jaeggi R, Buetter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₃, muscarinic M₃, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:S1-5

Иберогаст®



СИЛА РАСТЕНИЙ В ДЕЙСТВИИ

Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A)² для многоцелевой терапии функциональной диспепсии³ и СРК⁴



- Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой
- Уменьшает основные симптомы СРК (спастические боли, чередование запоров и диареи)⁵ и функциональной диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастрии)⁶
- Снижает висцеральную гиперчувствительность⁷
- Начинает действовать уже через 15 минут⁸



L.RU.MKT.CC.07.2015.0857

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 6 июля 2015 года.

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

3. Melzer J., Rusch W., Reichling J., et al. Мета-анализ: фитотерапия функциональной диспепсии с применением растительного препарата STW 5 (Иберогаст)

4. Klein-Galczynsky C., Sasson I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаста в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракт) 1999, 125: (с. 25)

5. 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, с. 21-22

6. Препарат STW 5 (Иберогаст). Фитопрепарат для пациентов, страдающих функциональной диспепсией: результаты мультицентрового, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования Ulrike von Arnim, M.D., Ulrich Peltz, M.D., Bettina Vinson, M.D., PhD., Peter Maltterthaler, M.D., PhD. Американский журнал гастроэнтерологии 2007 ISSN 0002-9270, стр. 1268.

7. Шентулин А.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»? РМЖ: гастроэнтерология. 2014, с. 3-7

8. Vinson B. R., Holtmann G. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология. N. 144, с. 682 MO 1881

Торговое название Иберогаст® (Iberogast®). МНН или группировочное название: - Лекарственная форма: капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. В эксперименте in vitro ингибирует рост в культуре клеток Helicobacter pylori. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкоцитов, усиливает продукцию муцина, повышает концентрацию мукосекреторного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастриальной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) - (из-за недостаточности клинических данных). **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, онемение, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Иберогаст способствует редукции всех основных симптомов ФД за счет улучшения антродуоденального перехода, фундальной релаксации и редукции болевого синдрома. Некоторое значение может иметь и кислотоу-прессивный эффект Иберогаста.

Влияние Иберогаста® на патогенетические механизмы функциональной диспепсии

Функциональные нарушения	Иберогаст®:
1. Гиперкинез/Гипертонус	расслабляет гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = спазмолитический эффект
2. Гипокинез	активирует гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = нормализация транзита, прокинетик
3. Гиперчувствительность	снижение гиперчувствительности = уменьшает возбудимость нервных волокон, обезболивающий эффект
4. Повышенное кислотообразование	снижает кислотообразование

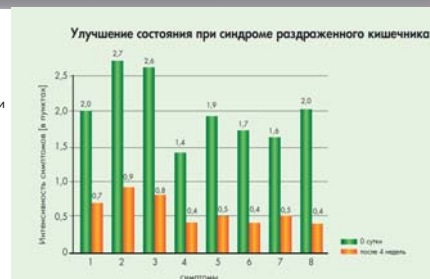
1. Simmen U, Kellner O, Okpanyi SM, Jaeggi R., Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₄, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:S1-5

Важным исследованием оценки эффективности и переносимости препарата Иберогаст при СРК была наблюдательная программа, в ней приняло участие уже более 2500 пациентов. Улучшение после применения препарата Иберогаст при большинстве симптомов СРК составило 65–80%, при этом более 98% врачей и пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» и «очень хорошую». Такие цифры следует оценить как весьма высокие, поскольку, по литературным данным, около половины больных с СРК недовольны лечением.

Наблюдательная программа - 2548 пациентов с синдромом раздраженного кишечника

- Эффективность лечения измеряли с помощью суммарного показателя профиля абдоминальных симптомов
- Рекомендованная дозировка составляла 20 капель 3 раза в день
- Средняя продолжительность лечения – 4 недели

- Улучшение в отношении отдельных жалоб составило от 65% до 80%.
- Переносимость Иберогаста оценена как «хорошая» или «очень хорошая» 98% опрошенных врачей и пролеченных пациентов.



1. Нерегулярность стула
2. Метеоризм / вздутие живота
3. Чувство напряжения / ощущение тяжести
4. Ощущение неполного опорожнения кишечника
5. Боли в верхнем отделе живота
6. Боли в нижнем отделе живота
7. Флексорные боли толстой кишки
8. Спазмы в животе

Выводы:

- Среди ФР ЖКТ наибольшее значение имеют ФД, БД и СРК.
- ФР ЖКТ имеют мультифакторный генез.
- Феномен перекреста (наложения) характерен для ФР ЖКТ.
- Характер моторных расстройств при синдроме перекреста может быть различен в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта.
- Это существенно затрудняет терапию overlap-syndrome, приводит к полифармакотерапии и увеличивает частоту нежелательных явлений.
- Одним из перспективных направлений в лечении функциональных гастроинтестинальных overlap syndrome является использование мультитаргетной терапии.
- В качестве примера такой терапии может рассматриваться ОТС фитопрепарат Иберогаст.

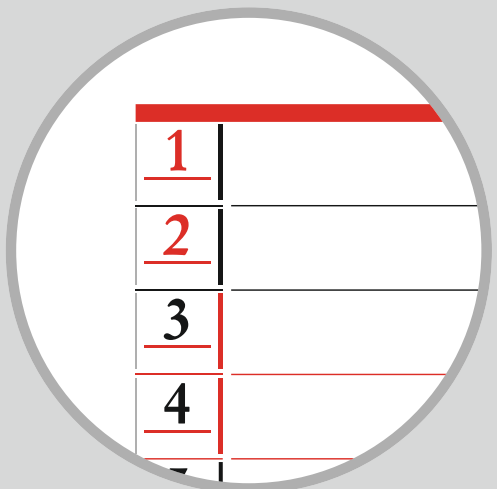
Влияние Иберогаста® на патогенетические механизмы синдрома перекреста

Функциональные нарушения	Иберогаст®:
1. Гиперкинез/Гипертонус	расслабляет гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = спазмолитический эффект
2. Гипокинез	активирует гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = нормализация транзита, прокинетик
3. Гиперчувствительность	снижение гиперчувствительности = снижает возбудимость нервных волокон, обезболивающий эффект
4. Повышенное газообразование	снижение газообразования = ветрогонное действие
5. Воспаление	антиоксидантное действие = противовоспалительный, обезболивающий эффект

В отличие от абсолютного большинства фитопрепаратов он имеет доказательную базу, отвечающую критериям EBM (1a).

Эффективность и безопасность позволяют успешно использовать Иберогаст как при изолированных ФД и СРК, так и при их сочетании.

ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

Октябрь
2016



30

1

2

Уважаемые коллеги!

3

4

5

6

7

8

9

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

10

11

12

13

14

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

24

25

26

27

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

28

29

30

Перед Неделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 года** будет проведена Международная Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

31

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».
Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.
Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

ПРИМЕНЕНИЕ РАБЕПРАЗОЛА

В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – класс препаратов с бесспорно высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. С учетом значительного распространения кислотозависимых заболеваний в современном мире ИПП применяются чрезвычайно широко; современная практика без них немыслима. Вместе с тем нельзя не признать, что эти препараты нередко назначаются в отсутствие обоснованных показаний, в неоправданно высоких дозах и в течение чрезмерно длительного времени. В работах последних лет клиницисты и фармацевты призывают ответственно относиться к применению ИПП, в особенности «off label» – вне официальных показаний; в таких случаях необходимо взвешенно обосновывать это в медицинской документации.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Y.O. SHULPEKOVA, PhD in medicine
Sechenov Moscow State Medical University

USE OF RABEPRAZOL IN PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST

Proton pump inhibitors (PPI) are a class of drugs with the indisputably high effectiveness and a good safety profile. Taking into account the considerable distribution of acid-depending diseases in the modern world PPIs are applied quite widely; the modern practice is unthinkable without them. At the same time one can't but admit that these drugs are often indicated in lack of justified indications, in unreasonably high dosages and for the excessively long time. In works of the recent time clinicians and pharmacists call on responsible attitude to use of PPIs, especially to "off-label" use – outside official indications; in these cases it's necessary to prudently justify it the medical documentation.

Keywords: acid-depending diseases, proton pump inhibitors, Rabeprazole.

По данным датского когортного исследования, за период 2001–2011 гг. частота первичного применения ИПП возросла в 1,53 раза, также существенно увеличилась дозировка при первичном назначении. Отмечено, что в медицинской документации 96% пациентов, длительное время принимавших ИПП, не отражен диагноз, при котором может быть показано такое лечение. Впервые начатый длительный прием был достоверно связан с более низким доходом и уровнем образования, а также приемом других лекарств [1]. Бесконтрольное применение ИПП может повлечь повышенный риск развития пневмонии и инфекции *Clostridium difficile* в условиях стационара. FDA вынесло предостережение относительно возможного риска развития остеопороза и переломов, гипомagneмии на фоне приема ИПП. При применении препаратов этого класса зарегистрированы тромбоцитопения, железо- и B_{12} -дефицитная анемия, рабдомиолиз, случаи острого интерстициального нефрита [2–6].

Основные показания к назначению ИПП включают (для отдельных препаратов не все показания включены в официальную инструкцию, что связано с особенностями регистрации и доказательной базы):

- 1) лечение кислотозависимых заболеваний ЖКТ: гастрита, диспепсии, язвенных поражений, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ);
- 2) проведение антихеликобактерной терапии (в комбинации с антибиотиками и препаратами висмута);
- 3) лечение и профилактика НПВС-индуцированной гастропатии;

- 4) лечение при синдроме Золлингера – Эллисона;
- 5) лечение и профилактика кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

ИПП также назначают для повышения эффективности заместительной ферментной терапии препаратами панкреатина (для уменьшения степени деградации ферментов в кислой среде), при обострении панкреатита (для уменьшения панкреатической секреции), после резекции тонкой кишки (для уменьшения последствий реактивной гипергастринемии).

ИПП различаются по своим фармакологическим свойствам и особенностям клинического применения. В настоящей статье основное внимание посвящено рассмотрению отличительных особенностей одного из наиболее мощных и эффективных ИПП – рабепразола.

Особенности метаболизма. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Препарат может назначаться независимо от приема пищи, т. к. биодоступность при этом не меняется. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот.

В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиозфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы

2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP2C19 («быстрый» и «медленный» типы метаболизма) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [7]. В условиях печеночной недостаточности, при которой часто снижается активность субъединиц CYP3A и CYP2C19 и наблюдается снижение клиренса различных препаратов, окисляющихся в системе цитохрома, влияние на площадь фармакокинетической кривой рабепразола практически отсутствует [8]. Таким образом, лишь при тяжелой печеночной недостаточности требуется определенная осторожность, т. к. могут возрастать системная биодоступность рабепразола (до 2 раз) и период полувыведения (до 12,3 ч).

На стадии терминальной почечной недостаточности у больных, находящихся на диализе, фармакокинетические параметры меняются незначительно. У пациентов пожилого возраста максимальная концентрация в крови увеличивается на 60%, возрастает биодоступность, элиминация замедляется.

ИПП представляют собой пролекарства, для активации которых необходимо двухэтапное «протонирование» пиридинового и бензимидазольного радикалов. Первый этап имеет важное значение для накопления ИПП во внутриклеточном секреторном канальце, второй – для связывания ИПП с протонной помпой. Если на втором этапе константа диссоциации pK_a для разных ИПП (рабепразола, лансопразола, омепразола) существенно не различается, то на первом этапе pK_a для рабепразола выше (4,53) по сравнению с таковой для лансопразола (3,83) и омепразола (4,06). Это объясняет быстрое наступление эффекта рабепразола – выраженное угнетение кислотопродукции уже после первого назначения, быстрое облегчение симптомов. Это делает рабепразол оптимальным средством как для длительной терапии, так и приема в режиме «по требованию» [9].

При необходимости удвоения дозы рабепразола его биодоступность не изменяется даже в условиях подавления активности цитохрома.

Лекарственные взаимодействия. Один из важных аспектов выбора ИПП – оценка вероятности его лекарственных взаимодействий. Это особенно важно у пожилых пациентов, получающих несколько лекарств, а также при лечении препаратами с узким «терапевтическим коридором». Омепразол обладает достаточно высокой способностью к лекарственным взаимодействиям вследствие высокого сродства к CYP2C19 и умеренного сродства к CYP3A4. У пантопразола и лансопразола вероятность лекарственных взаимодействий небольшая. Способность к лекарственным взаимодействиям эзомепразола и деклансопразола продолжает изучаться. Часть взаимодействий у ИПП общая, специфическая для этой группы препаратов, и объясняется их влиянием на pH желудочного содержимого (например, взаимодействие с дигоксином, кетоконазолом). В отношении рабепразола опубликован подробный обзор по лекарственным взаимодействиям в 2006 г. Исходя из минимального взаимодействия рабепразола с изоферментами цитохрома, его влияние на активность препаратов, метаболизирующихся в системе цитохрома, отсутству-

ет. Так, например, не выявлено взаимодействие рабепразола с теофиллином, варфарином, фенитоином, такролимусом, антацидами. Лишь у «медленных метаболизаторов» по CYP2C19 рабепразол оказывает влияние на метаболизм метаболита диазепама – десметил-диазепама. Флувоксамин – ингибитор CYP2C19 – у «быстрых метаболизаторов» может оказывать влияние на обмен рабепразола с нарастанием площади под фармакокинетической кривой и периода полувыведения [10].

В течение длительного времени ведется дискуссия о том, как может повлиять назначение ИПП одновременно с клопидогрелом на частоту больших сосудистых событий. В систематическом поиске MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library до февраля 2015 г. оценивался риск сосудистых осложнений при одновременном приеме клопидогрела и ИПП. Пациенты, получающие терапию ИПП и клопидогрелом, в целом оказались в зоне более высокого риска больших сосудистых событий (отношение шансов = 1,42; 95% ДИ: 1,30–1,55). В группе «быстрых метаболизаторов CYP2C19» риск был выше. Вероятность развития больших сосудистых событий оказалась одинаковой у пациентов, получавших ИПП четырех классов: омепразол, лансопразол, эзомепразол и пантопразол. Однако у больных, получавших рабепразол, повышения риска больших сосудистых событий не отмечено (отношение шансов = 1,03; 95% ДИ: 0,55–1,95) [11]. Наиболее вероятное объяснение этому – минимально выраженное взаимодействие рабепразола с системой цитохрома.

FDA вынесло предупреждение относительно возможного риска развития остеопороза и переломов, гипомagneмии на фоне приема ИПП. При применении препаратов этого класса зарегистрированы тромбоцитопения, железо- и B_{12} -дефицитная анемия, рабдомиолиз, случаи острого интерстициального нефрита

Стоит отметить появление в России отечественного препарата Рабепразол-СЗ (ЗАО «Северная Звезда») в форме кишечнорастворимых капсул в дозировке по 10 и 20 мг. Преимущество капсульных форм заключается в наименьшем содержании вспомогательных веществ, что снижает риск возникновения побочных эффектов. Также необходимо обратить внимание на ценовую доступность препарата при его эффективности и доказанной биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом (по данным исследования, проведенного компанией ЗАО «Северная Звезда» в соответствии с протоколом и требованиями Российского законодательства и международных правил (ICH GCP) в период с 20.04.2012 г. по 15.11.2012 г.)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ

Однократный прием рабепразола в дозе 5–40 мг приводит к дозозависимому подавлению секреции соляной кислоты в желудке.

В одной из работ исследовалась мощность эффекта разных ИПП в первые сутки приема. Препараты назначались утром в 8 ч. При приеме рабепразола pH желудочного содержимого (3,4 в дневные часы и 2,3 – в ночные часы) и время с pH > 4 в течение 24 ч оказались значительно выше таковых при приеме лансопразола, пантопразола, омепразола в капсулах и таблетках MUPS, плацебо. Средние показатели pH в дневные и ночные часы при приеме рабепразола также оказались существенно выше ($p \leq 0,04$). Таким образом, в ряду перечисленных препаратов рабепразол показал себя как наиболее мощный ингибитор кислотопродукции [12].

В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиюэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью

ИПП составляют основу лечения ГЭРБ, их эффективность доказана в метаанализе. Есть предположение, что при применении ИПП снижается риск развития дисплазии и аденокарциномы при пищеводе Баррета, однако этот эффект окончательно не доказан. Кроме того, ИПП проявляют противовоспалительную и иммуномодулирующую активность, влияют на активность молекул адгезии и способность к метастазированию [13].

Длительность поддержания pH > 4 в пищеводе определяет степень эффективности антисекреторного препарата в терапии ГЭРБ. После приема рабепразола в дозе 20 мг среднее время с pH > 4 в пищеводе за сутки достигает 44% (в сравнении 13,6% после приема плацебо и 32,8% после приема 40 мг пантопразола) [14].

С учетом существования феномена «ночного кислотного прорыва» в лечении ГЭРБ важное значение имеет более выраженная в ряду других ИПП (лансопразол, пантопразол, омепразол в капсулах и таблетках MUPS) способность рабепразола повышать pH в ночные часы [12].

На фоне приема рабепразола в дозе 20 мг в течение 8 лет у здоровых людей отмечено достоверное по сравнению с плацебо уменьшение протяженности, величины и числа «кислотных карманов», формирующихся в проксимальном отделе желудка после приема пищи и играющих важную роль в поддержании изжоги [15].

При неэрозивной рефлюксной болезни примерно с равной эффективностью могут применяться дозировки рабепразола 10 мг и 20 мг (эффект на 2-й и 4-й нед. лечения достоверно превышает эффект плацебо).

При эрозивной форме показано, что при приеме рабепразола в дозе 20 мг 1 р/сут либо 10 мг 2 р/сут частота заживления эрозий пищевода через 8 нед. лечения оказалась сходной с таковой при приеме омепразола в дозе 20 мг 1 р/сут. В метаанализе показано преимущество рабепразола в дозе 20 мг перед омепразолом в дозе 20 мг в лечении ГЭРБ [16].

С целью предотвращения рецидивов симптомов ГЭРБ наиболее оптимальной признана терапия «по требованию» в дозе 10 мг рабепразола 1 р/сут. С учетом быстрого наступления эффекта препарата такая стратегия нашла широкое применение. При наличии эрозивных форм можно проводить постоянную терапию длительностью до 5 лет (безопасность более длительного приема не изучена); однако наиболее оптимальное дозирование в таком режиме (10 или 20 мг) остается предметом дискуссии [15].

Есть опыт успешного применения рабепразола для лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ: дисфагии, бронхиальной астмы, предположительно связанных с ГЭРБ, некардиальной боли в грудной клетке [15].

Дозировка применения рабепразола для лечения ГЭРБ: 10–20 мг 1–2 р/сут постоянно или в режиме «по требованию» – в зависимости от формы заболевания и ответа на терапию; длительность также определяется формой ГЭРБ (наличие эрозивного поражения, осложненного течения).

Дозировка применения рабепразола для лечения язвенной болезни: 20 мг утром, длительность обычно определяется темпами заживления язвенного дефекта.

Дозировка применения рабепразола для лечения гастрита с диспепсией: 10–20 мг утром, длительность обычно определяется ответом на проводимую терапию.

ПРИМЕНЕНИЕ В СХЕМАХ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Включение ИПП последнего поколения – рабепразола или эзомепразола – в схемы эрадикации позволяет обеспечить наиболее высокие шансы излечения от инфекции.

В отношении рабепразола это обусловлено, во-первых, достижением оптимальных значений pH в желудке, во-вторых, предсказуемостью действия и отсутствием зависимости от индивидуальной скорости метаболизма в системе цитохрома, в-третьих, выраженной самостоятельной антихеликобактерной активностью препарата.

Отношение шансов по достижению эрадикации у «медленных метаболизаторов» в сравнении с «быстрыми» (по данным метаанализа 20 исследований с общим числом участников 3418) при применении тройных схем с рабепразолом, лансопразолом и омепразолом составило 1,35, 3,06 и 4,28 соответственно. Другими словами, при включении рабепразола в схему тройной антихеликобактерной терапии практически не наблюдалось различия в эффективности у людей с различной скоростью метаболизма в системе цитохрома [17].

При сравнении эффекта антихеликобактерной терапии у «быстрых метаболизаторов», которые получали схемы на основе омепразола либо рабепразола, показано падение частоты достижения эрадикации ниже оптимальной у получавших омепразол (что, вероятно, объясняется быстрой деактивацией препарата). В группе получавших схему с рабепразолом не отмечалось уменьшения частоты эрадикации [18].

Достижение оптимального pH способствует накоплению и проявлению действия антибиотиков в слизистой оболочке желудка. В метаанализе McNicholl и соавт., в который включены 35 исследований с общим числом больных 5998, показаны достоверные преимущества схем антихеликобактерной терапии на основе эзомепразола и рабепразола по сравнению со схемами на основе ИПП первых генераций (отношение шансов эрадикации было более высоким для эзомепразола – 1,32 (95% ДИ: 1,01–1,73), для рабепразола – 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,42)) [19].

Эффективность схемы второй линии (с тетрациклином, метронидазолом и висмутом) и резервных схем (с левофлоксацином/амоксациллином, левофлоксацином/тинидазолом) на основе рабепразола оказалась очень высокой – порядка 80–94% [20].

Японские авторы апробировали новую схему эрадикационной терапии – для лечения инфекции штаммами, резистентными к метронидазолу, основанную на 4-кратном приеме рабепразола 10 мг в комбинации с ситафлоксацином 100 мг 2 р/сут и/или высокой дозой амоксициллина 500 мг 4 р/сут [21].

Исследования *in vitro* показали, что рабепразол обладает более выраженной по сравнению с другими ИПП способностью непосредственно подавлять развитие *H. pylori*. Тиоэфир рабепразола *in vitro* в особенности заметно угнетает рост и подвижность резистентного к кларитромицину *H. pylori* – в большей степени, чем другие ИПП и многие антибактериальные средства [7]. В ряду

других ИПП (омепразол, лансопразол) рабепразол обладает наиболее мощным угнетающим действием на уреазную активность *H. pylori*. Предположительно это происходит благодаря образованию дисульфидных «мостиков» с активным центром микробной уреазы [22].

Весьма интересно такое свойство ИПП вообще и рабепразола в особенности как способность уменьшать степень устойчивости *H. pylori* к антибиотикам. В присутствии ИПП отмечалось снижение минимальной подавляющей концентрации антибиотика; наиболее выраженный эффект получен при добавлении рабепразола [23].

Дозировка и длительность применения рабепразола в схемах эрадикации *H. pylori*: по 20 мг 2 р/сут, наиболее оптимально – в течение 10–14 дней.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НПВС-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ

Важная особенность, присущая рабепразолу, – его способность повышать выработку слизи и муцина в желудке, что объясняет способностью к гидрофобному взаимодействию с клеточной мембраной [24]. Это наиболее актуально при приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), угнетающих выработку этих компонентов. В двойном слепом перекрестном исследовании с включением Н.р.-негативных пациентов, не имеющих клинических симптомов, изучались параметры продукции слизи на фоне приема напроксена в сочета-

реклама

РАБЕПРАЗОЛ-СЗ

ингибитор протонной помпы

- Биодоступность не зависит от времени приема пищи
- Эффективность в **широком диапазоне pH** (0,8 - 4,9)
- Действие начинается в течение **1 часа** после приема и длится **24 часа**



* средние цены в аптеках по России

Наш удар по **Helicobacter!**

20 лет
рядом с вами

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

нии с рабепразолом или плацебо. После приема напроксена содержание муцина значительно падало, в т. ч. в условиях стимуляции пентагастроном (что воссоздавало повышение кислотопродукции в ответ на прием пищи). Одновременное назначение рабепразола способствовало значительному восстановлению продукции слизи – на 40% в базальных условиях и на 67% – в условиях стимуляции пентагастроном, $p < 0,05$ [25].

В одной из работ показано, что назначение рабепразола за 5 ч до приема первой дозы аспирина (650 мг) достоверно снижает тяжесть повреждений слизистой оболочки желудка по модифицированной шкале Ланца (Lanza score, 1984) и образование эрозий в антральном отделе желудка в ближайшие 24–72 ч [9].

Поражение пищевода на фоне лечения НПВС также может быть обусловлено снижением содержания муцина в слюне; муцин слюны входит в состав защитного предэпителиального барьера пищевода и обеспечивает его клиренс. В двойном слепом перекрестном исследовании с участием добровольцев, не имеющих клинических симптомов, изучались образцы слюны на фоне лечения напроксеном в базальных условиях и при стимуляции пентагастроном. Содержание муцина в слюне на фоне приема напроксена в сочетании с плацебо снижалось на 32 и 34% соответственно, также существенно снижалась вязкость. Одновременное назначение рабепразола отчасти восстанавливало содержание муцина в слюне – на 8 и 30% соответственно [26].

При сравнении эффекта антихеликобактерной терапии у «быстрых метаболизаторов», которые получали схемы на основе омепразола либо рабепразола, показано падение частоты достижения эрадикации ниже оптимальной у получавших омепразол

В части работ отмечен парадоксальный с традиционной точки зрения эффект – возрастание частоты НПВС-индуцированного повреждения тонкой кишки на фоне приема ИПП. У пациентов, принимающих одновременно неселективные НПВС и ИПП, отмечается более высокая частота поражения тонкой кишки – порядка 60–80%. В работе, в

которой пациенты принимали селективный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб, частота эрозивно-язвенного поражения достигала 44% (17% в группе плацебо) [27].

Дозировка рабепразола для лечения и профилактики НПВС-индуцированной гастропатии: 10–20 мг утром, продолжительность приема определяется индивидуально, в зависимости от необходимости приема НПВС.

ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НА ПРОТОННУЮ ПОМПУ ЖЕЛУДКА

Помимо секреторного канальца париетальной клетки желудка ИПП могут воздействовать на резорбтивные вакуоли остеокластов. Данные о влиянии ИПП на метаболизм костной ткани остаются противоречивыми. Действие рабепразола на минеральную плотность костей изучалось в модели на крысах, перенесших гастрэктомию. В этой ситуации вклад в развитие остеопороза могут обеспечивать общая нутритивная недостаточность, мальабсорбция кальция, дефицит витамина D, анацидность, вторичный гиперпаратиреоз. Назначение рабепразола животным не приводило к снижению минеральной плотности костей [28].

Весьма интересная перспектива применения рабепразола – изучение возможностей его использования для преодоления мультилекарственной резистентности. В частности, изучается эффект препарата в повышении эффективности химиотерапии рака. Устойчивость клеток опухоли к терапии может зависеть от градиента pH между микроокружением и цитоплазмой клетки, а также лизосомами [29]. Этот градиент определяет поступление слабосильных химиотерапевтических препаратов. Теоретически назначение ИПП (в частности, рабепразола как одного из наиболее мощных препаратов с предсказуемой фармакодинамикой), воздействующих на клеточные H^+ -АТФазы, позволит преодолеть мультилекарственную резистентность опухолевых клеток. В первых работах уже показано повышение чувствительности к цисплатину, 5-фторурацилу, винбластину [30].

Кроме того, бензимидазольные ИПП (и рабепразол, в частности) могут подавлять развитие некоторых штаммов плазмодия, резистентных к лечению хлорохином, пириметаминном и другими препаратами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Haastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016 Jul, 44(1): 78–87.
2. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012 May, 5(3): 337–44.
3. Lewis PO, Litchfield JM, Sharp JL, Garcia RM, Pourmorteza M, Reddy CM. Risk and Severity of Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection in Patients Taking Proton Pump Inhibitors, 2016 Jul 25. [Epub ahead of print].
4. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112558.
5. Ro Y, Eun CS, Kim HS, Kim JY, Byun YJ, Yoo KS, Han DS. Risk of Clostridium difficile Infection with the Use of a Proton Pump Inhibitor for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. *Gut Liver*, 2016 Jul 15, 10(4): 581–6.
6. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013 Jul, 6(4): 443–51.
7. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005 Dec, 3(6): 863–70.
8. Robert M. Ward, Gregory L. Kearns. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. *Paediatr Drugs*, 2013 Apr, 15(2): 119–131.
9. Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher RS. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008 Mar 15, 27(6): 498–503.
10. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf*, 2014; 37(4): 201–211.
11. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, Yin X, Hou Y. Combination Use of Clopidogrel

- and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016 Aug 10. pii: 1074248416663647.
12. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003 Jun 15, 17(12): 1507-14.
 13. Miyashita T, Shah FA, Harmon JW, Marti GP, Matsui D, Okamoto K et al. Do proton pump inhibitors protect against cancer progression in GERD? *Surg Today*, 2013 Aug, 43(8): 831-7.
 14. Miner P et al. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010 May, 31(9): 991-1000.
 15. Pace F, Pallotta S, Casalini S, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 2007 Jun, 3(3): 363-379.
 16. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013: Article ID 327571.
 17. Zhao F et al. Helicobacter. 2008 Dec;13(6):532-41 Yang J-C, Yang Y-F, Uang Y-S, Lin C-J, Wang T-H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the role of CYP2C19 genotypes in short-term rabeprazole-based triple therapy against *Helicobacter pylori*. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May; 67(5): 503-510.
 18. Serrano D, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/-pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatments. *Curr Drug Metab*, 2012 Nov, 13(9): 1303-12.
 19. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414-425.
 20. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18: 627-633.
 21. Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Ban H, Otsuka T, Andoh A, Furuta T. Four-times-daily Dosing of Rabeprazole with Sitafloxacin, High-Dose Amoxicillin, or Both for Metronidazole-Resistant Infection with *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter*, 2016 May 23. [Epub ahead of print].
 22. Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, Kobashi K. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull*, 1995 Aug, 18(8): 1053-6.
 23. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2010 Mar 14, 16(10): 1279-84.
 24. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(2): 322-8.
 25. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, Roeser K, Connor M, Brotze S, Wallner G, Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*, 2005 Feb, 50(2): 357-65.
 26. Garcia CJ, Castro-Combs J, Dias A, Alfaro R, Vasallo J, Majewski M, Jaworski T, Wallner G, Sarosiek J. Impairment of salivary mucin production resulting in declined salivary viscosity during naproxen administration as a potential link to upper alimentary tract mucosal injury. *Clin Transl Gastroenterol*, 2013 Jul 25, 4: e40.
 27. Washio E, Esaki M, Maehata Y, Miyazaki M, Kobayashi H, Ishikawa H, Kitazono T, Matsumoto T. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016 Jun, 14(6): 809-815.
 28. Yamasaki Y, Fujimura T, Oyama K, Higashi Y, Hirose A, Tsukada T et al. Effects of rabeprazole on bone metabolic disorders in a gastrectomized rat model. *Biomed Rep*, 2016 Jul, 5(1): 118-124.
 29. De Milito A, Fais S. Proton pump inhibitors may reduce tumour resistance. *Expert Opin Pharmacother*, 2005 Jun, 6(7): 1049-54.
 30. Pace F, Pallotta S, Casalini Stefano, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 2007 Jun, 3(3): 363-379.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент»
предоставляет
весь спектр услуг
по аренде медицинских
представителей, проведению
независимого аудита, а также
по выводу продуктов
на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

НОВЫЕ ДАННЫЕ

В настоящей статье рассматриваются современные данные, посвященные этиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению хронического панкреатита и представляющие интерес для терапевтов и гастроэнтерологов. Обзор приведенных данных свидетельствует о прогрессе в понимании этиологии ХП, появлении новых информативных диагностических методик, определенной переоценке клинических данных и лечебных подходов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, этиология, диагностика, лечение.

L.V. MASLOVSKY, MD

Central State Medical Academy of RF President Affairs Management

CHRONIC PANCREATITIS. NEW FINDINGS

This article presents modern data devoted to etiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy of chronic pancreatitis that are of interest to therapists and gastroenterologists. The review of the provided data testifies about the progress in understanding of the CP etiology, appearance of new informative diagnostics methods, certain revaluation of clinical data and therapeutic approaches.

Keywords: chronic pancreatitis, etiology, diagnostics, therapy.

За последние несколько лет в области панкреатологии было выполнено большое количество работ, посвященных этиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП). В настоящей статье рассматриваются данные, представляющие интерес для терапевтов и гастроэнтерологов.

Роль генетических мутаций в генезе ХП изучается продолжительный отрезок времени. Наследственный панкреатит впервые был описан более 60 лет назад. Причиной его развития являются мутации генов, вовлеченных в регуляцию протеазно/антипротеазной системы (PRSS1, SPINK1, CTRC, CPA1). Наличие данных мутаций увеличивает вероятность развития не только наследственного, но и других вариантов панкреатита (идиопатического или алкогольного), особенно при дополнительном воздействии неблагоприятных внешних факторов, таких как алкоголь, курение и т. д.

У 40% больных идиопатическим рецидивирующим острым или хроническим панкреатитом выявляются мутации гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR) [2, 3]. Они способствуют сгущению секрета поджелудочной железы и предрасполагают к развитию эпизодов острого панкреатита и формированию ХП под влиянием различных факторов внешней среды (прием алкоголя или лекарств, употребление жирной пищи и т. д.).

Недавно была показана принципиально иная возможность развития ХП, которая обусловлена мутацией гена, кодирующего липазу [carboxyl-ester lipase gene (CEL)]. Наличие гибридной аллели [CEL-HYB] гена было выявлено в 14,1% (10/71) случаев семейного панкреатита по сравнению с 1,0% (5/478) в контроле; в 3,7% (42/1,122) случаев неалкогольного панкреатита по сравнению с 0,7% (30/4,152) в контроле (OR = 5,2; 95% CI = 3,2–8,5). Таким образом, риск развития ХП у носителей данного гена в 5 раз выше, чем в популяции. Экспрессия CEL-HYB

в клеточных моделях вызывала снижение липолитической активности и секреции, внутриклеточную аккумуляцию липазы и индуцировала аутофагию. Представленные данные показывают возможность развития ХП, не связанную с дефектами протеазно-антипротеазной системы или нарушением протоковой проходимости [1].

Известно, что приблизительно у 4–5% больных ХП в течение 20 лет развивается рак поджелудочной железы, особенно высока вероятность развития у пациентов с наследственным и тропическим панкреатитом [4, 5]. У части больных раком поджелудочной железы, приводя к обструкции панкреатических протоков, определенный отрезок времени может протекать под маской ХП. В исследовании Munigala S. и соавт. (2014) проводилось изучение частоты недиагностированного рака поджелудочной железы у пациентов с недавно (до 3 лет) установленным диагнозом ХП. Ретроспективный анализ данных 471 992 пациентов за 10-летний период показал, что у 917 больных (0,19%) был выявлен рак поджелудочной железы, у 2 175 пациентов (0,46%) диагноз ХП был установлен впервые. Рак поджелудочной железы, выявленный в течение 2 лет после постановки диагноза ХП, был обнаружен у 44 пациентов, что составило 4,8% от количества больных раком поджелудочной железы. Время, прошедшее от момента постановки диагноза ХП и до установления наличия рака поджелудочной железы, составило ≤ 60 дней у 14 пациентов, 3–12 месяцев – у 25 и 13–24 месяца – у 5 больных. Таким образом, у 5% больных раком поджелудочной железы первоначально ошибочно был поставлен диагноз ХП. О возможности рака поджелудочной железы необходимо помнить у пациентов в возрасте старше 40 лет, особенно при отсутствии в анамнезе злоупотребления никотином и алкоголем [6].

В последние годы наблюдается заметный рост публикаций, посвященных аутоиммунному панкреатиту (АИП) [7–13]. Выделяют 2 типа АИП: I тип АИП – лимфоплазмо-

цитарный склерозирующий панкреатит рассматривается как панкреатическое проявление системного аутоиммунного расстройства – IgG4-ассоциированного заболевания; II тип АИП, идиопатический протоково-центрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями, видимо, является самостоятельным заболеванием ПЖ [8, 11, 12].

I тип АИП характеризуется: преимущественным возникновением у мужчин старше 50 лет, отсутствием болей или слабой их интенсивностью, быстрым прогрессированием экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности вследствие выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов; развитием механической желтухи вследствие сочетанного с АИП IgG4-склерозирующего холангита; повышением уровня IgG4 в сыворотке крови; присутствием в сыворотке крови различных аутоантител, гипергаммаглобулинемии; диффузным или очаговым уплотнением поджелудочной железы по данным УЗИ, КТ, МРТ, часто принимаемым за карциному ПЖ (частота ошибочно выполненной панкреатэктомии примерно 30%). У больных АИП I типа часто наблюдаются внепанкреатические проявления заболевания: склерозирующий холангит – 49,9–73,9%, сиалоаденит 5,7–20,3%, дакриoadенит 1,0–5,1%, ретроперитонеальный фиброз – 2,0–9%, интерстициальный нефрит – 1,9–8,5%, лимфоаденопатия – 9,2–32,9%, тиреоидит – 7%, интерстициальная пневмония – 7%, орбитальные псевдоопухоли – 2%. При патогистологическом исследовании выявляется инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами и IgG4-позитивными плазмócитами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит [9, 10, 13].

Частота II типа АИП в Восточной Азии составляет 1–6%, в то время как в Европе и Северной Америке от 15 до 38% от общего числа больных АИП. Болеют молодые пациенты, гендерные различия не существенны, уровень IgG и IgG4 не изменен, аутоантитела не выявляются. Клинические проявления включают абдоминальные боли и эпизоды острого панкреатита, в 16% случаев фиксируется неспецифический язвенный колит, возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото. Гистологические признаки: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами, очаговая деструкция эпителия протоков. Позитивный ответ на кортикостероидную терапию характерен как для I, так и для II типа АИП [14–16].

Диагностика АИП I типа основана на комбинации пяти основных критериев:

1. Данные методов визуализации [паренхимы ПЖ (при КТ/МРТ), главного панкреатического протока – (ЭРХПГ, МРХПГ)].
2. Серологические данные (содержание IgG4 в сыворотке крови).
3. Вовлечение других органов.
4. Гистологическое исследование ткани ПЖ.
5. Ответ на терапию КС [7, 8].

Течение ХП, развитие экзо- и эндокринной недостаточности во многом определяется степенью выраженно-

сти фиброза. Получение биоптатов поджелудочной железы с последующей гистологической оценкой представляет известные сложности. Это послужило причиной для разработки неинвазивных методов оценки фиброза. Проводилось изучение корреляционной связи между данными МРТ с контрастным усилением/секретин стимулированной МРХПГ и результатами гистологического исследования поджелудочной железы у 57 больных некальцифицирующим панкреатитом, подвергшихся панкреатэктомии. Показано наличие сильной корреляционной связи между количеством признаков ХП по данным МРТ/сМРХПГ и гистопатологией у больных некальцифицирующим ХП ($r = 0,6$, $p < 0,0001$). Наличие 2 и более признаков по данным МРТ/сМРХПГ позволяет надежно дифференцировать неизмененную ткань от фиброза поджелудочной железы ($FS \geq 2$). Чувствительность данных МРТ/сМРХПГ в оценке фиброза составляла 65%, специфичность – 89%. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,88 (95% CI 0,76–0,99), $p < 0,001$. Так как значение AUC лежит в интервале от 0,8 до 0,9, качество модели можно оценить как «очень хорошее» по экспертной шкале для оценки значений AUC [17].

В другом исследовании проводилась количественная оценка выраженности фиброза поджелудочной железы. 120 больных с нормальной ПЖ составили контрольную группу (КГ) и 35 пациентов с опухолями ПЖ и последующей панкреатэктомией – основную группу (ОГ). Все пациенты подверглись проведению трансабдоминальной эластометрии поджелудочной железы. У больных КГ средние показатели эластометрии составили $3,73 \pm 1,84$ кПа (без достоверных отличий показателей в головке, теле и хвосте ПЖ). У больных ОГ средние показатели эластометрии составили $7,18 \pm 5,50$ кПа. Сопоставление показателей эластометрии и послеоперационного гистологического исследования показало, что степень выраженности фиброза достоверно коррелировала с показателями эластометрии ($r = 0,724$, $p < 0,001$) [18].

Еще одним способом количественной оценки фиброза поджелудочной железы является эндосонографическая эластография [20]. Проведение эндосонографической эластографии у 58 больных до выполнения панкреатэктомии с последующим сопоставлением данных с гистологической оценкой степени выраженности фиброза (выделяли 4 степени фиброза: нормальная структура, слабый, умеренный и тяжелый фиброз) показало, что показатели эластографии достоверно коррелировали со степенью фиброза. Площадь под ROC кривой (AUC) составила 0,9, сделано заключение о высокой информативности эндосонографической эластометрии в диагностике панкреатического фиброза [24]. По данным Domínguez-Muñoz J.E. и соавт. [15], эндосонографическая эластография позволяет не только количественно оценивать выраженность фиброза поджелудочной железы при ХП, но и оценивать наличие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВСНПЖ). При обследовании 115 больных ХП различной этиологии у 35 пациентов (30,4%) по данным (13) С-триглицеридного дыхательного теста была выявлена ВСНПЖ. Коэффициент деформации (strain

ratio – SR) – показатель отражающий выраженность фиброза – был достоверно выше у больных с ВСНПЖ (4,89; 95% CI, 4,36–5,41) по сравнению с пациентами с нормальными показателями дыхательного теста (2,99; 95% CI, 2,82–3,16), где SR был меньше 2,5 ($p < 0,001$). Вероятность наличия ВСНПЖ у больных с коэффициентом деформации (SR), превышающим 5,5 составила 92,8%. Авторы сделали вывод о том, что степень фиброза поджелудочной железы, определенная посредством эндоскопической эластографии позволяет определить вероятность наличия ВСНПЖ и необходимость проведения ферментозаместительной терапии у больных хроническим панкреатитом [19]. Возможность неинвазивного мониторинга фиброза поджелудочной железы представляется важной еще и потому, что идет активное изучение механизмов действия препаратов, способных уменьшать выраженность и тормозить развитие панкреатического фиброза (аллопуринол, камостат мезилат, витамин Е, триглитазон и др.).

В последние годы произошла смена концепции ВСНПЖ. В прошлом ВСНПЖ рассматривалась как (изолированный) органнй дефект, лечебные подходы (диета, фармакотерапия) были направлены в основном на уменьшение интенсивности симптомов (потеря веса, метеоризм, стеаторея и т. д.). В настоящее время ВСНПЖ рассматривается как состояние, которое приводит к развитию мальнутриции, и лечение должно быть направлено не только на контроль симптомов, но и на диагностику и коррекцию мальнутриции.

Мальнутриция (МН) определяется как дисбаланс между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей, нарушении утилизации в организме, избыточной потере или расходе, а также при комбинации указанных выше причин. К развитию мальнутриции при ХП приводит уменьшение объема принимаемой пищи; несбалансированное питание; мальдигестия из-за панкреатической недостаточности или резекции ПЖ; нарушение перистальтики; повышенные расходы энергии; применение медикаментов, снижающих внешнюю секрецию; сахарный диабет. Существуют манифестная (клиническая) и субклиническая формы (без очевидных симптомов, в т. ч. и при отсутствии снижения веса, но с лабораторными признаками МН, к которым относится снижение уровней альбумина, преальбумина, трансферина, ретинол-связывающего белка, жирорастворимых витаминов, Fe, Ca, Mg, Zn, Se, холестерина, лимфоцитов) [21–23]. В условиях МН развивается низкая толерантность макроорганизма к повреждению и стрессу, возникает высокий риск развития инфекции, СИБР, переломов, гипопотеинемии, дефицита витаминов и микроэлементов, возрастает смертность. В исследованиях многих авторов приведены данные о наличии дефицита всех жирорастворимых витаминов, витаминов группы В, фолиевой кислоты, кальция, магния, цинка, селена, меди у больных ХП [24]. Положения о том, что больные ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В12, Ca с развитием остеопороза и

необходимо устранение этого дефицита, приняты в рекомендациях по ведению ХП во многих странах [26–29]. Следует отметить, что алгоритм ведения больных ХП с МН на сегодняшний день не разработан. Вопросы о том, какие показатели, у каких групп пациентов, в какие сроки надлежит определять и как корректировать тот или иной дефицит, подлежат дальнейшему изучению. Вопросы оценки и коррекции нутритивного статуса представляются важными в связи с тем, что МН, безусловно, оказывает влияние (наряду с другими факторами) на повышенную смертность больных ХП, которая в 60–75% случаев обусловлена внепанкреатическими причинами. В исследовании по изучению частоты и причин смертности при ХП, проведенном во Франции, проводилось сравнение выживаемости 240 больных ХП, сопоставимых по возрасту и полу. Результаты исследования показали увеличение смертности больных ХП за 20-летний период на 35,8% [30].

Еще одним немаловажным аспектом оценки МН являются данные о том, что сывороточные маркеры нутритивного статуса могут выступать в качестве показателей оценки функции поджелудочной железы, определяющих показания к заместительной ферментной терапии. Возможность диагностики ВСНПЖ, основанной на изучении маркеров нутритивного статуса, была продемонстрирована при исследовании 114 больных ХП, у 38 из них была констатирована экзокринная недостаточность. Сниженные значения гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего протеина, уровень магния ниже 2,05 мг/дл и повышение HbA1C были достоверно ассоциированы с наличием ВСНПЖ. Ни у одного пациента с наличием экзокринной недостаточности не было нормальных значений всех изучаемых показателей. На основании полученных данных сделано заключение о том, что сывороточные маркеры нутритивного статуса могут быть использованы для определения вероятности экзокринной недостаточности, а неизменные сывороточные маркеры нутритивного статуса исключают наличие ВСНПЖ с высокой негативной предсказательной ценностью [31]. Вероятность ВСНПЖ возрастает при увеличении количества измененных трофологических показателей. В одной из недавних работ этих же авторов к предлагаемой панели сывороточных маркеров добавлен циркулирующий витамин Е [32].

Целесообразность применения антиоксидантов для уменьшения панкреатической боли активно обсуждается. За последние годы было выполнено 3 метаанализа, в целом (слабо) положительно оценивающих эффективность антиоксидантов в купировании боли у больных ХП [33–35]. По данным одного из них, эффективной является многокомпонентная антиоксидантная терапия, содержащая селен, β-каротин, витамин С, витамин Е и метионин, в то время как использование одного антиоксиданта не оказывает влияния на боль [33].

Исследования, оценивающие влияние ферментной терапии на боль у больных ХП, характеризуются противоречивыми результатами. Основная роль в анальгетическом эффекте приписывается протеазам экзогенных ферментов, разрушающим холецистокинин (ХЦК) – рилизинг-пептид и снижающим выработку ХЦК, что приводит к

торможению выработки ферментов и уменьшению болей [37]. По мнению J.M. Braganza, разработавшей одну из теорий патогенеза ХП – теорию оксидативного стресса, ферментные препараты обладают антиоксидантным действием благодаря высокому содержанию в них селена, цинка и меди. Долговременное применение панкреатических экстрактов у больных болевой формой ХП следует рассматривать в контексте антиоксидантной терапии независимо от того, оказывают ли содержащиеся в них протеазы какое-либо дополнительную пользу [36].

Согласно современным рекомендациям, диагноз определенного панкреатита может быть поставлен при умеренной или выраженной степени морфологических изменений по данным инструментальных исследований. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что при такой степени изменений практически облигатно

присутствует ВСНПЖ и имеются показания для проведения ферментозаместительной терапии, независимо от наличия или отсутствия болей. Рекомендуемые в настоящее время дозы ферментных препаратов 100 000–150 000 ЕД липазной активности в сутки позволяют эффективно воздействовать на мальдигестию и проводить профилактику МН, предпочтение отдается микроинформационным формам (микротаблеткам, микропеллетам, мини-микросферам).

Обзор приведенных данных свидетельствует о прогрессе в понимании этиологии ХП, появлении новых информативных диагностических методик, определенной переоценке клинических данных и лечебных подходов. Некоторые достижения в области панкреатологии будут доступны для практической медицины в будущем, некоторые можно и нужно использовать уже сейчас.



ЛИТЕРАТУРА

- Fjeld K, Weiss FU, Lasher D. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudo-gene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat Genet*, 2015 May, 47(5): 518-22.
- Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*, 1998, 339: 653-658.
- Bishop MD, Freedman SD, Zielinski J et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet*, 2005, 118: 372-381.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, 1993 May 20, 328(20): 1433-7.
- Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010 Jun, 24(3): 349-58.
- Munigala S, Kanwal F, Xian H, Agarwal B. New Diagnosis of Chronic Pancreatitis: Risk of Missing an Underlying Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(11): 1824-1830.
- Буверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте Принт, 2014. 128 с.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas*, 2011, 40(3): 352-358.
- The Japan Pancreas Society, the Ministry of Health and Welfare Investigation Research Team for Intractable Pancreatic Disease. Clinical Diagnostic for Autoimmune Pancreatitis 2011 (Proposal). *J. Jpn. Pancreas (Suizo)*, 2012, 27: 17-25.
- Chari ST, Kloeppel G, Zhang L et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010, 39: 549-554.
- Hart PA, Zen Y, Chari ST Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*, 2015 Jul, 149(1): 39-51.
- Beyer G, Ellenrieder V, Neeße A. Autoimmune Pancreatitis: Avoiding Unnecessary Procedures by Following International Consensus Guidelines. *Digestion*, 2015, 92: 171-172.
- Meng Q, Xin L, Liu W et al. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Pancreatitis in China: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2015, 10(6): e0130466.
- Song TJ, Kim JH, Kim MH et al. Comparison of clinical findings between histologically confirmed type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 700-708.
- Chari ST, Kloeppel G, Zhang L et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010, 39: 549-554.
- Kamisawa T, Chari ST, Giday SA et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*, 2011, 40: 809-814.
- Trikudanathan G et al. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calculic Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol*, 2015 Nov, 110(11): 1598-606.
- UEG Week 2015 Oral Presentations. *United European Gastroenterology Journal*, 2015 October, 3(5 suppl): 1-145.
- Dominguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Castiñeira Alvarino M, Luaces Regueira M, Lariño-Noia J. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(1): 136-142.
- Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Castiñeira-Alvarino M, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*, 2013, 45(10): 781-788.
- Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. *Медицинский совет*, 2012, 2: 100-112.
- Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксп. клин. гастроэнтерол.*, 2012, 7: 10.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2008, 4: 3-11.
- Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J Gastroenterol*, 2014, 49: 1183-1192.
- Кучерявый Ю.А. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом. *Фарматека*, 2015, 2, 6-14.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шифрин О.С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) *РЖГГК*, 2013, 1: 66-87.
- Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.*, 2010, 42(suppl. 6): 381-406.
- Bornman PC, Botha JF, Ramos JM et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S. Afr. Med. J.*, 2010, 100, 12(Pt. 2): 845-860.
- Mayerle J, Hoffmeister A, Witt H et al. Chronic Pancreatitis-Definition, Etiology, Investigation and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110(22): 387-93.
- Levy P, Milan C, Pignon JP et al. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology*, 1989 Apr, 96(4): 1165-72.
- Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2012, 12(4): 305-310.
- Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*, 2015 Nov-Dec, 15(6): 589-97.
- Cai GH, Huang J, Chen J, Wu HH, Dong YL, Smith HS et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2013, 16: 521-32.
- Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 2015, 34(4): 627-34.
- Ahmed Ali U, Jens S, Busch ORC, Keus F, van Goor H, Gooszen HG et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 8.
- Braganza JM. Pancreatic Extracts for Painful Chronic Pancreatitis: Micronutrient Antioxidant Therapy by Proxy JOP. *J Pancreas (Online)*, 2014 Nov 28, 15(6): 541-543.
- Warshaw AL, Banks PA, Fernández-del Castillo. AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis *Gastroenterology*, 115(3): 765-776.

О.Н. МИНУШКИН, д.м.н., профессор, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, д.м.н., Н.Ю. АНИКИНА, к.м.н., Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

НАРУШЕНИЯ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

И НЕКОТОРЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

В настоящее время факт широкой распространенности нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не вызывает сомнения. Нарушенная моторика может быть ведущим патогенетическим фактором, например при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), дуоденостазе, а может сопутствовать другим заболеваниям с различным патогенезом (хронический гастрит, хронический холецистит, дискинезии желчевыводящих путей и др.). Наиболее характерными жалобами при этих состояниях будут изжога, тошнота, рвота, тяжесть после еды, чувство быстрого насыщения, отрыжка. ГЭРБ – заболевание, связанное с нарушением двигательной функции верхних отделов ЖКТ. Распространенность заболевания составляет 40–60% у взрослого населения.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, моторика, терапия, домперидон, Мотилак.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., L.V. MASLOVSKY, MD, N.Y. ANIKINA, PhD in medicine, department of therapy and gastroenterology of Central State Medical Academy of President RF Affairs Management

DISTURBANCES OF MOTILITY OF GASTROINTESTINAL TRACT IN PRACTICE OF THERAPIST AND SOME THERAPEUTIC APPROACHES

Currently the fact of the high prevalence rate of disturbance of motility of the upper departments of the gastrointestinal tracts doesn't cause any doubts. The disturbed motility might be a leading pathogenic factor, for instance, in gastroesophageal reflux disease (GERD), duodenostasis, and might accompany other diseases with various pathogenesis (chronic gastritis, chronic cholecystitis, dyskinesia of bile ducts etc.). The most characteristics complaints at these states will be: heartburn, nausea, vomiting, postprandial heaviness, feeling of early satiety, belching. GERD – a disease related to disturbance of the motor function of GIT upper departments. The prevalence of the disease in adult population ranges from 40 to 60%.

Keywords: gastrointestinal tract, motility, therapy, domperidone, Motilak.

Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и преходящие его расслабления, снижение клиренса пищевода и замедление опорожнения желудка являются основными нарушениями двигательной функции, играющими роль в патофизиологии ГЭРБ.

Клинические проявления ГЭРБ хорошо известны. Это изжога, отрыжка кислым, боль / жжение в эпигастральной области, которые чаще возникают после еды, при наклоне туловища вперед, в горизонтальном положении, купируются или уменьшаются после приема соды или антацидных препаратов. Реже наблюдаются дисфагия, одинофагия. Внепищеводные проявления ГЭРБ наблюдаются достаточно часто и интенсивно изучаются.

Выделяют:

1. Стоматологические проявления (кариес, периодонтит, слюнотечение, халитоз).
2. Орофарингеальные проявления (воспаления носоглотки, фарингит, ощущение кома в горле).
3. Отоларингологические проявления (ларингит и другие поражения гортани, оталгии и отит, ринит).
4. Бронхолегочные проявления (хронический рецидивирующий бронхит, развитие бронхоэктазов, аспирационные пневмонии, кровохарканье, приступы пароксизмального кашля, бронхиальная астма).

5. Боли в грудной клетке:

- связанные с патологией сердца (рефлюкс приводит к снижению коронарного кровотока и провоцирует приступы стенокардии и нарушения ритма сердца);
- связанные непосредственно с воздействием рефлютата на пищевод.

6. Желудочные проявления (ведущим патогенетическим фактором является повышенное внутрижелудочное давление, в клинической картине преобладают «желудочные» жалобы).

Прокинетические препараты, в частности домперидон, усиливают сократительную способность пищевода и повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, повышают двигательную активность желудка и улучшают координацию работы желудка и двенадцатиперстной кишки

Функциональная диспепсия (ФД) – согласно Римским критериям III выделяют два варианта:

- синдром эпигастральной боли (прежнее название – язвенноподобный вариант);
- постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название – дискинетический вариант).

Оба варианта характеризуются расстройством моторики; при первом варианте ФД имеется еще и расстройство желудочной секреции. Эти различия изменяют клинические проявления и вносят коррективы в лечебные подходы. При язвенноподобном варианте наряду с препаратами, обладающими прокинетическим эффектом действия, используются и блокаторы желудочной секреции.

Хронический гастрит – хроническое воспаление слизистой оболочки желудка различной этиологии, сопровождающееся нарушением физиологической регенерации эпителия и вследствие этого возможной атрофией, расстройством моторной и нарушением инкреторной функции желудка. Жалобы включают в себя боли и тяжесть в эпигастриальной области, ощущение переполнения желудка, изжогу, тошноту, рвоту, срыгивание, чувство быстрого насыщения. Таким образом, важное место среди многих патогенетических механизмов занимают нарушения гастродуоденальной моторики.

Хронический калькулезный и бескаменный холецистит, дисфункция желчного пузыря часто сопровождаются такими симптомами, как чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, изжога, отрыжка, горечь во рту, тошнота, рвота. Это послужило причиной для выделения диспепсической формы хронического холецистита. Жалобы связаны с функциональными расстройствами моторной деятельности ЖКТ. При изучении функции желчного пузыря (холесцинтиграфия, ультрасонография) отмечается снижение сократительной способности желчного пузыря. Наблюдается гипомоторная дискинезия двенадцатиперстной кишки, определяемая специальными ультразвуковыми приемами. Это состояние приводит к повышению внутрипросветного давления в двенадцатиперстной кишке и, видимо, ухудшению оттока желчи.

Изучение гастродуоденальной моторики *при хронических панкреатитах* также показало ее нарушения.

Нарушение опорожнения желудка может развиваться из-за осложнений, возникающих при длительном течении *сахарного диабета*, например, из-за нейропатии, приводящей к нарушению вегетативных функций. Гастропарез может быть также результатом первичной или вторичной дисфункции гладкой мускулатуры желудка. Первичное повреждение мускулатуры желудка наблюдается при *склеродермии, полимиозитах и дерматомиозитах*. Хирургические операции, такие как *антрэктомия* или *частичная гастрэктомия*, нарушают эвакуацию твердой пищи из-за дисфункции антрального и пилорического отделов желудка или их отсутствия. *Пересечение ствола блуждающего нерва* обычно приводит к повышению тонуса проксимальных отделов желудка с одновременным снижением фазной активности дистальных отделов. Последствиями этого являются ускоренная эвакуация жидкости и замедленная эвакуация твердой пищи из желудка. К другим причинам расстройств двигательной активности желудка относятся: действие лекарственных препаратов (опиаты, антидепрессанты, антихолинергические препараты, леводоба), нарушения метаболизма (кетацидоз, гипотиреоз, нару-

шения электролитного баланса), психические заболевания (нейрогенная анорексия), патология центральной нервной системы (опухоль мозга), инфекция (острый вирусный гастроэнтерит) и идиопатические факторы. В каждом из этих случаев имеются сложные патофизиологические механизмы, включающие множество компонентов, в т. ч. расстройства нервной и гуморальной регуляции, электрического ритма и функций гладкой мускулатуры желудка.

Клинические проявления ГЭРБ хорошо известны. Это изжога, отрыжка кислым, боль/жжение в эпигастриальной области, которые чаще возникают после еды, при наклоне туловища вперед, в горизонтальном положении, купируются или уменьшаются после приема соды или антацидных препаратов. Реже наблюдаются дисфагия, одиофагия

Прокинетические препараты, в частности домперидон, усиливают сократительную способность пищевода и повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, повышают двигательную активность желудка и улучшают координацию работы желудка и двенадцатиперстной кишки. Наличие подобных фармакологических свойств привело к их широкому использованию при вышеуказанных заболеваниях и в качестве курсового лечения, и в виде симптоматической терапии по требованию. Появление отечественного прокинетика Мотилака (домперидон) в таблетках по 10 мг (производство АО «Верофарм») явилось основанием для оценки его эффективности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование разработано для оценки эффективности курсового лечения Мотилаком в дозе 10 мг 3–4 р/сут в течение 2 нед. в виде монотерапии у больных с хроническим гастритом, хроническим бескаменным холециститом, хроническим панкреатитом; а также оценки курсового и поддерживающего лечения Мотилаком больных ГЭРБ 0 и 1 степени. Однако необходимо отметить, что 20.07.2016 г. состоялась перерегистрация препарата Мотилак, и рекомендуемая в инструкции дозировка препарата составляет 30 мг/сут (по 10 мг 3 р/сут) [29].

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка динамики симптомов.
2. Оценка скорости наступления эффекта.
3. Определение эффективной дозы препарата.
4. Оценка безопасности применения (регистрация побочных эффектов).
5. Оценка качества жизни до и после лечения (по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)).
6. Оценка данных ЭГДС до и после курсового лечения, а также поддерживающей терапии больных ГЭРБ.

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

В исследование были включены 46 пациентов с различной патологией ЖКТ (хроническим гастритом (функциональной неязвенной диспепсией), хроническим бескаменным холециститом, хроническим панкреатитом, ГЭРБ 0–1 степени), отвечавших критериям включения и исключения.

Критерии включения

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет с различной патологией ЖКТ.
2. Женщины должны или находиться в менопаузе, или применять во время испытания надежный, по мнению исследователя, метод контрацепции.
3. Наличие жалоб, предполагающих нарушения моторики (тяжесть после еды, отрыжка, изжога, тошнота, рвота, чувство быстрого насыщения).

В исследование были включены 46 пациентов с различной патологией ЖКТ (хроническим гастритом (функциональной неязвенной диспепсией), хроническим бескаменным холециститом, хроническим панкреатитом, ГЭРБ 0–1 степени), отвечавших критериям включения и исключения

Критерии исключения

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.
2. Пациенты с обострением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, инфекционными или воспалительными заболеваниями тонкого или толстого кишечника, с нарушениями кишечного всасывания, обструкцией кишечника; со злокачественными заболеваниями ЖКТ или перенесшие хирургические вмешательства на желудке или кишечнике в анамнезе. Пациенты с аппендэктомией или холецистэктомией в анамнезе не подлежат исключению.
3. Пациенты со 2–5 степенью рефлюкс-эзофагита, стриктурой пищевода, стенозом привратника или другим состоянием, вызывающим дисфагию.
4. Пациенты со склеродермией.
5. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, психическими заболеваниями, злокачественными заболеваниями или ВИЧ-инфекцией.
6. Беременные женщины или женщины, планирующие беременность во время данного исследования.
7. Пациенты, которые работают по ночам.
8. Пациенты, принимавшие исследуемые препараты за 30 или менее дней до включения в испытание, а также пациенты, которые, как ожидается, будут принимать исследуемый препарат (в рамках другого исследования) во время данного испытания.
9. Пациенты, злоупотреблявшие алкоголем или наркотиками в прошлом (в течение 5 последних лет) или злоупотребляющие в настоящее время.

10. Пациенты, которые принимают и не смогут прекратить прием антихолинэргических, холинэргических, прокинетических, спазмолитических препаратов, H₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), опиатов и/или сукральфата.

11. Пациенты, регулярно принимающие нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные стероидные гормоны или аспирин (>325 мг/сут).

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

После обследования и включения в исследование каждый пациент был осмотрен врачом 2 раза с интервалом в 1 нед. с целью оценки выраженности симптомов, нежелательных явлений, определения эффективности терапии и, при необходимости, коррекции дозы препарата. До начала лечения и после окончания 2-недельной курсовой терапии проводилась оценка качества жизни по данным ВАШ.

Пациентам с ГЭРБ эндоскопическое исследование проводилось до и после курсового лечения в течение 1 мес., а также после поддерживающей терапии в течение 3 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К исследованию принято 46 больных (18 мужчин, 28 женщин), предъявляющих 1 и более из следующих жалоб: чувство тяжести в эпигастрии после еды, чувство быстрого насыщения, изжога, горечь во рту, тошнота, отрыжка, боли в эпигастриальной области. Средний возраст составил $42,3 \pm 5,6$ года. Перед назначением препарата были проведены рутинные гастроэнтерологические исследования: общий и биохимический анализы крови, УЗИ брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия. ЭКГ проводилось исходно и в динамике, каждую неделю и по окончании терапии.

Распределение пациентов в зависимости от выявленной патологии представлено в *таблице 1*.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от выявленной патологии

Вид патологии	Количество больных
Хронический гастрит	18
Хронический панкреатит	8
Хронический холецистит	4
ГЭРБ 0–1 степени	16

Основная масса пациентов страдала хроническим гастритом (поверхностным, по данным ЭГДС), в 3 случаях – эрозивным антральным гастритом. Морфологическая верификация диагноза не проводилась. Данные об исходной частоте и интенсивности симптомов представлены в *таблице 2*.

Таблица 2. Исходная частота и интенсивность симптомов у исследуемых больных

Симптом	Частота (п, %)	Интенсивность, баллы
Чувство тяжести в эпигастрии	21 (45,6%)	2,8
Чувство быстрого насыщения	13 (28,3%)	2,7
Изжога	36 (78,2%)	3,2
Горечь во рту	9 (19,6%)	2,8
Тошнота	13 (28,3%)	2,7
Отрыжка	25 (54,3%)	2,3
Боли в верхних отделах живота	17 (36,9%)	2,8
Боли в правом подреберье	13 (28,3%)	2,7

Как видно из представленных данных, симптомы наблюдали с частотой от 19 до 78%, при этом интенсивность их (по субъективной оценке больного) приближалась к сильной.

Кроме того, была выделена группа – 15 человек, у которых клинический симптомокомплекс был представлен функциональной диспепсией (болевого вариант). Пациенты наряду с Мотилаком получали блокатор желудочной секреции – рабепразол (отечественный – Берета) в дозе 20 мг в течение 2-х нед., затем 2 нед. по 10 мг/сут).

Основная масса пациентов страдала хроническим гастритом (поверхностным, по данным ЭГДС), в 3 случаях – эрозивным антральным гастритом. Морфологическая верификация диагноза не проводилась. Как видно из представленных данных, симптомы наблюдали с частотой от 19 до 78%, при этом интенсивность их (по субъективной оценке больного) приближалась к сильной

Мотилак назначали в дозе 10 мг 3–4 р/сут в виде монотерапии сроком на 14 дней, при неэффективности через 7 дней была проведена корректировка дозы. Больные ГЭРБ получали курсовое лечение Мотилаком в дозе 30–60 мг/сут¹ в течение 1 мес. с переходом на поддерживающую терапию, которая проводилась в 2-х режимах: 10 мг ежедневно (9 человек) и 10 мг через день (7 человек) в течение 3 мес. Анализ эффективности проводили на основании данных индивидуального дневника с ежедневной оценкой имеющихся симптомов по шкале: 0 – симптом отсутствует, 1 – выражен слабо, 2 – умеренно, 3 – сильно, 4 – очень сильно. Действие Мотилака оценивалось следующим образом:

- **положительный эффект** – исчезновение симптомов или снижение их интенсивности на 1 балл;
- **отсутствие эффекта** – нет динамики симптомов;
- **отрицательный эффект** – отрицательная динамика (увеличение интенсивности симптома) и/или появление побочных эффектов.

Результаты исследования представлены в *таблице 3*.

Таблица 3. Влияние Мотилака на симптоматику у гастроэнтерологических больных

Симптом	Положит. эффект (%)	Отсутствие эффекта (%)	Отриц. эффект (%)
Тяжесть в эпигастрии	90,5	9,5	0
Чувство быстрого насыщения	92,3	7,7	0
Изжога	100	0	0
Горечь во рту	100	0	0
Тошнота	92,3	7,7	0
Отрыжка	88	12	0
Боли в верхних отделах живота	100	0	0
Боли в правом подреберье	92,3	7,7	0

Из *таблицы 3* видно, что положительный результат лечения получен в отношении разных симптомов в 88–100% случаев. Средние сроки появления положительного эффекта составляли 4–6 дней. Эффективная доза препарата составила 30–40 мг/сут. Увеличение дозы до 6 таблеток в сутки потребовалось 6 больным (13%). Среди них было 3 пациента с эрозивным антральным гастритом и 3 – с хроническим панкреатитом. Как известно, таким больным монотерапия прокинетики не проводится, и эти препараты не являются препаратами выбора для лечения данной патологии. Тем не менее и в этих случаях наблюдался положительный результат в более поздние сроки (8–10 дней).

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГЭРБ 0 И 1 СТЕПЕНИ

Больные ГЭРБ 0 и 1 степени после курсового лечения в течение 1 мес. Мотилаком в дозе 30–60 мг¹ в день переходили на поддерживающую терапию, которая проводилась в 2-х режимах: 10 мг Мотилака в день ежедневно (1 подгруппа – 9 больных) и 10 мг Мотилака через день (2 подгруппа – 7 больных) в течение 3 мес. (*табл. 4, 5*). Больным с ГЭРБ проводили ЭГДС до и после курсового лечения и по окончании поддерживающей терапии. 3 больных с ГЭРБ 0 степени и 2 больных с ГЭРБ 1 степени до лечения Мотилаком находились на поддерживающей терапии ИПП.

3 больных с 0 степенью ГЭРБ потребовали коррекции суточной дозы при курсовом лечении в связи с низкой эффективностью монотерапии. При этом контрольная

¹ Официально утвержденная инструкция по применению препарата от 22.09.2006 <http://sur.ly/o/grls.rosminzdrav.ru/AA000014>.

Таблица 4. Динамика эндоскопической картины у больных ГЭРБ до и после курсовой терапии

Степень ГЭРБ	До лечения	После курсового лечения
0	8	14
1	8	1*
2	0	1*

* 2 больных выбыли из исследования

Таблица 5. Динамика эндоскопической картины у больных ГЭРБ до и после поддерживающей терапии

Степень ГЭРБ	До лечения	После поддерживающей терапии	
		1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 6)
0	14	6	4
1	0	1	2
2	0	1	0

ЭГДС показала появление 1 и 2 степени рефлюкс-эзофита (РЭ) у 2-х из них. По этой причине они были выведены из исследования, а у 1 пациента эффект терапии был положительным. Следует отметить, что низкая эффективность отмечалась у больных, предварительно принимавших ИПП. Таким образом, эффективность курсовой терапии составила 87,5%.

У больных, имевших симптомокомплекс функциональной диспепсии (болевой вариант) и получавших препараты Мотилак и Берета, клинический симптомокомплекс был купирован в течение 7 дней. Увеличение дозы Мотилака не потребовалось

В 1-й группе лечение было неэффективно по данным ЭГДС у 2 больных – 1 пациент исходно с 1 степенью РЭ после окончания поддерживающей терапии продемонстрировал наличие 1 степени РЭ. У другого больного (принятого в исследование сразу после окончания терапии Мотилаком был выявлен РЭ 2 степени.

Во 2-й группе у 2 больных поддерживающая терапия показала неспособность сохранить неизмененную слизистую, был отмечен возврат к исходному состоянию. При этом 1 из них также получал поддерживающую терапию эзомепразолом до включения в исследование. Следует отметить, что, несмотря на рецидив по данным ЭГДС, клинически у всех больных наблюдали отсутствие жалоб.

Эффективность поддерживающей терапии в 1-й группе составила 75%, во 2-й группе – 66,6%.

У больных, имевших симптомокомплекс функциональной диспепсии (болевой вариант) и получавших Мотилак и Берета, клинический симптомокомплекс был купирован в течение 7 дней. Увеличение дозы Мотилака не потребовалось. В практическом плане сочетанное лечение (прокинетики и блокатор секреции ИПП) ускоряют купирование болей и всего симптомокомплекса, не приводит к развитию осложнений (и в частности к удлинению PQ и другим расстройствам сердечного ритма и проводимости; ускоряют получение клинического эффекта).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ДАННЫХ ВИЗУАЛЬНОЙ АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЫ В ДИНАМИКЕ

ВАШ представляет собой тест оценки качества жизни. Для его выполнения пациент на прямой линии размером 10 см и отметками на концах 0 (минимальное качество жизни), 10 (максимальное качество жизни) делает отметку, соответствующую его настоящему состоянию. Результаты изучения ВАШ представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты оценки данных ВАШ до и после лечения Мотилаком у больных разных групп

	Хронический гастрит	Хронический панкреатит	Хронический холецистит	ГЭРБ
До лечения (см)	5,5 ± 1,2	5,3 ± 1,1	5,8 ± 0,5	5,4 ± 0,9
После лечения (см)	9,5 ± 0,7*	7,9 ± 2,8	9,7 ± 0,4*	8,6 ± 0,7*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными.

Представленные результаты свидетельствуют о достоверном улучшении качества жизни пациентов с хроническим гастритом, хроническим холециститом и рефлюксной болезнью, в отношении больных с хроническим панкреатитом данные не достоверны.

Переносимость препарата была хорошей во всех случаях, побочных эффектов не наблюдали.

ВЫВОДЫ

Мотилак оказывает положительный эффект через 4–6 дней в 88–100% случаев при различных симптомах, связанных с нарушенной моторикой верхних отделов ЖКТ (табл. 6).

Эффективная доза препарата Мотилак составляет 3–4 таблетки (30–40 мг) в сутки, при необходимости она может быть увеличена до 6 таблеток².

Монотерапия Мотилаком в течение 2 нед. в дозе 10 мг 4 р/сут сопровождается достоверным улучшением качества жизни больных с хроническим гастритом, хроническим холециститом и ГЭРБ, наблюдается тенденция к

² Официально утвержденная инструкция по применению препарата от 22.09.2006 <http://sur.ly/o/grls.rosminzdrav.ru/AA000014>.

улучшению качества жизни больных с хроническим панкреатитом, однако монотерапия таким пациентам явно недостаточна (не показана).

Переносимость препарата хорошая, побочных эффектов не наблюдали.

Мотилак может быть использован для монотерапии ГЭРБ 0–1 степени: эффективность курсового лечения в дозе 30–40 мг – 87,5%, эффективность поддерживающей терапии в дозе 10 мг/сут – 75%.



ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds JC. Prokinetic agents: a key in the future of gastroenterology. *Gastroenterol Clin North Am*, 1989, 18: 437-57.
2. Abrahamsson H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med*, 1995, 237: 403-9.
3. Malagelada J-R, Azpiroz F, Mearin F. Gastrointestinal motor function in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 486-508.
4. Joseph A Barone. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine2-Receptor Antagonist. *Ann Pharmacother*, 1999, 33: 429-40.
5. Longo WE, Vernava AM III. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36: 696-708.
6. Brogden R, Carmine A, Heel R et al. Domperidone: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drug*, 1988, 1(jan): 1-34.
7. Johnson AG. Domperidone in the treatment of gastroesophageal reflux disease. In: Scarpignato C, ed. *Advances in drug therapy of gastroesophageal reflux disease*, vol. 20. Front Gastrointestinal Research. Basel: Karger, 1992: 45-53.
8. Longo WE, Vernava AM III. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36: 696-708.
9. Valenzuela JE, Dooley CP. Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*, 1984, 19(suppl 96): 127-36.
10. Van Neuten J. Effects of domperidone on gastric motility: a study on isolated stomach of the pig. Janssen Pharmaceutica, Janssen Research information service, 1977. Preclinical Research Report R33 812/30.
11. Weihrach T, Forster C, Krieglsten J. Evaluation of the effect of domperidone on human oesophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry. *Postgraduate Med J*, 1979, 55(Suppl. 1): 7-11.
12. Baeryens R, van de Velde E, de Schepper A et al. Effects of intravenous and oral domperidone on the motor function of the stomach and small intestine. *Postgraduate Med J*, 1979, 55(Suppl. 1): 19-23.
13. Hilland U, Bohnet H, Blank M. Domperidone simulated prolactin secretion in normal male and female volunteers. *Endokrinologie*, 1981, 77: 363-366.
14. Millan MJ, Peglion JL, Vian J et al. Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by the selective antagonist, (1)-S 14297: 1-activation of postsynaptic D3 receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D2 receptors elicits prolactin secretion and catalepsy. *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 275: 885-898.
15. Heykants J, Hendriks R, Meuldermans W, Michiels M, Scheygrond H, Reyntjens H. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. IV. The pharmacokinetics of intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1981, 6: 61-70.
16. Meuldermans W, Hurkmans R, Swysen E, Hendrickx J, Michiels M, Lauwers W, et al. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. III. Comparative study on the excretion and metabolism of domperidone in rats, dog and man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1981, 6: 49-60.
17. Huang Y-C, Colaizzi JL, Bierman RH, Woestenborghs R, Heykants JJP. Pharmacokinetics and dose proportionality of domperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1986, 26: 628-32.
18. AGA Technical Review on Nausea and Vomiting. American Gastroenterological Association (AGA) Clinical Practice and Practice Economics Committee. *Gastroenterology*, 2001, 120: 263-286.
19. Quinn N. Fortnightly Review: Drug treatment of Parkinson's disease. *BMJ*, 1995, 310: 575-579.
20. Spiller RC. ABC of the upper gastrointestinal tract: Anorexia, nausea, vomiting, and pain. *BMJ*, 2001, 323, 1354-1357.
21. Galmiche JP, Letessier E and Scarpignato C. Fortnightly review: Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. *BMJ*, 1998, 316: 1720-1723.
22. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 2004, 127: 1239-55.
23. De Vault KR et al. ACG Treatment Guideline: Updated Guidelines for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. 1999, 94(6): 1434-1442.
24. Arora AS, Castell DO. Medical Therapy for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin. Proc.*, 2001, 76: 102-106.
25. Cochrane Library. Central Register of Controlled Trials and Database of Systematic Reviews. www.cochrane.org.
26. PubMed. A service of National Library of Medicine and National Institutes of Health. www.pubmed.gov.
27. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol*, 2005 Jun, 59(6): 725-9.
28. Инструкция <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Дополненный вариант статьи, ранее опубликованной в журнале «Рецепт», №1(51), 2007.

veropharm
МОТИЛАК®

Домперидон
Таблетки, покрытые оболочкой
10 мг, № 30



Семь бед — один ответ

- Универсальный прокинетики для лечения диспепсии¹
- Обязательный компонент схем лечения ГЭРБ²
- Разрешен к применению с 12 лет³



Ознакомиться с инструкцией по применению вы можете на сайте: <http://www.motilak.ru/>

1. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю. Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. *Рецепт*, 2007;1:121–127
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Газстозофагеальнорефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. РГА, 2014, Москва, 23 с.
3. Инструкция по применению препарата Мотилак® (перереформлено 16.09.2015)

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барabanый пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28. E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru
РУ №: РН001852/01 от 06.10.2008. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы
VERMOT160583 от 08.08.2016

ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПУТЬ

В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА С

Гепатит С – инфекционное заболевание, повреждающее клетки печени, опасность которого заключается в том, что острое течение в 70–80% случаев переходит в хроническую форму, приводящую к инвалидизации и смертельным исходам. Можно говорить об эпидемии заболевания в настоящее время – по статистическим данным ВОЗ, около 130–150 млн человек во всем мире страдают гепатитом С, погибают в среднем 700 тыс. заболевших ежегодно. О том, каковы современные методы лечения гепатита С и как они реализуются в России, мы попросили рассказать д.м.н., профессора Игоря Геннадьевича БАКУЛИНА, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

– Уважаемый Игорь Геннадьевич, сегодня медицина располагает достаточными эффективными средствами профилактики и разработками новых лекарственных препаратов для лечения гепатита С, однако рост заболеваемости в России и мире не снижается. С чем это связано?

– Действительно, несмотря на то, что в нашей стране появляются новые, более эффективные препараты и достаточно большое количество пациентов излечивается каждый год, заболеваемость хроническим гепатитом С, по данным Роспотребнадзора, не уменьшается. И на то есть свои причины. Во-первых, выявляются новые случаи заражения HCV-инфекцией (и эта ситуация не изменится до тех пор, пока мы не победим эту инфекцию), во-вторых, количество выявленных больных увеличивается за счет улучшения уровня диагностики и информированности врачей о наличии такой проблемы и необходимости пройти обследование.

– Можно ли победить гепатит С в условиях современной реальности?

– Как и во всем мире, в нашей стране количество пациентов, получающих лечение, весьма незначительно по сравнению с общим числом заболевших. Если обратить внимание на зарубежный опыт, то лишь 5–10% выявленных заболевших, находящихся в базе данных, получают лечение. Можно предположить, что это связано с отказом пациентов от лечения, так как в развитых странах антивирусное лечение обеспечивается страховым полисом. Также необходимо помнить, что терапия, применявшаяся 5 лет назад, – интерферон-содержащие схемы, была далека от совершенства, имела относительные и абсолютные противопоказания, у всех пациентов отмечались различные, иногда резко снижающие качество жизни побочные эффекты. И при всем этом у большей части пациентов такая терапия оказывалась неэффективной.

В России, по представленным данным за 2014–2015 гг., 5,5–8,5 тыс. россиян проходили годовой курс противовирусной терапии. При этом в отдельных регионах ситуация может существенно различаться. В некоторых областях лечение за счет бюджета получают 100, а где-то –



и 20 пациентов в год, что является просто каплей в море. Такими темпами мы HCV-инфекцию не излечим никогда, учитывая, что число новых инфицированных в год значительно превышает количество тех, кто получает терапию.

– Что можно отнести к основным факторам риска заболевания гепатитом С? Возможно, есть определенный контингент населения, наиболее подверженный инфицированию?

– Вопрос, касающийся факторов риска и источников инфицирования вирусом гепатита С, – простой и сложный одновременно. С одной стороны, всем известно, что вероятность заражения наиболее высока при любом оперативном вмешательстве, в первую очередь при переливании крови. Однако благодаря современным тест-системам и реактивам сегодня этот фактор уже не имеет такого значения, как, например, в 90-х годах. Существенно возрастает риск инфицирования при незащищенных и случайных сексуальных контактах и в среде потребителей наркотиков. Проблема в том, что у 20–25% больных, а в некоторых регионах – и больше фактор риска или источник инфицирования неизвестны. Речь идет о социально ориентированных людях, ведущих здоровый образ жизни, которые не относятся ни к одной из групп риска и не попадают ни под один фактор риска. Некоторые из них никогда не подвергались оперативным вмешательствам.

В России, по представленным данным за 2014–2015 гг., 5,5–8,5 тыс. россиян проходили годовой курс противовирусной терапии. При этом в отдельных регионах ситуация может существенно различаться

Для них источником заражения могли стать некоторые инвазивные методы диагностики, например, эндоскопические и гинекологические обследования, а также лечение у этих специалистов. Поэтому, к сожалению, любой человек, оказавшийся на приеме, например, у стоматолога в случае недостаточной стерилизации инструментов имеет риск быть инфицированным вирусом HCV.

– **Игорь Геннадьевич, есть ли какие-то однозначные симптомы, которые указывают на заражение вирусом гепатита С, и как скоро они проявляются?**

– К сожалению, случаи острого гепатита действительно практически не диагностируются. И мы выявляем болезнь уже в ее хронической стадии. В тех случаях, когда инфицирование произошло в результате оперативного или эндоскопического вмешательства, после которого пациент долго находится под медицинским наблюдением и сдает кровь на лабораторные тесты, заражение выявляет лечащий врач по резкому повышению активности печеночных ферментов (трансаминаз). Более того, в этой ситуации удается установить не только инфицирование, но и причинно-следственную связь. Во всех других случаях приходится констатировать, что HCV-инфекция в острой фазе протекает бессимптомно, как и хронический гепатит С. Поэтому термин «ласковый убийца», характеризующий гепатит С и вошедший в обиход в советские времена, до сих пор не теряет актуальности. Симптомы болезни появляются на уже запущенных, далеко зашедших стадиях, на фоне фиброза или, еще хуже, цирроза печени, прогрессирование которого заканчивается летальным исходом. Если диагноз не поставлен вовремя, то этот процесс имеет свой сценарий прогрессирования. И несмотря на все усилия врачей, получаемую пациентом терапию, заболевание продолжает развиваться и протекать по схеме «гепатит – фиброз – цирроз». Инфицирование можно выявить только с помощью лабораторной диагностики, основанной на определении антител к основным антигенам вируса. У нас этот тест делают в рамках ОМС, поэтому любой желающий может беспрепятственно пройти обследование.

– **Сегодня в лечении гепатита С применяют новые схемы лечения. Насколько они оправдали себя? Повысилась ли эффективность лечения с их появлением?**

– Со времени открытия вируса гепатита С в 1989 году был пройден большой эволюционный путь. Если на первом этапе врачам удавалось добиться не более чем 5% эффективности лечения, то с внедрением безинтерфероновых схем в 2010 году этот показатель практически достигает 100%. Я думаю, что в отношении ни одного инфекционного заболевания нельзя похвастаться такими успехами за столь короткий промежуток времени. С появлением препаратов прямого противовирусного действия был сделан настоящий прорыв в фармакотерапии гепатита С. Применяющиеся сегодня безинтерфероновые схемы отличаются высокой эффективностью, надежностью, отсутствием побочных эффектов. Пациенту достаточно принять 1–2 таблетки в сутки и пройти 12-недельный курс лечения вместо прежнего 1 года. Метод эффективен даже в самых тяжелых случаях (при циррозе, почечной недостаточности, после трансплантации, при инфицировании ВИЧ и т. д.). Я уже не говорю о сопутствующих заболеваниях, наличие которых не позволяло врачам назначать терапию интерферонами.

Следует отметить, что многие новые препараты прошли клинические исследования в российских медицинских центрах, в ходе которых были тщательно изучены. Сейчас

все они зарегистрированы в России и одобрены для применения в клинической практике.

– **Игорь Геннадьевич, а как можно оценить работу новых схем лечения у пациентов «трудной» категории – с циррозом или декомпенсированным циррозом печени?**

– Именно на «трудных» пациентах с декомпенсированным циррозом печени сегодня делается акцент в применении новых схем лечения. Кстати, дефиниции поменялись, и сегодня пациент с циррозом уже не считается пациентом «трудной» категории (difficult-to-treat patients). Именно благодаря применению препаратов прямого противовирусного действия терапия стала эффективна в 95–100% случаев. Акцент сместился в сторону декомпенсированного цирроза печени. «Трудными» также считаются пациенты с циррозом печени при 3 генотипе, с циррозом печени и сопутствующей хронической почечной недостаточностью, с циррозом печени и тяжелой сопутствующей патологией, с внепеченочными проявлениями, например, с криоглобулинемией.

Инфицирование можно выявить только с помощью лабораторной диагностики, основанной на определении антител к основным антигенам вируса. У нас этот тест делают в рамках ОМС, поэтому любой желающий может беспрепятственно пройти обследование

Для пациентов с декомпенсированным циррозом печени сегодня безинтерфероновая схема терапии – это единственный вариант лечения. Это подтверждают не только рандомизированные исследования, но и наблюдения из рутинной клинической практики наших зарубежных коллег. Для таких пациентов не столько терапия может быть агрессивной, сколько сам ход развития заболевания, который может привести к необходимости немедленного решения вопроса радикальным методом лечения – трансплантацией печени.

Также считается, что эрадикация вируса у декомпенсированного пациента, конечно же, не излечит его от цирроза, в отличие от пациентов с компенсированным циррозом, у которых часто наблюдается регресс фиброза, вплоть до полного восстановления структуры печеночной ткани до нормы.

У декомпенсированного пациента мы уже не надеемся на регресс фиброза и восстановление структуры печени. Основная задача – остановить прогрессирование заболевания. И дальше этот пациент будет рассматриваться как кандидат для трансплантации, но уже без вируса. Это огромная разница – пациент, который идет на трансплантацию с вирусом или без него, так как после трансплантации вирус развивается и прогрессирует достаточно быстро. Известны случаи прогрессирования до стадии цирроза через 2–3 года после трансплантации. Этому, кстати, способствует терапия, которая направлена против отторжения трансплантата, она достаточно агрессивная. Поэтому важно избавить пациента с декомпенси-

рованным циррозом печени от вируса, а уже потом принимать решение о трансплантации, что значительно улучшает его долгосрочный прогноз. И только в случае, когда терапия неэффективна или приводит к осложнениям, сначала решают вопрос о трансплантации, а затем назначают противовирусную терапию.

– Игорь Геннадьевич, как Вы считаете, каковы возможности безинтерфероновой терапии в России?

– Сегодня можно с уверенностью сказать, что ввиду отсутствия серьезных противопоказаний этими препаратами можно было бы пролечить гораздо большее количество пациентов, чем интерферонами. Тем более что цена препаратов, используемых в безинтерфероновых схемах, сопоставима с затратами на лечение интерферонами. С точки зрения фармакоэкономики, безинтерфероновая терапия даже более выгодна, чем схемы с использованием интерферона, поскольку в данном случае пациентам не требуется дополнительное лечение, в том числе в связи с отсутствием выраженных побочных эффектов и осложнений.

Применяющиеся сегодня безинтерфероновые схемы отличаются высокой эффективностью, надежностью, отсутствием побочных эффектов. Пациенту достаточно принять 1–2 таблетки в сутки и пройти 12-недельный курс лечения вместо прежнего 1 года. Метод эффективен даже в самых тяжелых случаях (при циррозе, почечной недостаточности, после трансплантации, при инфицировании ВИЧ и т. д.)

В России уже есть примеры успешного применения новых схем в отдельных регионах. В частности, их реализует наш бесспорный лидер – Московская область, быстрее других приближающаяся к достижению нашей основной цели – полному излечению от HCV-инфекции благодаря созданию определенной системы мероприятий и налаживанию ежегодного государственного финансирования. Также в Кировской области около 400 человек уже получили безинтерфероновую терапию по бюджетной программе.

– Какие безинтерфероновые схемы вошли в практику врачей-гепатологов сегодня и стоит ли ожидать других инноваций в лечении гепатита С?

– Первым препаратом нового поколения, зарегистрированным в России, стала схема Викеира Пак. Она включает четыре разных препарата с прямым антивирусным эффектом, которые на разных этапах блокируют репликацию вируса. В состав препарата входят ингибитор протеазы NS3, ингибитор полимеразы NS5B, ингибитор полимеразы NS5A, нуклеозидный ингибитор. Добавление в данную схему ритонавира позволяет повысить эффективность лечения: ускорить достижение терапевтической концентрации и сохранять этот уровень длительное время, обеспечивая возможность снижения кратности приема до одного раза в сутки.

Конечно, схемы для лечения хронического гепатита С продолжают совершенствоваться с учетом генотипов вируса HCV. Как известно, первое поколение препаратов действует на генотипы 1 или 3, которые наиболее распространены в мире (за исключением Африканского континента, где преобладает генотип 4).

Препараты второго поколения уже являются пангенотипными. Они действуют на генотипы 1, 2 и 3. В настоящее время в России проходят клинические исследования по оценке их эффективности и безопасности. Часть из них будут применяться в качестве монотерапии, а некоторые другие – дополнительно к препаратам первого поколения для усиления их эффекта. И это еще далеко не все. Такие разработки будут вестись и дальше. Полагаю, что не за горами то время, когда схема будет состоять из одного или двух препаратов, а курс лечения будет продолжаться 4 недели и даже меньше.

Особо хочу обратить внимание на то, что в России активно ведутся собственные разработки новых препаратов для лечения гепатита С, несмотря на то, что ранее считалось достаточным купить лицензию на зарегистрированный препарат, имеющий мировое признание. Однако это нерациональный путь, и фарминдустрия, как и любая промышленность в стране, безусловно, должна развиваться, поэтому сегодня мы активно обсуждаем импортозамещение.

– Игорь Геннадьевич, каковы пути решения проблемы недостаточной лекарственной обеспеченности больных гепатитом С в регионах России, на Ваш взгляд?

– Если вернуться к российским реалиям и возможности широкого применения новых препаратов врачами-гепатологами для снижения заболеваемости, то, кроме вопроса организации процесса, важно обратить внимание на доказательную базу эффективности и безопасности новых препаратов и четкие постулаты со стороны фармакоэкономики. Возможно, стоит задуматься о вероятности применения дженериков в этой области, что в разы увеличит доступность препаратов и для граждан, и для бюджета страны. Разумеется, для них необходима будет четкая доказательная база эффективности. И это было бы реальным способом избавления от распространения гепатита С не только в России, но и во всем мире. Такой опыт уже есть в Египте, Индии, Узбекистане, странах Азии. Он еще не обобщен, но уже в ближайшие годы мы получим отзывы от руководителей министерств здравоохранения этих стран и проанализируем их. В России пока дженерики не зарегистрированы. К сожалению, мы располагаем фактами самостоятельного приобретения пациентами этих препаратов за рубежом, их цена значительно ниже, чем оригинальных препаратов. Последствия такого подхода к лечению можно будет оценить только спустя какое-то время. Сегодня остается только обобщать и анализировать официальный опыт использования дженериков зарубежными коллегами.

– Благодарим Вас, Игорь Геннадьевич, за интересную беседу.

Беседовала Юлия Чередниченко

СЛОЖНОСТИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ЦЕЛИАКИИ

В статье описаны сложности диагностики целиакии, указаны причины диагностических ошибок в разных клинических примерах. Это помогает восприятию конкретных программ диагностики и подбору схожих нозологических форм, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

Ключевые слова: целиакия, диагностика, ошибки.

M.F. OSIPENKO, MD, Prof., E.V. SHREINER

DIFFICULTIES IN ESTABLISHMENT OF CELIAC SYNDROME DIAGNOSIS

The article describes difficulties of the celiac syndrome diagnostics, causes of diagnostic errors in various clinical examples are specified. This helps to perceive certain diagnostics programs and to select similar nosologic entities between which the differential diagnostics should be conducted.

Keywords: celiac syndrome, diagnostics, errors.

Целиакия (Ц) – хроническая тонкокишечная иммуно-опосредованная энтеропатия, обусловленная воздействием глютена (Г) у генетически предрасположенных лиц. В результате воздействия Г происходит активация иммунной реакции против аутоантигенов тканевой трансглутаминазы (трансглутаминаза 2). Идентификация биомаркеров в виде антител против эндомизия и трансглутаминазы изменили эпидемиологические представления о Ц. Помимо того, что у многих пациентов Ц не диагностируется своевременно, составляя так называемую «подводную часть айсберга», имеются случаи и гипердиагностики. Представим наиболее частые ошибки в диагностике Ц.

Ошибка 1. Установление положительного диагноза Ц на основе исчезновения симптомов после соблюдения безглютеновой диеты (БГД).

Исчезновение симптомов при исключении Г из рациона – далеко не всегда признак Ц. Причина непереносимости Г может быть связана с IgE-зависимой аллергической реакцией на белый хлеб; чувствительностью к Г, не связанной с Ц (ЧГНЦ), – новый синдром глютеновой непереносимости. Данная патология может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, четко ассоциированной с приемом продуктов, содержащих Г, при отсутствии серологических маркеров Ц или подозрения на аллергию к пшенице [1–8].

Ошибка 2. Взятие недостаточного количества и отсутствие правильной ориентации биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Консенсус по Ц четко установил, что количество биоптатов слизистой оболочки ДПК должно быть не менее четырех (хотя в наше время большинство экспертов рекомендуют до шести): два фрагмента – из дистального отдела ДПК и два – из луковицы. Необходимость анализа несколь-

ких фрагментов слизистой кишки вытекает из мозаичности явлений атрофии при Ц. Отсутствие правильной ориентации гистологического материала (необходимо оценивать фрагменты вдоль длины ворсинки) может приводить к ложноположительным результатам за счет получения феномена «псевдоукорочения» ворсинок [1, 3, 4, 9, 10].

Ошибка 3. Установление положительного диагноза Ц на основе минимальных гистопатологических данных, к которым относится увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов (> 25 на 100 эпителиальных клеток) без атрофии ворсинок, что соответствует I степени поражения по классификации Марш – Oberhuber. Причиной подобных изменений помимо Ц могут быть другие патологические состояния [1, 2, 11, 12]:

- инфекции и паразитарные инвазии тонкой кишки (лямблиоз, хеликобактерная инфекция в местах желудочной метаплазии ДПК);
- аутоиммунные нарушения (тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа);
- последствия приема лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов);
- энтеропатии другого происхождения (дисахаридазная недостаточность, например, лактазная непереносимость и др.);
- ЧГНЦ;
- некоторые иммунологические дефициты.

Ошибка 4. Диагноз Ц основан на гистопатологических изменениях (выявлении атрофии ворсинок) при отрицательных результатах серологического исследования.

Атрофия ворсинок (класса 3В или 3Б), обнаруживаемая гистологически у пациентов с подозрением на Ц при отрицательных серологических данных, представляет собой серьезную клиническую проблему. В такой ситуации генетическое тестирование (выявление HLA-генотипа – DQ2/DQ8) является обязательным. Положительный результат

при исключении других причин изменений слизистой кишки подтверждает диагноз Ц. При отсутствии локусов DQ2/DQ8 при HLA типировании необходимо рассматривать другие причины атрофии ворсинок: аутоиммунная энтеропатия, общий вариабельный иммунодефицит, лямблиозная энтеропатия, эозинофильный энтерит, лекарственно-индуцированная энтеропатия и др. У пациентов же с атрофией ворсинок и положительными результатами молекулярно-генетического анализа при серологически отрицательных маркерах для окончательного подтверждения диагноза требуется повторная биопсия после соблюдения аглютеновой диеты. Нормализация архитектуры ворсинок на фоне БГД свидетельствует в пользу Ц [1–3, 10–12].

Ошибка 5. Установление диагноза Ц только по данным молекулярно-генетического тестирования.

Хотя наличие HLA-DQ2 и HLA-DQ8 является условием для развития Ц, следует подчеркнуть, что около 30–40% здоровых людей в общей популяции являются носителями этих локусов. Существует крайне низкая вероятность того, что у пациента с отсутствием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 с течением времени возникнет Ц (отрицательное прогностическое значение составляет 100%) [1–3, 12].

Ошибка 6. Наличие дефицита IgA у пациентов с подозрением на Ц.

Около 7% пациентов с дефицитом IgA имеют Ц. При дефиците данного иммуноглобулина будут ложноотрицательными антитела класса Ig A к тканевой трансглутаминазе (ТТг) и эндомизийным антителам (ЭМА). Международные рекомендации говорят о необходимости измерения общего IgA до назначения серологического скрининга. В случае его дефицита исследуют антитела класса IgG к деамидированным пептидам гиадина (ДПГ) [1, 2, 12].

Ошибка 7. Установление диагноза на основании тестов с низкой специфичностью.

На сегодняшний день имеются доказательства того, что антитела к гиадину IgG и IgA имеют значительно более низкую специфичность и чувствительность и, следовательно, более низкую прогностическую ценность по сравнению с ЭМА, антителами к ТТг и ДПГ. Необходимо помнить, что положительные антигиадиновые антитела могут быть определены при широком спектре патологических состояний помимо Ц: при аутоиммунных заболеваниях, функциональных расстройствах ЖКТ и даже у здоровых людей с частотой от 2 до 12% [1–4].

Сложности диагностики можно проиллюстрировать следующим клиническим наблюдением.

В клинику 05.2012 обратилась пациентка 12 лет с жалобами на боли в эпигастрии, возникающие после еды, периодическую тошноту. Симптомы беспокоили ее в течение 5 мес. (возникли после новогодних праздников). По назначению педиатра принимала пробиотики и антациды с незначительным нестабильным улучшением.

Анамнестически девочка от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре; роды в срок

самостоятельно; при рождении: вес – 3230, длина – 50 см, по шкале Апгар – 8/10 б. К груди приложена в 1-е сут, на грудном вскармливании – до 6 мес. Прикормы введены по схеме. Прививки – согласно национальному календарю.

На 1-м году жизни с рождения неустойчивый стул, по поводу чего получала лечение бактериофагами, кишечными антисептиками. В возрасте 1 года стул нормализовался. С момента посещения детского сада отмечалась склонность к запорам, но к 5 годам симптомы запора исчезли. Аллергических реакций, травм, операций, гемотрансфузий не было.

Мать ребенка страдает аутоиммунным тиреоидитом и наблюдается у эндокринолога.

При объективном обследовании девочки: рост и вес – в пределах возрастной нормы. Живот пальпаторно чувствителен в эпигастриальной и околопупочной области. Стул регулярный, 3–5 тип по Бристольской шкале.

По данным лабораторных исследований у пациентки были обнаружены яйца аскариды в кале. Отклонений в общем анализе крови, общем анализе мочи, копрограмме не выявлено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена лабильная деформация желчного пузыря в средней трети. Эзофагогастродуоденоскопически выявлены недостаточность кардиального отдела желудка; поверхностный гастродуоденит; положительные результаты морфологического исследования на хеликобактерную инфекцию. Серологические тесты на Ц (антитела к ТТг), к гиадину Ig G и A) – отрицательны.

Выставлен диагноз: *хронический поверхностный гастродуоденит, ассоциированный с H.p. Аскаридоз, кишечная форма.*

В соответствии с диагнозом была назначена стандартная дегельминтизация и антихеликобактерная терапия.

Через 6 нед. после окончания эрадикационной терапии состояние улучшилось; дыхательный уреазный тест C¹³ отрицательный.

Через 4 мес. пациентка вновь обратилась с жалобами на боли в животе, слабость, раздражительность. При обследовании обнаружены лямблии.

Выставлен диагноз: *лямблиозная энтеропатия.* Назначена противопаразитарная терапия, которая была эффективна, симптомы купировались.

В процессе дальнейшего наблюдения выявлены акнеподобные высыпания на коже. Через 6 мес. вновь появились жалобы на метеоризм, неустойчивый стул (чередование запоров и диареи). При обследовании выявлены лямблии в количестве 20–30 в поле зрения. После очередного курса противопаразитарной терапии клинически отмечались улучшение состояния и купирование большинства симптомов.

В мае 2013 г. возникли аллергический ринит, пыльцевая сенсibilизация. На фоне специфического лечения пациентка отмечала положительную динамику.

Чуть более чем через год с момента первого обращения вновь появились жалобы на дискомфорт в эпигастрии вне зависимости от приема пищи, эмоциональную лабильность.

С учетом анамнеза болезни (рецидивы паразитарной патологии, присоединение аллергических реакций, наличие у мамы аутоиммунного тиреоидита) назначена эзофагогастродуоденоскопия с 5-кратной биопсией из залуковичного отдела с проведением морфометрии, а также молекулярно-генетическое типирование HLA.

По данным обследования ЭФГДС – поверхностный гастродуоденит.

Гистологически характеристика слизистой оболочки ДПК выглядит следующим образом: толщина слизистой оболочки ДПК – $557,98 \pm 10,32$ мкм (норма – 600 мкм и более), толщина ворсинок – $86,53 \pm 3,05$ мкм, высота ворсинок и покровного эпителия ворсинок – $352,29 \pm 9,71$ мкм (норма – 500 мкм) и $23,14 \pm 0,83$ мкм соответственно. Признак гиперрегенераторной атрофии отсутствует (глубина крипт – $223,93 \pm 6,61$ мкм при норме < 300 мкм). Соотношение ворсинка / крипта составило 1,57.

Гистологическое строение каемчатых энтероцитов ворсинок в целом не нарушено: сохраняется полярность ядер, четкий рисунок щеточной каемки не везде виден отчетливо. Базальная мембрана не везде хорошо очерчена. Распределение и локализация бокаловидных клеток в эпителии не всех ворсинок соответствуют норме. Отмечается выраженное полнокровие сосудов собственной пластинки и капилляров ворсинок. Отмечается межэпителиальная инфильтрация лимфоцитами. Клеточная инфильтрация равномерно выражена в зоне крипт и ворсинках. Плотность клеточного инфильтрата составила 16 800 на 1 мм^2 .

Заключение: хронический атрофический диффузный умеренно выраженный дуоденит. Наблюдаемая микроскопическая картина не исключает наличия у больной целиакии 2 стадии.

По данным молекулярно-генетического исследования определен локус HLA – DQ2.5/DQ2.5

Таким образом, можно выставить диагноз: *хронический поверхностный гастродуоденит, ассоциированный с Нр (успешная эрадикация в 2013 г.). Атрофический дуоденит, умеренно выраженный. HLA – DQ2.5/DQ2.5, активный период, 2 стадия. Аллергический ринит, пыльцевая сенсibilизация. Физическое развитие среднее, гармоничное. HLA – DQ2.5/DQ2.5. Возможная Ц.*

Рекомендована БГД. На фоне нерегулярного соблюдения диеты отмечен положительный результат – как субъективный, так и по данным морфологического исследования. Паразитарная инвазия не выявлена.

Через 6 мес. на фоне соблюдения диеты проведена контрольная морфометрия, отмечена нормализация гистологической картины. Толщина слизистой оболочки составила $615,68 \pm 16,41$ мкм, что соответствует норме (норма – ≥ 600 мкм). Толщина ворсинок – $97,49 \pm 2,93$ мкм. Высота ворсинок и покровного эпителия ворсинок – $417,44 \pm 9,35$ мкм (норма – 500 мкм) и $28,87 \pm 0,73$ мкм (норма – 32 мкм) соответственно. Признак гиперрегенераторной атрофии отсутствует (глубина крипт – $175,88 \pm 7,46$ мкм при норме до ≤ 300 мкм). Соотношение ворсинка / крипта составило 2,5, (норма – 2,5). Гистологическое строение каемчатых энтероцитов ворсинок не нарушено: сохраняются полярность ядер и четкий рисунок щеточной каемки. Базальная мембрана хорошо очерчена. Распределение и локализация бокаловидных клеток в эпителии соответствуют норме. Отмечается незначительный отек ворсинок. Межэпителиальная инфильтрация эпителия представлена единичными лимфоцитами. Клеточная инфильтрация представлена плазматическими клетками и лимфоцитами, эозинофилы единичны. Клеточная инфильтрация равномерно выражена в зоне крипт и ворсинках. Плотность клеточного инфильтрата составила 6560 на 1 мм^2 .

Следует обратить внимание на ошибку 4. Наличие атрофического дуоденита без серологических маркеров даже при наличии характерных для Ц локусов DQ2/DDQ2,5 заставляет исключить другие причины атрофического дуоденита. Тем более что у пациентки неоднократно диагностированы паразитарные инвазии, которые могут быть причиной атрофических изменений слизистой ДПК. Стойким купированием паразитарных поражений можно объяснить и нормализацию морфологической картины слизистой, положительная динамика которой произошла даже при несоблюдении строгой БГД.

Таким образом, проблема постановки диагноза Ц сопряжена с большими сложностями и требует глубокого понимания причин выявляемых изменений.



ЛИТЕРАТУРА

- Volta U, Caio G, De Giorgio R. Mistakes in coeliac disease diagnosis and how to avoid them // <http://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-coeliac-disease-diagnosis-and-how-to-avoid-them>.
- Husby S, Murray JA. New Aspects of the Diagnosis of Celiac Disease in Children, Adolescents, and Adults. *Mayo Clin Proc.*, 2013 June, 88(6): 540-543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.03.018> www.mayoclinicproceedings.org.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ et al. Coeliac Disease Guidelines Development Group Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 2014, 63: 1210-1228. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 656-676. doi: 10.1038/ajg.2013.79, published online 16 April 2013.
- Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2012, 62(1): 43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Catassi C, Bai J, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients*, 2013, 5(10): 3839-3853. doi:10.3390/nu5103839.
- Biesiekierski J, Newnham E, Shepherd S, Muir J, Gibson P. Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutrition in Clinical Practice*, 2014, 29(4): 504-509. doi:10.1177/0884533614529163.
- Biesiekierski J, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterology Journal*, 2015, 3(2): 160-165. doi:10.1177/2050640615578388.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp S et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of Medicine*, 2010, 42(7): 530-538. doi:10.3109/07853890.2010.514285.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Zabó R, Mearin ML, Phillips JJA, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*, 2012 January, 54(1). http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Guidelines_2404/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology_28.pdf.
- <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47340>.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*, 2013 February, 47(2): 121-126.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В ТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

Целью работы является оценка эффективности препарата Силимар в лечении больных с лекарственным гепатитом (ЛГ) с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии. Дизайн: сравнительное нерандомизированное исследование. Материалы и методы: проанализированы результаты месячного лечения 30 больных с ЛГ с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии, с оценкой данных УЗИ органов брюшной полости, показателей биохимии крови и клинических проявлений. Критерием эффективности действия силимара явилась динамика вышеуказанных показателей (исходно и через 1 мес. после терапии).

Ключевые слова: силимар, показатели синдромов цитолиза и холестаза, клинические проявления, лекарственный гепатит, химиотерапия.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., I.V. ZVERKOV, MD, Prof., A.I. OSTROVSKAYA
 Central State Medical Academy of RF President Affairs Management, Moscow
 HEPATOPROTECTORS OF VEGETABLE ORIGIN IN THERAPY OF DRUG-INDUCED HEPATITIS

The objective of the work is evaluation of effectiveness of Silimar drug in therapy of patients with drug-induced hepatitis (DIH) with cholestasis syndrome who received chemical therapy for oncologic pathology. Design: comparative non-randomized study. Materials and methods: results of a month-long therapy of 30 DIH patients with cholestasis syndrome who received chemical therapy for oncologic pathology were analyzed with evaluation of US study of the abdominal cavity organs US study, values of blood biochemistry and clinical manifestations. The criteria of effectiveness of Silimar action was the dynamics of the above-stated indicators (at the initial time point and in a month after the therapy).

Keywords: Silimar, values of cytotoxicity and cholestasis syndromes, clinical manifestations, drug-induced hepatitis, chemical therapy.

Известно, что лекарственный гепатит (ЛГ) может иметь различной интенсивности синдром холестаза, который встречается в 11–55% случаев (1). Клиническим проявлением этого синдрома служит кожный зуд, однако он бывает только у 10–40% больных [1, 2]. Появление желтухи при синдроме холестаза утяжеляет общее состояние больного.

Показано, что наиболее часто причиной ЛГ является длительный прием противотуберкулезных средств и химиопрепаратов [5]. Химиотерапевтическое лечение онкологической патологии делится на профилактическое и лечебное. Профилактическая химиотерапия предназначена больным, перенесшим радикальную резекцию по поводу рака стадии 3Б–4А, проводится, как правило, 6 курсов 1-й линии «золотым стандартом» (в течение 5–7 дней с перерывом в 1 мес.). Лечебная химиотерапия назначается больным, перенесшим нерадикальную или паллиативную операцию на желудке по поводу рака стадии 4Б, проводится курсовое лечение 1-й линии («золотым стандартом»). При неэффективности курсового лечения 1-й линии предлагаются 6 курсов 2-й линии (комбинации: FAM, FP, FAP, FAMtx, ELF), а при неэффективности курсовой терапии 2-й линии – 6 курсов 3-й линии (комбинации: EAP, MER). При проведении химиотерапии 1–3-х линий в 100% случаев возникает ЛГ [5, 6].

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза ЛГ, например, на синдром холестаза, в

настоящее время широко используются производные S-аденозилметионина и урсодезоксихолевой кислоты [4]. Однако эти препараты с экономической точки зрения доступны далеко не всем больным. Наличие у препарата Силимар (РФ) антиоксидантного действия позволяет использовать его в лечении ЛГ.

Силимар (силибинин) – препарат ЗАО «Фармцентр Вилар» (Россия). Растительный гепатопротектор, содержащий очищенный сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой с флаволигнанами и флавоноидами, обладает гепатопротективным (тормозит развитие холестаза и процессы цитолиза), антиоксидантным и детоксикационным действием.

В этой связи целью работы явилось оценить эффективность препарата Силимар в лечении больных ЛГ с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре гастроэнтерологии «ЦГМА» УД Президента РФ было обследовано 30 больных ЛГ различной этиологии с синдромом холестаза. Отбор больных проводился с учетом критериев включения в протокол клинического исследования: 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 23 до 75 лет, с развившимся ЛГ после химиотерапии по поводу онкологической патологии; уровень АЛТ должен превы-

Таблица 1. Результаты клинического обследования и лечения больных

Активность и варианты химиотерапии ЛГ	Результаты исследования
Степени активности ЛГ: • минимальная • слабая • умеренная	18 чел. ($60 \pm 9\%$) 8 чел. ($27 \pm 9\%$) 4 чел. ($13 \pm 6\%$)
Варианты химиотерапии ЛГ: • препараты 1-й линии (лейковорин, 5-ФУ) • препараты 2-й линии (оксалиплатин, лейковорин, 5-ФУ) • добавление или монотерапия новыми препаратами: гемзар, таксол, оксатера, резорба, зофран, кселоид, авастин, фармарубицин и т. д.	чаще после 3–6 курсов, реже после 1 курса 1-й и 2-й линий после 1–2 курса

шать верхний лимит нормы как минимум в 1,5–3,0 раза. Критерии исключения: больные с метастазами в печень или в стадии цирроза печени; больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: застойной сердечной недостаточностью, эндокринными расстройствами (ДТЗ с тиреотоксикозом, микседемой, синдромом Кушинга, ожирением, акромегалией); легочные обструктивные заболевания, тяжелые гнойные процессы; беременные женщины; наркоманы и лица с любой лекарственной зависимостью или с индивидуальной непереносимостью лекарственных препаратов.

Больные получали перорально Силимар в дозе 2 таблетки 3 р/сут после еды в течение 1 мес.

В работе использовались методы оценки: УЗИ с оценкой размеров печени и селезенки; биохимические показатели (оценка показателей цитолиза – АЛТ и АСТ, холестаза – общего билирубина, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаматтранспептидазы (ГГТ); общего белка и его фракций – альбуминов и глобулинов) и клинические показатели (оценка боли и/или тяжести в правом подреберье, тошноты, кожного зуда, слабости и утомляемости). Критерий эффективности действия Силимара – динамика вышеуказанных показателей (исходно и через 1 мес. после терапии).

Статистическую обработку полученных показателей проводили с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 7.0 for Windows Office 2007. Для определения значимости средних показателей был рассчитан Т-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий использован альтернативный двухсторонний анализ Фишера и χ^2 с поправкой Йетса для малых чисел. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пациенты получали: лечебную химиотерапию (26 человек) и редко – профилактическую химиотерапию (4 человека). Онкологическая патология была следующей: рак толстой кишки (14 человек; далее в скобках – коли-

чество пациентов), рак молочных желез (7), рак желудка (1), рак поджелудочной железы (2), рак яичников (2), рак легких (1), рак почек (1), рак мочевого пузыря (1), рак эндометрия (1). Развитие ЛГ в зависимости от срока и варианта профилактической или лечебной химиотерапии представлено в *таблице 1*.

Согласно *таблице 1*, ЛГ фиксировался в 100% случаев в разные периоды химиотерапии: преобладал ЛГ минимальной активности, реже – слабой и умеренной активности.

Одним из критериев эффективности терапии Силимаром служили данные УЗИ печени и селезенки:

■ у 25 из 30 больных (83%), закончивших месячный курс терапии силимаром, по данным УЗИ размеры печени в среднем исходно составляли: правая доля – 12,6 x 12,2 см, левая – 7,6 x 7,2 см; после проведенного лечения толщина правой доли стала 12,2 x 12,2 см, левой – 7,2 x 7,2 см. При этом у 18 из 25 больных (72%) размеры печени не изменились, у 5 больных (20%) отмечена тенденция к уменьшению в среднем на 1–2 см (толщина как правой, так и левой доли), у 2-х больных (8%) размеры печени увеличились в среднем на 1,0 см;

■ у 5 из 30 пациентов (17%), исходно имевших нормальные параметры печени, в динамике наблюдения размеры не изменились.

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза ЛГ, например, на синдром холестаза, в настоящее время широко используются производные S-аденозилметионина и урсодезоксихолевой кислоты

Динамика показателей биохимического анализа крови представлена в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, исходно у больных отмечалось повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ. В ходе лечения эти показатели были динамичны (*табл. 2*). При этом отмечены следующие изменения: АЛТ – у 19 больных (63%) показатель АЛТ снизился, у 15 из 19 больных (79%) наблюдалась полная нормализация показателя. У 1 пациента (3%) зафиксировано повышение уровня АЛТ с 2,6 до 3,1 норм (статистический разброс), у 10 пациентов (34%) показатель не изменился; АСТ: у 17 больных (56%) показатель снизился, при этом у 15 из 17 больных (88%) наблюдалась нормализация показателя. У 1 пациента (3%) зафиксировано повышение уровня АЛТ АСТ с 2,6 до 3,3 норм (статистический разброс), у 12 пациентов (23%) показатель не изменился;

ГГТ: у 12 больных (40%) отмечалось снижение показателя, у 6 из 12 больных (50%) – его нормализация, у 18 пациентов (60%) он не изменился.

Уровень ЩФ: у 9 больных (30%) отмечалось снижение показателя в среднем с 236,6 до 175 ед., он не изменился у 21 пациента (70%), исходно был повышен у 13 больных (43%).

Показатели общего билирубина, холестерина, триглицеридов, общего белка, креатинина и глюкозы на фоне

Таблица 2. Результаты изучения биохимических показателей при лечении больных препаратом Силимар

Показатель	Исходно, ед.	После лечения, ед.	Через 1 мес. лечения		
			не изменились, % больных	снижение, % больных	повышение, % больных
АЛТ	82,4 ± 11,6	34,2 ± 6,5*	34,0 (10)	63,0 (19)	3,0 (1)
АСТ	58,4 ± 7,6	35,5 ± 6,9*	23,0 (12)	56,0 (17)	3,0 (1)
ГГТ	149,6 ± 23,	92,1 ± 21,0	60,0 (18)	40,0 (12)	0,0 (0)
ЩФ	209,8 ± 26,	164,0 ± 31,	70,0 (21)	30,0 (9)	0,0 (0)
Общий билирубин	12,8 ± 4,2	14,8 ± 4,9	80,0 (24)	13,0 (4)	7,0 (2)
ХС	6,3 ± 0,6	5,9 ± 0,7	96,0 (23 из 24)	4,0 (1 из 24)	0,0 (0)
ТГ	1,6 ± 0,20	1,2 ± 0,18	100,0 (24 из 24)	0,0 (0 из 24)	0,0 (0 из 24)
Общий белок	73,1 ± 6,4	74,6 ± 6,1	86,0 (26)	7,0 (2)	7,0 (2)
Креатинин	80,4 ± 7,1	77,8 ± 7,9	86,0 (26)	7,0 (2)	7,0 (2)
Глюкоза	5,4 ± 4,8	5,3 ± 4,5	77,0 (23)	13,0 (4)	10,0 (3)

Примечание: * по сравнению с исходным при лечении достоверны различия $p < 0,05$.

проводимой терапии колебались в пределах нормальных значений.

Таким образом, у больных за 1 мес. терапии Силимаром наблюдали:

- достоверное снижение уровней АЛТ у 63% больных с их нормализацией в 79% случаев и АСТ у 56% пациентов с их нормализацией в 88% случаев;
- фиксировалась тенденция к уменьшению уровней ГГТ у 40% больных с нормализацией в 50% случаев и ЩФ у 30% пациентов с их нормализацией в 55% случаев.

Показатели общего билирубина, холестерина, триглицеридов, общего белка, креатинина и глюкозы при терапии Силимаром колебались в пределах нормальных значений.

Динамика клинических проявлений у больных ЛГ представлена в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, исходно фиксировали боли и тяжесть в правом подреберье у 6 человек, тошноту – у 9, слабость и утомляемость – у 22, горечь во рту – у 9. После лечения боли и тяжесть в правом подреберье

купировались у 4 человек в срок от 7 до 20 дней, тошнота и горечь во рту – в срок от 8 до 20 дней, слабость и утомляемость у 5 человек – в срок на 18-й и 30-й дни и уменьшились по интенсивности у остальных 21 (2 чел. – боли в животе, 2 чел. – тошнота и 17 чел. – слабость и утомляемость) в срок на 14-й и 20-й дни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что у гической патологии, развивался в 100% случаев ЛГ с синдромом холестаза. Больные имели следующие степени активности: 60% больных – минимальную, 40% – слабую и умеренную. Это послужило основанием для проведения этим больным лечения препаратом Силимар с протективным эффектом действия.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных, оперировавшихся по поводу рака и получавших курсы химиотерапии, в 100% случаев развива-

Таблица 3. Результаты изучения клинических симптомов при лечении Силимаром

Жалобы Показатели	Исходно (n = 30), %	Через 1 мес. терапии, кол-во больных, %		
		не изменились	уменьшились	купированы
Боль и/или тяжесть в правом подреберье	6 чел. (20%)	-	2 чел. (7%)	4 чел. (13%), на 7–20 сут
Тошнота	9 чел. (30%)	-	2 чел. (7%)	7 больных (23%), на 8–12-е сут
Рвота	-	-	-	-
Слабость, утомляемость	22 чел. (73%)	-	17 чел. (56%)	5 чел. (17%), на 18–30 сут
Кожный зуд	-	-	-	-
Горечь во рту	9 чел. (30%)	-	-	9 чел. (30%), на 8–20 сут

ется ЛГ (чаще – минимальной, реже – слабой и умеренной активности).

- Больные, получающие курсы химиотерапии, подлежат тщательному биохимическому и клиническому контролю.

Силимар (силибинин) – растительный гепатопротектор, содержащий очищенный сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой с флаволигнанами и флавоноидами, обладает гепатопротективным (тормозит развитие холестаза и процессы цитолиза), анти-оксидантным и детоксикационным действием

- При развитии ЛГ на фоне химиотерапии у пациентов может быть использован отечественный печеночный протектор Силимар, эффективность которого достаточно высока (63%).
- С учетом 100% развития ЛГ у больных, получающих химиотерапию, может быть поставлен вопрос о профилактическом использовании печеночных протекторов в период химиотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Лечение основных проявлений болезней печени. *Клиническая фармакология и терапия*, 1996, 1: 4-8. / Therapy of major hepatic disease manifestations. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 1996, 1: 4-8.
- Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач*, 2002, 6: 55-58. / Minushkin O.N. Some hepatoprotectors in therapy of hepatic diseases. *Lechaschiy Vrach*, 2002, 6: 55-58.
- Минушкин О.Н., Логинов С.И., Масловский Л.В., Зверков И.В. Возможность клинико-лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники. *Терапевтический архив*, 2007, 1: 19-23. / Minushkin O.N., Loginov S.I., Maslovsky L.V., Zverkov I.V. Possibility of clinical and laboratory evaluation of liver fibrosis in polyclinical conditions. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2007, 1: 19-23.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии. Рассмотрение современных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия (гастроэнтерология)*, 2012, 3: 14-20. / Minushkin O.N., Maslovsky L.V. Therapy of the liver fatty diseases of various etiology. Consideration of modern recommendations. *Effektivnaya Farmakoterapiya (Gastroenterologiya)*, 2012, 3: 14-20.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. Москва, 2015: 15-24. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Diseases of stomach. Moscow, 2015: 15-24.
- Пасечников В.Д., Чуков С.З., Котелевец С.М. Профилактика рака желудка на основе эрадикационной терапии предопухолевых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2003, 4: 11-19. / Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Kotelevets S.M. Prevention of gastric cancer on the basis of eradication therapy of pre-cancer diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2003, 4: 11-19.

ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ, ВЫБИРАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

При заболеваниях печени (инфекционных, аутоиммунных, токсических отравлениях), которые характеризуются повреждением гепатоцитов, воспалением, цитолизом, а при прогрессировании болезни некрозом и фиброзом, назначают гепатопротекторы. Препараты-гепатопротекторы повышают устойчивость к патологическим воздействиям, активируют различные ферментные системы, усиливая обезвреживающую функцию печени и замедляя прогрессирование болезни, увеличивают скорость восстановления клеток при повреждениях.

Выделяют несколько групп гепатопротекторов: синтетического происхождения (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота) и растительного (препараты на основе масел разных семян, листов артишока, экстрактов корня солодки, сенны, цикория, зверобоя, паслена и др.). Часто используемым компонентом гепатопротекторов является силимарин, добываемый из расторопши пятнистой. На российском рынке достойный представитель гепатопротектора растительного происхождения на основе силимарина – препарат Силимар (очищенный сухой экстракт, получаемый из плодов расторопши пятнистой (*Silibum marianum* L.), содержащий флаволигнаны (силибин, силиди-

нин, силикрестин и др.), а также другие флавоноиды – 100 мг в одной таблетке). Препарат разработан Всероссийским институтом лекарственных и ароматических растений (производство ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия); содержит оптимальную терапевтическую дозу и обладает мембраностабилизирующим, спазмолитическим, антиоксидантным свойствами, что дает возможность его применения как универсального гепатопротектора при различных заболеваниях печени. Стоит обратить внимание на экономически выгодную стоимость курса лечения данным препаратом в сравнении с другими гепатозащитными препаратами.

В ряде клинических исследований препарат Силимар доказал эффективность и безопасность при лечении хронического персистирующего гепатита, жировой дистрофии печени (алкогольного генеза и медикаментозной этиологии), хронического холецистита, хронического гепатита с синдромом холестаза (вирусный, алкогольный, смешанный, криптогенный, холестатический, холангиогенный), дискинезии желчевыводящих путей [1–3].

По сравнению с синтетическими лекарствами препараты на растительной основе обладают рядом преимуществ: не вызывают

серьезных побочных эффектов, оказывают на организм более мягкое действие, исключая возможность интоксикации, не вызывают привыкания при длительном употреблении. Содержание оптимальной терапевтической дозы (1 таблетка 100 мг активного вещества обеспечивает терапевтический эффект) позволяет назначать препарат по 1–2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды. Курс лечения составляет от 25 дней до 1,5 мес. При хронических заболеваниях печени рекомендовано проводить повторные курсы лечения через 1–3 мес.

- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. Лечение хронического гепатита с синдромом холестаза. Прил. РМЖ «Болезни органов пищеварения». 2002, 2: 70.
- Лечение основных проявлений болезней печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996, 1: 4–8.
- Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач*. 2002, 6: 55–58.



ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

В настоящем сообщении представлены данные о лечении 130 больных, страдавших хроническими заболеваниями печени (метаболическими, вирусными) и по разным причинам получавших гепатопротектор и иммуномодулятор Лаеннек. Показана высокая эффективность лечения больных стеатогепатитами (алкогольным и неалкогольным). У больных хроническим вирусным гепатитом В и С, получавших противовирусное лечение, препарат Лаеннек использовался с успехом для преодоления резистентности противовирусного лечения, для уменьшения издержек лечения (высокая лихорадка, мышечная слабость, панцитопения). Лаеннек позволяет преодолеть указанные издержки и резистентность лечения анемий у больных, страдавших хроническими гепатитами в стадии цирроза печени.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, лечение, гепатопротекторы, иммуномодуляторы, Лаеннек.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., Central State Medical Academy of RF President Affairs Management
HEPATOPROTECTORS IN THE THERAPY OF SOME HEPATIC DISEASES

This article deals with the data on therapy of 130 patients who suffered chronic hepatic diseases (metabolic, viral) and by various reasons received the hepatoprotector and the immune modulator Laennec. The high effectiveness of patients therapy by steatohepatites (alcoholic and non-alcoholic) was shown. In patients with chronic viral hepatitis B and C, who received antiviral therapy Leannec was used successfully to overcome antiviral therapy resistance, to reduce therapy side effects (high fever, muscular weakness, pancytopenia). Laennec allows overcoming these side effects and anemia therapy resistance in patients who suffered from chronic hepatitis at the hepatic cirrhosis stage.

Keywords: chronic hepatic diseases, hepatoprotectors, immune modulator, Laennec.

В настоящее время в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих болезнями печени, и каждый год регистрируется 2–3 млн новых случаев (вирусных, токсических, лекарственных, алкогольных, аутоиммунных). Это можно понять (печень является центральным органом, участвующим в дезинтоксикации – внешней и внутренней; большинство лекарств метаболизируются в печени, интенсивно идут процессы метаболизма и синтеза белков, жиров и углеводов). Некоторые болезни, закончившиеся выздоровлением, оставляют «метаболический след», сохраняющийся долго.

Основной группой лекарственных препаратов, которые используются для лечения заболеваний печени, являются гепатопротекторы. Это разнородная группа лекарств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Несмотря на то что гепатопротекторы существуют около 50 лет, данные об их эффективности противоречивы [1, 2].

Требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. [3] и сводились к следующему: печеночный протектор должен обладать:

- 1) достаточно полной абсорбцией;
- 2) наличием эффекта «первого прохождения» через печень;
- 3) выраженной способностью связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- 4) уменьшить чрезмерно выраженное воспаление;
- 5) подавлять фиброгенез;
- 6) стимулировать регенерацию печени;

- 7) стимулировать естественный метаболизм;
- 8) стимулировать энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот;
- 9) не обладать токсичностью;
- 10) влияние на патогенез заболевания.

Найти идеальный печеночный протектор, отвечающий всем предложенным требованиям, вряд ли возможно на сегодняшний день. Все препараты, протектирующие печеночную клетку, оказывают преимущественное воздействие на разные стороны ее повреждения. Вот почему вопрос о классификации печеночных протекторов всегда стоял и продолжает оставаться важным, так как выбор наиболее адекватного протектора является успехом лечения. Регламент статьи не позволяет остановиться на всех существующих классификациях, основным недостатком их, с нашей точки зрения, является «академическая» направленность, не проявляющая реализовать практическую сторону. В этом отношении представляется полезным еще раз представить предложенную нами в 2012 г. классификацию П.П. [4].

Классификация печеночных протекторов (Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А., 2012):

1. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени: (Эссенциале форте).
2. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза:
 - а) препараты урсодезоксихолевой кислоты: (Урсосан, Урсофальк и др).
 - б) препараты, содержащие S-аденозилметионин – (Гептрал).

3. Препараты с преимущественно детоксикационным действием:
 - а) применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации: (Метадоксил, Ропрен).
 - б) применяющиеся при лекарственной и других токсических поражениях (Урсосан)
 - в) содержащие флавоноиды расторопши: (Гепабене, Легалон, Карсил).
 - г) содержащие флавоноиды других растений: (Хофитол).
4. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:
 - а) препараты урсодезоксихолевой кислоты: (Урсосан).
 - б) препараты группы полипенолов: (Ропрен).
 - в) препараты, содержащие флавоноиды расторопши: (Карсил).
 - г) Лаеннек
5. Препараты, с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита:
 - а) препараты, содержащие флавоноиды расторопши: (Силибин, Силимарин) (экспериментальные данные);
 - б) препараты, способствующие переходу вируса в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона: (Лаеннек, Урсосан).
6. Препараты, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунную систему: (Лаеннек).
7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на состояние центральной и периферической нервной системы: (Метадоксил, Ропрен).

Классификация основана на синдромах повреждения печени, и это дает основания выбрать тот гепатопротектор, который влияет на основное звено повреждения или нужную комбинацию препаратов.

Основной группой лекарственных препаратов, которые используются для лечения заболеваний печени, являются гепатопротекторы. Это разнородная группа лекарств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. Несмотря на то что гепатопротекторы существуют около 50 лет, данные об их эффективности противоречивы

Фармакотерапия вообще и заболеваний печени в частности строится исходя из нозологической принадлежности, ведущего патогенетического механизма, от стадии болезни и активности процесса. В данной работе рассматривается хронический гепатит, у части больных в стадии цирроза печени (т. е. с наличием портальной гипертензии и ее осложнениями: асцит, синдром гиперспленизма, печеночная энцефалопатия и др.). Фармакологическую активность хронического гепатита определяют: воспаление и ее активность, дистрофия, ее вид, выраженность вплоть до некроза; наличие и выраженность стеатоза, фиброза, холестаза, наличие и выраженность

функциональной состоятельности печени (синтез белков, альбумина, протромбина, жиров – холестерин, желчи).

Представить материал по большинству печеночных протекторов в рамках статьи не представляется возможным, поэтому мы решили остановиться на протекторе, который по большинству классификаций, в т. ч. предложенной С.В. Оловитым с соавт. (2010 г.) [5] в рубрике «Препараты животного происхождения – Лаеннек». Японский препарат (Japan Bioproducts Yndustry Co Ltd) зарегистрирован в России в качестве гепатопротектора в 2003 г. Препарат получают из плаценты человека методом молекулярного фракционирования и очистки, он представляет собой смесь различных водорастворимых цитокинов, интерлейкинов и других биологически активных веществ (табл. 1).

Таблица 1. Компоненты гидролизата плаценты человека, входящие в состав Лаеннека

Компоненты гидролиза плаценты человека
1. Цитокины 2. Факторы роста: • фактор роста гепатоцитов, • фактор роста нервов, • эпидермальный фактор роста, • фактор роста фибробластов, • колониестимулирующий фактор, • инсулиноподобный фактор роста, • трансформирующий фактор роста. 3. Интерлейкины: • ИЛ-1,6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 • Эритропоэтин • Интерферон 4. Другие биологические активные вещества: • Аминокислоты, в т. ч. и незаменимые (всего 18) • Низкомолекулярные пептиды • Нуклеозиды, нуклеотиды • Гликозаминогликаны: (глюкуроновая и гиалуроновая кислота) • Витамины: В1, В2, В3, С, D, РР • Ферменты 5. Минеральные вещества

Уже после регистрации Лаеннек прошел изучение в Институте иммунологии ФМБА РФ, где было установлено, что препарат обладает выраженным иммуномоделирующим действием: активизирует антителообразование, повышает бактерицидную активность лейкоцитов и моноцитов, обладает антиперикисной защитой мембран клеток. Это дало основание зарегистрировать его и как иммуномодулятор.

Определяя основные патогенетические звенья поражения печени, на которые воздействует Лаеннек, следует отметить: его влияние на регенерацию гепатоцита, липотропную способность (уменьшение общего содержания липидов и холестерина в печени), на репликацию вируса – способствуя переходу вируса в латентное состояние, замедление фиброзообразования, иммуномоделирующее действие. Обладая колониестимулирующим фактором, может использоваться при осложнении противовирусного лечения – панцитопении.

Таблица 2. Жалобы больных и их динамика к концу лечения

Жалобы (симптомы)	Абсолютное число больных	
	До лечения	После лечения
Боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье	38	3
Общая слабость	40	2
Повышенная утомляемость	26	4
Тошнота	10	-
Изжога	10	-
Отрыжка	10	-
Снижение аппетита	11	-
Учащенный стул	5	1
Метеоризм	15	-
Боли по ходу толстой кишки	9	2

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАЕННЕКА В ЛЕЧЕНИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Предрегистрационные исследования были проведены на 2 базах – кафедре гастроэнтерологии Медицинского центра УД Президента РФ (зав. проф. Минушкин О.Н.) и кафедре гастроэнтерологии Института усовершенствования врачей МО РФ (зав. проф. Калинин А.В.).

Оценивалась эффективность Лаеннека у больных стеатогепатитами.

В исследование было включено 60 больных (мужчин 38, женщин – 22, в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст больных составил $46,2 \pm 2,6$ года) с повышением активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в 2 раза и более, которые были разделены на 2 подгруппы: 30 больных с алкогольным поражением печени, 30 – с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Алкоголем злоупотребляли 30 больных (оценка проводилась с помощью специальной

анкеты, выявляющей скрытое пристрастие к алкоголю). У 15 больных индекс массы тела был выше 30; 15 больных страдали компенсированным, неосложненным сахарным диабетом 2-го типа. Длительность воздействия этиологического фактора (ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет) в среднем составила $9,9 \pm 2,5$ года.

Для оценки эффективности лечения использовали субъективные, объективные и лабораторные тесты. Сравнивали данные первичного, промежуточного и заключительного исследований.

Эффективность препарата оценивали по 4-балльной шкале:

1. *плохая* – отсутствие или отрицательная динамика показателей;
2. *удовлетворительная* – незначительное улучшение показателей;
3. *хорошая* – лечение значительно улучшало клинические или инструментально-биохимические показатели;
4. *отличная* – лечение приводило к нормализации показателей.

Статистическую обработку данных выполняли на компьютере IBM в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом параметрического критерия t-Стьюдента. Статистический анализ индивидуальной динамики по каждому пациенту выполняли разностным методом.

Препарат Лаеннек вводили внутривенно капельно – 4 мл на 500 мл физиологического раствора по схеме: одно введение в сутки в течение 14 дней. Так как препарат использовался в нашей практике впервые, перед введением препарата проводили биологическую пробу.

Разные центры имели разных больных (центр №1 – неалкогольный стеатогепатит; центр №2 – алкогольный стеатогепатит), поэтому анализ лабораторно-инструментальных исследований проводили отдельно.

Характер жалоб и их динамика под влиянием лечения представлены в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, симптомы в основном носили ассоциированный характер, но, несмотря на это, к концу

Таблица 3. Динамика биохимических показателей до и после лечения Лаеннеком (центр №1 – неалкогольный стеатогепатит)

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7–40	$59,8 \pm 9,7$	$40,6 \pm 8,0$
2	АсАт (МЕ)	11–37	$39,7 \pm 9,9$	$35,3 \pm 8,6$
3	ГГТп (МЕ)	11–50	$129,5 \pm 10,3$	$74,9 \pm 6,4^*$
4	ЩФ (МЕ)	100–290	$84,3 \pm 5,3$	$85,0 \pm 4,2$
5	Билирубин (моль/л)	До 21	$12,3 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,6$
6	Холестерин (мг/л)	120–200	$264,7 \pm 25,7$	$201,0 \pm 12,8$

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Таблица 4. Динамика биохимических показателей до и после лечения Лаеннеком (центр №2 – алкогольный стеатогепатит)

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАт (МЕ)	7–40	$123,9 \pm 89,4$	$55,9 \pm 23,7^*$
2	АсАт (МЕ)	11–37	$108,7 \pm 78,8$	$42,7 \pm 26,6^*$
3	ГГТп (МЕ)	11–50	$180 \pm 68,3$	$67,1 \pm 15,5^*$
4	ЩФ (МЕ)	100–290	$220,3 \pm 10,7$	$162,6 \pm 9,6$
5	Билирубин (ммоль/л)	До 21	$18,0 \pm 6,1$	$15,2 \pm 2,6$
6	Холестерин (ммоль/л)	3,9–5,2	$5,5 \pm 1,0$	$5,3 \pm 0,6$

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Таблица 5. Оценка эффективности лечения Лаеннеком

Эффективность	Абсолютное количество больных (%)
Плохая	2 (3,4%)
Удовлетворительная	4 (6,8%)
Хорошая	38 (64,4%)
Отличная	15 (25,4%)

лечения были купированы почти у всех больных. Отмечена тенденция к повышению средней самооценки состояния по 10-балльной шкале, однако достоверных изменений по сравнению с исходным значением этого показателя не отмечено ($7,37 \pm 3,0$ и $7,7 \pm 3,9$ балла). По данным психологического тестирования (опросник SF-36), оценка эмоционального состояния до лечения составляла в среднем $6,6 \pm 0,9$, после лечения – $3,6 \pm 0,8$ (улучшилась).

Фармакологическую активность хронического гепатита определяют: воспаление и ее активность, дистрофия, ее вид, выраженность вплоть до некроза; наличие и выраженность стеатоза, фиброза, холестаза, наличие и выраженность функциональной состоятельности печени (синтез белков, альбумина, протромбина, жиров – холестерин, желчи)

Объективные (физикальные) показатели оставались в норме и на фоне лечения не изменились. Динамика лабораторных показателей (маркеров стеатогепатита) в каждом из центров (№1 и №2) представлена в *таблицах 3 и 4*.

Как видно из данных *таблиц 3, 4*, наблюдается четкая тенденция к нормализации активности аминотрансфераз ($p < 0,05$) и достоверная разница в уровне ГГТП, который снизился в 2 раза, практически нормализовался уровень холестерина. По данным динамического наблюдения за больными с алкогольным стеатогепатитом, уровень трансаминаз и ГГТП почти нормализовался (данные достоверны), уровень холестерина снизился, но это снижение носило более умеренный характер по сравнению с больными неалкогольным стеатогепатитом.

При УЗИ в обеих группах выявлено равномерное повышение эхогенности печени. По окончании лечения у больных из 1-й и 2-й группы уменьшилась «зона затухания» ультразвукового сигнала, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности (степени) жировой дистрофии печени.

Окончательный анализ эффективности проведен по данным 59 больных (1 больной не прошел заключительного контрольного инструментально-лабораторного исследования, хотя на промежуточном этапе у него отмечена положительная динамика биохимических показателей) (*табл. 5*).

Хорошая и отличная эффективность отмечена у 90% больных. Отсутствие эффекта (плохая эффективность) у 3 больных. Возможно, это связано с тем, что уже после рандомизации у этих больных был выявлен гепатит С. Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование эффективности и безопасности применения препарата Лаеннек у больных со стеатогепатитами алкогольной и неалкогольной (ожирение и сахарный диабет 2-го типа) этиологии, в основе которых лежит жировая дистрофия печени, показало, что препарат эффективен. Общий положительный эффект лечения составил 90%, у 5% больных эффект был удовлетворительным, и это может быть связано с недостаточной продолжительностью лечения. Важно отметить, что эффективность лечения фиксировалась не только по динамике биохимических показателей, но и по данным ультразвукового исследования, которое свидетельствовало об уменьшении степени жировой дистрофии.

ЛАЕННЕК
гидролизат плаценты человека

ГЕПАТОПРОТЕКТОР ИММУНОМОДУЛЯТОР

СОСТАВ:

- Интерлейкины, ростовые факторы;
- γ -интерферон;
- 18 аминокислот;
- Витамины B1, B2, B3, C, D, PP;
- Микроэлементы: Zn, Fe, Mn, Cr, Cu, I, Co и др.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

- Ускоряет регенерацию клеток;
- Повышает пролиферацию гепатоцитов;
- Улучшает метаболические процессы;
- Усиливает тканевое дыхание;
- Уменьшает содержание липидов и холестерина;
- Подавляет развитие фиброза;
- Оказывает иммуномодулирующее действие;
- Снимает интоксикацию;
- Активизирует ранозаживление.

ПОКАЗАНИЯ:

- Острые и хронические гепатиты;
- Вирусные гепатиты;
- Жировая дистрофия печени;
- Атопический дерматит;
- Псориаз;
- Герпес-вирусная инфекция;
- Профилактика преждевременного старения.

УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ ЭНЕРГИЯ МОЛОДОСТИ

Регистрационное удостоверение
лекарственного средства
№013851/01-08

Эксклюзивный дистрибьютор в РФ –
Медицинская корпорация RHANA
125009, г. Москва, Леонтьевский
пер., д. 2а, стр.1
+7(495) 609 98 01, +7(495) 609 98 03
www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru

RHANA
КОРПОРАЦИЯ

Препарат хорошо переносился, а положительные результаты фиксировались при небольшой (2 недели) продолжительности лечения. То, что у части больных эффект нормализации биохимических показателей в эти сроки был неполным, свидетельствует о том, что часть больных нуждается в более продолжительном лечении.

После регистрации Лаеннек прошел изучение в институте иммунологии ФМБА РФ, где было установлено, что препарат обладает выраженным иммуномоделирующим действием: активизирует антителообразование, повышает бактерицидную активность лейкоцитов и моноцитов, обладает антиперикисной защитой мембран клеток

Отсутствие эффекта (плохая эффективность) связано с тем, что 3 больных страдали гепатитом С, и это качественно отличало их от больных со стеатогепатитами. Включение пациентов с вирусным гепатитом С в исследование носило в известной степени случайный характер. Согласно протоколу, лечение должно начаться не позднее чем через 2 дня от момента получения результатов биохимического исследования крови, а данные вирусологического исследования мы получали позднее.

Мы не ставили перед собой цель оценить эффективность Лаеннека у больных хроническими вирусными гепатитами. Однако создавшийся прецедент побудил нас к изучению литературных данных. Оказалось, Лаеннек используется в Японии с 70-х гг. прошлого века для лечения хронического гепатита и цирроза печени, в том числе и вирусной этиологии, с хорошим эффектом, но продолжительность лечения составляет в среднем 6 мес. (по 2 мл 3 раза в неделю), т. е. при вирусных гепатитах длительность лечения должна быть больше.

Полученные данные позволили нам прийти к следующему заключению: Лаеннек эффективен в лечении больных алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами. Средняя продолжительность лечения при ежедневном внутривенном введении 4 мл (2 ампулы) составляет 2 недели, но у части больных она может быть при необходимости увеличена. Препарат хорошо переносился, побочных эффектов не зарегистрировано.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Первую группу составили больные хроническим гепатитом С (45 мужчин и 5 женщин, средний возраст 35 лет, диапазон от 18 до 54 лет, продолжительность заболевания от 3 до 6 лет). В анализ вошли данные о 50 больных, получавших противовирусную терапию пэгинтерферонами в сочетании с рибавирином в стандартных дозах. Восемь больных получали противовирусное лечение и раньше, у 4 больных эффект лечения был положительным,

но ремиссия была кратковременной – до 6 мес., после чего вирус вновь стал определяться в крови и повысилась активность аминотрансфераз (до меньшего по сравнению с исходным уровнем). У остальных 4 больных противовирусная терапия оказалась неэффективной: вирус определялся в крови (хотя у половины больных вирусная нагрузка уменьшилась), активность аминотрансфераз оставалась повышенной. Больные проходили лечение в разных лечебных учреждениях, преимущественно инфекционного профиля, на протяжении 6 месяцев – без эффекта (резистентность). После консультации было принято решение назначить Лаеннек для преодоления резистентности к противовирусной терапии. Препарат вводился по 2 мл внутримышечно 3 раза в неделю на протяжении 3 месяцев. За это время вирус исчез из крови и нормализовалась активность аминотрансфераз. Общая продолжительность противовирусного лечения составила от 12 до 14 месяцев. Больные в последующем наблюдались в течение года, рецидивы болезни зарегистрированы не были.

Вторую группу составили 10 больных с хроническим гепатитом С в возрасте от 20 до 40 лет, которые получали противовирусную терапию интерфероном и рибавирином. Активность заболевания у большинства была умеренная. Проводимое лечение сопровождалось высокой лихорадкой после введения интерферона, выраженной мышечной слабостью и гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Выраженность гематологических осложнений была такова, что обсуждался вопрос либо об уменьшении доз вводимых препаратов, либо о досрочном окончании лечения. Поскольку Лаеннек относится к печеночным протекторам (в связи с наличием в нем колониеобразующего фактора роста и эритропоэтина), решено было использовать его для купирования гематологических осложнений противовирусного лечения.

Проведенное исследование эффективности и безопасности применения препарата Лаеннек у больных со стеатогепатитами алкогольной и неалкогольной (ожирение и сахарный диабет 2-го типа) этиологии, в основе которых лежит жировая дистрофия печени, показало, что препарат эффективен. Общий положительный эффект лечения составил 90%, у 5% больных эффект был удовлетворительным, и это может быть связано с недостаточной продолжительностью лечения

Лаеннек вводился внутривенно капельно по 4 мл на введение 2 раза в неделю (всего 10 введений), препарат растворяли в 5%-ной глюкозе 500 мл. Быстрее всего (в течение 2 недель) купирована мышечная слабость и лихорадка в день введения интерферона, а к концу курса лечения стабилизировались показатели гранулоцитов и красной крови. Это позволило продолжить противовирусное лечение.

Представленные данные позволили нам сделать выводы, что Лаеннек может быть использован:

- для преодоления резистентности к противовирусному лечению;
- уменьшения тяжести реакций на введение интерферона (лихорадка, мышечная слабость);
- при выраженных гематологических реакциях (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.

Введение Лаеннека в схему лечения в указанных ситуациях патогенетически обосновано, так как он является иммуномодулятором – воздействия на провоспалительные цитотоксины оказывается достаточно, чтобы преодолеть резистентность к лечению, не изменяя дозы противовирусных средств.

Третью группу составили 10 больных (5 мужчин, 5 женщин в возрасте от 31 до 68 лет, средний $52,4 \pm 3,8$ года), с хроническим гепатитом в стадии цирроза печени алкогольной этиологии (6 больных), смешанной (алкоголь + вирус В, С – 3 больных) и неуточненной (1 больной).

Все больные имели железо- или В12-дефицитную анемию, неоднократно получали, в зависимости от характера анемии, либо препараты железа, либо витамин В12 с фолиевой кислотой без заметного эффекта.

Исходно больные предъявляли жалобы на слабость, повышенную утомляемость, одышку при ходьбе, головокружение. Анемию легкой степени тяжести (Hb 110–90 г/л) имели 8 больных, средней степени тяжести (Hb 90–70 г/л) – 2 больных. Для преодоления резистентности к факторам кроветворения (препараты железа и витамин В12) решено было провести терапию витамином В12 – 500 мкг №10 внутримышечно и фенюльсом по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца на фоне введения препарата Лаеннек по 4 мл внутривенно капельно на 200 мл 5%-ного раствора глюкозы или физиологического раствора, 3 введения через день.

Проводили динамический контроль за клинической симптоматикой, биохимическими тестами печени: АсТ, АлТ, билирубин, белок и белковые фракции, ЩФ, ГГТП, холестерин (исходно и по завершении лечения); общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ (исходно, через 10 дней, 30, 60, 90 дней после окончания введения препарата).

Ретикулоцитарный криз зафиксирован через 10 дней у 8 больных, у 2 больных через 3 недели. Ретикулоцитоз сохранился у 6 больных в течение месяца, у 4 больных в течение 2 месяцев; нормализация уровня гемоглобина у 6 больных произошла в течение 1–2 месяцев, у 4 больных – значительное повышение. Положительная динамика красной крови сопровождалась регрессом симптомов анемии (слабость, головокружение, повышенная утомляемость). Одновременно с этим нормализовался уровень аланиновой и уменьшился в 1,5 раза уровень аспарагиновой аминотрансферазы, в 2,5 раза снизился уровень билирубина.

Таким образом, с использованием препарата Лаеннек удалось преодолеть резистентность анемии к

препаратам железа и витамину В12 у больных с поражением печени.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные продемонстрировали высокую эффективность Лаеннека в лечении стеатогепатита алкогольной и неалкогольной этиологии. Данные японских исследователей свидетельствуют, что препарат можно использовать и для лечения вирусных гепатитов (как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами). Использование препарата в остром периоде вирусного гепатита (В и С) значительно уменьшает риск хронизации процесса. Кроме того, наши данные убедительно свидетельствуют, что дополнительное назначение Лаеннека позволяет преодолеть устойчивость к противовирусной терапии и, что не менее важно, бороться с ее осложнениями (такими как высокая лихорадка, миастения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Лаеннек используется в Японии с 70-х гг. прошлого века для лечения хронического гепатита и цирроза печени, в том числе и вирусной этиологии, с хорошим эффектом, но продолжительность лечения составляет в среднем 6 мес. (по 2 мл 3 раза в неделю), т. е. при вирусных гепатитах длительность лечения должна быть больше

Особую проблему составляют резистентные формы анемий (железодефицитная, В12-дефицитная) у больных с хроническими гепатитами в стадии цирроза печени. И здесь Лаеннек тоже может помочь. Одно только перечисление нозологических форм и состояний, которые поддаются коррекции с помощью Лаеннека, свидетельствует, что на нашем фармацевтическом рынке имеется препарат, возможности которого далеко не исчерпаны. Надеемся, настоящее сообщение восполнит недостаток информации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Богомолов П.О. и др. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Руководство для практикующих врачей. М., 2009, с. 296. / Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Bogomolov P.O. et al. Rational drug therapy in hepatology. Guidance for practitioners, M., 2009, p. 296.
2. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М. и др. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. *Фарматека*, 2012, 2: 24–31. / Gubergritz N.B., Fomenko P.G., Lukashevich G.M. et al. Pharmacotherapeutic effects and clinical possibilities of the reference drug silimarin. *Farmateka*, 2012, 2: 24–31.
3. Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1970, 59: 1559–60.
4. Минущин О.Н. Гепатопротекторы, Москва, 2014: 21. / Minushkin O.N. Hepatoprotectors, Moscow, 2014: 21.
5. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. Москва, 2010. / Okovity S.V., Bezborodkina N.N., Uleychik S.G., Shulenin S.N. Hepatoprotectors. Moscow, 2010.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ КОНЕЧНОЙ СТАДИИ

Эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте Н, Aventis, Франция – Германия) при алкоголь-ассоциированном циррозе печени улучшают субъективное состояние пациентов, снижают проявления астенического и диспепсического синдромов, выраженность желтухи, положительно влияют на биохимические индикаторы цитолиза и холестаза. Проведенное клиническое исследование показало эффективность использования эссенциальных фосфолипидов как гепатопротектора при заболеваниях печени алкогольной этиологии.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, EPL, алкогольная болезнь печени, алкоголь-ассоциированный цирроз печени.

M. A. BUTOV, MD, Prof., A. S. VASILEVSKAYA, PhD in medicine

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

POSSIBILITIES OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE OF TERMINAL STAGE

Essential phospholipids (Essentiale Forte N, Aventis, France-Germany) in alcohol-associated hepatic cirrhosis improve the subjective state of patients, reduce manifestations of asthenic and dyspeptic syndromes, intensity of jaundice, have a positive effect on biochemical indicators of cytolysis and cholestasis. The conducted clinical study showed effectiveness of use of essential phospholipids as hepatoprotective agents for hepatic diseases of alcoholic etiology.

Keywords: Essential phospholipids, EPL, alcoholic liver disease, alcohol-associated hepatic cirrhosis.

Заболевания печени являются важной клинико-эпидемиологической и социально-экономической проблемой, занимая значительное место среди болезней органов пищеварения. В последние десятилетия практическое здравоохранение многих стран отмечает рост заболеваемости хроническими гепатитами и циррозами печени (ЦП), преимущественно среди лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Причины, приводящие к повреждению печени, вариативны и зависят непосредственно от эпидемиологической ситуации по HBV и HCV инфекции, ожирения, уровня злоупотребления алкоголем и поступления потенциальных гепатотоксинов в организм.

Современную медицинскую проблему представляет возрастающая алкоголизация населения большинства стран [3, 4]. Согласно данным авторов, хроническая интоксикация алкоголем является самой частой причиной развития заболеваний печени, и число таких больных превышает количество пациентов с вирусными поражениями [5, 6]. По последним данным Всемирной организации здравоохранения, потребление чистого этанола в России в период с 2008 по 2010 г. составляло 15,1 л на душу населения в год [7]. Высокий уровень среднеловшего потребления алкоголя сочетается с традициями, положительной алкогольной установкой, «северным» типом употребления (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя. Алкогольное поражение печени у большинства пациентов наблюдается даже при отсутствии алкогольной зависимости и может проявляться любой стадией болезни печени

вплоть до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы. Данное состояние, согласно терминологии ВОЗ, определяется как «пристрастие к алкоголю» или «вредоносное потребление алкоголя» [8].

Среди лиц, злоупотребляющих алкогольными напитками, частота выявления алкогольного гепатита не превышает 20–35%, у 10–15% развивается алкогольный ЦП [9]. К факторам риска развития алкогольного поражения печени относят ежедневное употребление этанола в дозах, превышающих 20 г для женщин и 40–60 г для мужчин, на протяжении 10 лет и более [10].

Патологические процессы в печени приводят к выраженным нарушениям метаболизма, детоксикационной функции и снижению иммунного ответа. Для профилактики и лечения подобных нарушений используется группа препаратов-гепатопротекторов. Гепатопротекторы – разнородная условно выделенная группа лекарственных препаратов, обладающих защитной функцией от повреждающего экзо- и эндогенного воздействия, а также ускоряющих регенеративные процессы в печени. В состав данной группы входят химические соединения, имеющие разнонаправленные механизмы влияния на метаболизм организма. К гепатопротекторам с наиболее хорошо изученным и патогенетически обоснованным механизмом действия относят эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [11, 12].

Известно, что внешние токсические факторы, такие как этанол, медикаменты и многие другие, повреждают цитоплазматические и митохондриальные мембраны клеток печени, приводя к их гибели. Мембраны гепато-

цитов состоят на 80% из фосфолипидов. ЭФЛ встраиваются в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов и восстанавливают их барьерную функцию [11, 12]. Также ЭФЛ способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что в итоге увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование [16]. Основываясь на экспериментальных исследованиях, можно выделить следующие эффекты ЭФЛ [13]:

1. Мембранопротективный – восстановление целостности и структуры мембраны гепатоцита.
2. Антифибротический – замедление формирования соединительной ткани в печени за счет подавления активности коллагеназы и трансформации звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие.
3. Противовоспалительный – снижение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β). ЭФЛ нормализуют функционирование липидзависимых ферментных транспортных систем гепатоцитов, обеспечивают нормальные процессы окислительного фосфорилирования, регулируют метаболизм липидов и белков.
4. Антиоксидантный – предотвращают окисление жира в печени – уменьшение окислительного стресса.
5. Улучшают реологические свойства желчи – восстанавливают ее коллоидное состояние.

Вышеперечисленные механизмы обуславливают комплексное гепатопротективное действие. Проведено около 200 клинических исследований эффективности и безопасности ЭФЛ, включая 18 двойных слепых, в которых приняли участие в общей сложности 11 206 пациентов.

Внешние токсические факторы, такие как этанол, медикаменты и многие другие, повреждают цитоплазматические и митохондриальные мембраны клеток печени, приводя к их гибели. Мембраны гепатоцитов состоят на 80% из фосфолипидов. ЭФЛ встраиваются в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов и восстанавливают их барьерную функцию

Убедительно доказано гепатозащитное действие ЭФЛ на результатах 100 экспериментальных работ у 7 видов животных на различных моделях поражения, таких как хроническая алкогольная интоксикация, лекарственные и химические поражения [14]. Наиболее значимое исследование эффективности ЭФЛ изучалось на экспериментальной модели – обезьянах-бабуинах. В результате 20-летнего исследования доказано положительное влияние ЭФЛ, приводящих как к замедлению, так и к полному прекращению прогрессирования алкогольных поражений печени на ранней стадии и даже регрессу тяжелых поражений.

Эссенциале® форте Н

Содержит фосфолипиды EPL в высокой концентрации (76%) и оказывает тройной эффект:

- антифибротический
- антиоксидантный
- мембраностабилизирующий^{1,2,3}

Более 240 исследований на фосфолипидах EPL³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭСSENЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н

Регистрационный номер и дата. П N011496/01 от 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-сп-фосфатидилхолина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) – 300 мг. Фармакотерапевтическая группа. Гепатопротекторное средство. Код АТХ. A05C. Показания к применению. Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия 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 неограничена. Побочные действия. Желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Эссенциале® форте Н назначается в составе комплексной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н (P 011496/01 – 22.09.11). 2. Kuntz E., Kuntz H. D. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. Springer Science & Business Media, 2006. 3. Gundermann K.-J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacological Reports. 2011. Vol. 63. P. 643–659.

Если симптомы сохраняются после нескольких дней терапии, проконсультируйтесь со специалистом.

АО «Санофи Россия». 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru, www.essentiale.ru, RU.PCH.15.10.62

SANOFI

Реглама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Нами определена клиническая эффективность ЭФЛ (Эссенциале форте Н, Aventis, Франция – Германия) при лечении больных с алкогольной болезнью печени конечной стадии (алкоголь-ассоциированным ЦП). Препарат Эссенциале форте Н имеет наибольшее содержание фосфатидилхолина в максимально рекомендованной суточной дозе при отсутствии дополнительных активных ингредиентов, способных оказывать побочное действие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании было включено 40 больных ЦП, средний возраст – 49,1±8,4 года (28 мужчин и 12 женщин).

Критерии включения: пациенты обоего пола от 18 до 65 лет, употребляющие опасные дозы этанола (для мужчин >40 г/сут и >20 г/сут для женщин), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании было включено 40 больных ЦП, средний возраст – 49,1±8,4 года (28 мужчин и 12 женщин). Критерии включения: пациенты обоего пола от 18 до 65 лет, употребляющие опасные дозы этанола (для мужчин >40 г/сут и >20 г/сут для женщин), давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 65 лет; наличие ЦП другой этиологии; тяжелая сопутствующая патология; отказ от участия в исследовании.

Диагноз устанавливался на основании комплексных общепринятых клиничко-лабораторных и инструментальных данных. Оценивались клинические, биохимические параметры крови: активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего билирубина и его фракций, протромбиновый индекс (ПТИ), а также гастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости. Для подтверждения алкоголь-ассоциированного ЦП учитывались следующие данные: ежедневное употребление в опасных дозах для мужчин и для женщин, длительность алкоголизации, возраст начала злоупотребления. Учитывались типичные внешние признаки: гинекомастия, увеличение околоушных желез, венозное полнокровие конъюнктивы глаз, гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров, контрактура Дюпюитрена. Алкогольный генез подтверждался положительными ответами на опросники «Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener» (CAGE), «Анкету постинтоксикационных алкогольных состояний» (ПАС), «Alcohol Use Disorders Identification Test» (AUDIT) [15].

Все больные получали препарат по 600 мг (2 капсулы) 3 р/сут. Общая продолжительность лечения составила 21 день. Эффективность терапии оценивали с учетом субъек-

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у больных с алкогольной болезнью печени на фоне лечения ЭФЛ

Показатель	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Диспепсический синдром	40 (100)	6 (15)
Астенический синдром	40 (100)	7 (17,5)
Желтушность кожи и склер	19 (47,5)	7 (17,5)

тивного самочувствия пациентов и динамики биохимических показателей крови. Клинические симптомы и лабораторные данные определяли на 1-й и 21-й дни лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При первичном обследовании диспепсический и астенический синдромы отмечались у 100% пациентов, желтуха – у 19 (47,5%) больных. Согласно данным *таблицы 1*, на фоне консервативной терапии отмечалась четкая положительная динамика всех синдромов. На 21 сут лечения астенический синдром и желтуха оставались лишь у 17,5% больных. Отмечена значительная регрессия жалоб диспепсического характера, которые оставались только у 15% пациентов, получавших терапию ЭФЛ.

При лабораторном обследовании больных ЦП до лечения выявлено повышение уровня биохимических показателей и снижение ПТИ (*табл. 2*). На фоне терапии ЭФЛ к 21-му дню лабораторные показатели синдромов цитолиза и холестаза снизились достоверно, кроме статистически незначимого повышения ПТИ на 10,7% ($p = 0,56$). У обследуемых пациентов на фоне терапии активность АсАТ снизилась до $42,9 \pm 5,1$ Е/л (на 46,5%) ($p = 0,001$), АлАТ – до $39,2 \pm 5,9$ Е/л (36,2%) ($p = 0,004$), γ-ГТП – до $100 \pm 18,45$ Е/л (на 54,7%) ($p = 0,04$), уровень билирубина – до $22,2$ (13,3; 53,0) мкмоль/л (на 66,7%) ($p = 0,01$), активность ЩФ к концу курса лечения не превышала нормальных показателей, статистически значимое снижение составило 52,1% ($p = 0,01$).

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у больных с алкогольной болезнью на фоне лечения ЭФЛ

Показатели (норма)	1-й день	21-й день	p
АсАТ (до 40 Е/л)	$80,3 \pm 9,1$	$42,9 \pm 5,1$	0,001
АлАТ (до 30 Е/л)	$61,5 \pm 7,4$	$39,2 \pm 5,9$	0,004
Билирубин (8,5–20,5 мкмоль/л)	66,7 (40; 100)	22,2 (13,3; 53,0)	0,01
ЩФ (до 258 Е/л)	278 (194; 350)	133,0 (100; 207)	0,01
ПТИ (80–100%)	65 ± 10	72 ± 11	0,56
γ-ГТП (5–50 Е/л)	$220,8 \pm 35,6$	$100 \pm 18,45$	0,04

Анализируя проведенное исследование клинической эффективности ЭФЛ (данный препарат в стационаре назначался больным с длительным алкогольным анамнезом, употреблявшим разные по качеству и количеству спиртные напитки), мы сочли целесообразным обратиться к эксперименту на животных. В эксперименте мы проводили одинаковую алкогольную нагрузку всем животным и оценивали эффект ЭФЛ.

Проведенная клиническая оценка эффективности 21-дневного применения ЭФЛ у больных с алкогольной болезнью печени выявила улучшение субъективного состояния, уменьшение проявлений выраженности желтухи, диспепсического и астенического синдромов, положительную динамику биохимических индикаторов цитолиза и холестаза

Эксперимент проводился на 18 аутбредных белых крысах-самцах линии Wistar, которые составили 3 исследуемые группы по 6 животных (группа контроля, крысы, получавшие этанол, и животные, получавшие этанол и ЭФЛ). У животных, которым вводили одновременно эта-

нол и ЭФЛ, отмечено достоверное снижение активности АсАТ в 1,5 раза и АлАТ в 1,2 раза по сравнению группой, получавшей только алкоголь. Морфологическая картина печени крыс, получавших только алкоголь, характеризовалась признаками воспаления, жировой и баллонной дистрофии, очагами некроза. У крыс, получавших этанол и ЭФЛ, поражения печени были намного менее выраженными, отсутствовали очаги некроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная клиническая оценка эффективности 21-дневного применения ЭФЛ (Эссенциале форте Н, Aventis, Франция – Германия) у больных с алкогольной болезнью печени выявила улучшение субъективного состояния, уменьшение проявлений выраженности желтухи, диспепсического и астенического синдромов, положительную динамику биохимических индикаторов цитолиза и холестаза. В эксперименте на животных эффект ЭФЛ был также положительным.

Таким образом, препарат ЭФЛ можно использовать как гепатопротектор при этаноловой интоксикации и как эффективный лекарственный препарат при лечении больных с уже развившимся алкоголь-ассоциированным ЦП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 22(3): 38-48. / Galimova S.F. Drug-induced hepatic lesions (Part 1). *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2012, 22(3): 38-48.
2. Ливзан М.А., Лялюкова В.А. Алкогольная болезнь печени: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2014, 13: 49-53. / Livzan M.A., Lyulyakova V.A. Alcoholic liver disease: modern aspects of diagnostics and therapy. *Meditsinsky Sovet*, 2014, 13: 49-53.
3. Немцов А.В., Андриенко Ю.В. Самоотчеты населения России о потреблении алкоголя. *Наркология*, 2007, 5: 58-61. / Nemtsov A.V., Andrienko Y.V. Self-reports of Russia about alcohol consumption. *Narkologia*, 2007, 5: 58-61.
4. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 2012, 5: 399-420.
5. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюсин С.В. Этиологический профиль циррозов печени с благоприятным и неблагоприятным исходами по данным 15-летнего наблюдения (1996–2010 гг.) в многопрофильном госпитале. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 21(1): 152. / Bobrov A.N., Belyakin S.A., Plyusnin S.V. Etiological profile of hepatic cirrhosis with favourable and unfavourable outcomes by data of the 15-year long observation (1996 – 2010) in the multi-profile hospital. *Rossiysky Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2011, 21(1): 152.
6. Jampana S.C., Khan R. Pathogenesis of alcoholic hepatitis: Role of inflammatory signaling and oxidative stress. *World J Hepatology*, 2011, 3 (5): 114-117.
7. Global Health Observatory Data Repository URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-RUS>.
8. Рум Р. Влияние потребления алкоголя на заболеваемость. *Наркология*, 2006, 4: 13-16. / Rum R. Effect of alcohol consumption on incidence rate. *Narkologia*, 2006, 4: 13-16.
9. Boyer J.L. Liver cirrhosis and its development. *Falk symposium*, 2011, 115: 244-257.
10. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. *Архив внутренней медицины*, 2012, 6(8): 50-55. / Eremina E.Y. Alcoholic liver disease. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2012, 6(8): 50-55.
11. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Медицинский совет*, 2016, 4: 116-122. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: possibilities of essential phospholipids. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 4: 116-122.
12. Sas E., Grinevich V., Kravchuk O. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatology*, 2011, 54: 207.
13. Lieber C.S. Phosphatidylethanolamine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*, 1994, 106: 152-159.
14. Gundermann K.J. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Reports Pr.*, 2011, 63(3): 643–659.
15. Востриков В.В. Методы диагностики алкогольной зависимости. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2008, 6(4): 26-52. / Vostrikov V.V. Methods of alcoholic dependence diagnostics. *Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarnoy Terapii*, 2008, 6 (4): 26-52.
16. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105-117.

В.М. МАХОВ¹, д.м.н., профессор, Т.В. ВОЛОДИНА², к.б.н., А.С. ПАНФЕРОВ¹, к.м.н., Т.В. ТУРКО¹, к.м.н.¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова² Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

ПОЛИНОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ (УДХК)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

В статье даны сведения о сфере применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Наиболее доказательные позитивные эффекты терапии при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и при желчнокаменной болезни (ЖКБ). Обсуждена вероятность использования УДХК как средства профилактики ЖКБ при билиарном сладже (БС) и в группе риска – у лиц пожилого и старческого возраста. Представлены данные собственного исследования результатов применения УДХК у 32 больных с дисформией желчного пузыря (ДЖП) и БС. Прием препарата УДХК Гринтерол продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: УДХК, Гринтерол, первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, дисформия желчного пузыря.

V.M. MAKHOV¹, MD, Prof., T.V. VOLODINA², PhD in biology, A.S. PANFEROV¹, PhD in medicine T.V. TURKO¹, PhD in medicine¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov² All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR)

POLYNOLOGICAL EFFECTS OF URSODEOXYCHOLIC ACID (UDCA). PRACTICE OF USING.

The article tells about the indications for use of ursodeoxycholic acid (UDCA). The most significant positive effects were demonstrated in primary biliary cirrhosis (PBC) and cholelithiasis (CL). The possibility of using UDCA for CL prophylaxis during biliary sludge (BS) and in risk groups - people of elderly and senile age - is discussed. The article presents the results of the authors' study of UDCA administration in 32 patients with gallbladder deformity (GD) and BS. Grinterol (UDCA) demonstrated high clinical efficacy, safety and no side effects.

Keywords: UDCA, Grinterol, primary biliary cirrhosis, cholelithiasis, biliary sludge, gallbladder deformity.

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) является активно используемым средством. С семидесятых годов XX в., когда началось ее применение для лизиса камней при желчнокаменной болезни, прослеживается явная тенденция к расширению показаний ее применения. УДХК – третичная холевая кислота, ее содержание в общем объеме желчных кислот (ЖК) составляет 1–3%.

Соли желчных кислот в пузырной желчи составляют 12%. Из общего количества желчных кислот 97–99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения: эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов, всасывании и ресинтезе триглицеридов, участии в гидролизе и всасывании белков и углеводов в ассимиляции жирорастворимых витаминов, холестерина, солей кальция. Важнейшей функцией ЖК является создание условий стабильности холестерина и бактерицидный эффект.

При вирусных, аутоиммунных, токсических воздействиях происходит изменение адекватности реакции гепатоцитов, холангиоцитов на ЖК, возникает ситуация, при которой гидрофобные ЖК индуцируют апоптоз клеток печени. Патологический эффект гидрофобные ЖК оказывают и воздействуя на слизистую пищевода, вызы-

вая билиарный рефлюкс-эзофагит, и на слизистую желудка, приводя к рефлюкс-гастриту (гастриту С). При постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС), дисфункции внепеченочных желчевыводящих путей несинхронизированное с пищей поступление ЖК в тонкую кишку вызывает холагенную диарею. Гидрофобными ЖК являются хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая.

УДХК обладает в отличие от других ЖК максимальными гидрофильными свойствами и минимальными липофильными свойствами.

Это качество позволяет быть конкурентом гидрофобных (токсичных) ЖК. При всасывании в тонкой кишке в процессе энтерогепатической циркуляции, а также встраиваясь в клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и энтероцитов, УДХК предотвращает токсический эффект липофильных ЖК.

Рассматривается, помимо цитопротективного эффекта, антиоксидантное и антифибротическое действие УДХК.

Единственный способ снизить токсическое воздействие гидрофобных ЖК – изменить качественный состав циркулирующих ЖК. К такому результату приводит прием УДХК. Так, ежедневное употребление УДХК в суммарной дозе 10–15 мг/кг массы тела повышает ее концентрацию с 1–3 до 40–50%, а содержание ХДХК снижает с 45 до 15%.

УДХК – единственное лекарственное средство с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза.

Способность УДХК снижать литогенность желчи, индуцировать холерез, улучшать реологические свойства, стимулировать пассаж желчи по желчевыводящим путям широко используют в гастроэнтерологической практике.

Частота растворения камней составляет 30–60%. Этот показатель во многом зависит от соблюдения критериев успешности литолиза.

К условиям успешной терапии ЖКБ относят [1]: проходимость внепеченочных желчных путей, сохранность сократительной функции желчного пузыря (ЖП), нормальная концентрационная способность ЖП, холестериновые камни диаметром менее 8 мм, единичные камни, если множественные, то их объем менее 50% ЖП.

Следовательно, из четырех стадий ЖКБ: первой – предкаменной, с возможным формированием билиарного сладжа, второй стадии – формированием желчных камней и третьей стадии – хронического рецидивирующего калькулезного холецистита, а иногда стадией осложнений, урсоллизису подлежат больные только 1-й стадии и некоторые больные 2-й стадии.

В то же время частота рецидивов камнеобразования после успешного растворения довольно высока. У 30–50% пациентов рецидив отмечается в течение 5 лет, при дальнейшем наблюдении частота рецидивов продолжает расти [2].

Помимо возможности растворения небольших холестериновых камней на фоне длительной терапии препаратами УДХК, обсуждается возможность первичной профилактики камнеобразования в желчном пузыре при попытке резкого снижения массы тела под действием диет или хирургических вмешательств. Так, у пациентов, принимавших УДХК, частоту появления камней в желчном пузыре на фоне снижения массы тела удается уменьшить с 23 до 5% [3]. В небольшом исследовании японских авторов сравнивалась частота рецидивов холедохолитиаза после удаления камней из общего желчного протока: в группе пациентов, получавших УДХК, рецидив холедохолитиаза отмечался в 6,6% случаев, а у пациентов, не получавших лечения – в 18,6%. Хотя эти различия не были статистически достоверны, отсутствие приема УДХК в многофакторном анализе оказалось независимым предиктором рецидива холедохолитиаза [4].

При ЖКБ назначение УДХК не ограничивается литолитическим эффектом. Вне зависимости от результата попытки растворения камней использование УДХК имеет позитивное влияние на дальнейшее течение болезни: реже возникают боли, уменьшается количество последующих холецистэктомий. Все это связывают с противовоспалительным, антиапоптозным эффектом УДХК [5].

Отмечено, что эффективный лизис желчных камней возможен при суточной дозе 10 мг/кг массы тела, а увеличение дозы не оптимизирует результат [5]. Пациент и врач должны быть готовы к рецидиву камнеобразования и проведению повторных курсов.

Оптимально применение УДХК при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Ведущим клиническим проявлением у большинства пациентов ПБЦ является холестатический синдром. Многочисленные исследования демонстрируют положительное влияние препаратов УДХК на больных с ПБЦ: под их влиянием улучшаются биохимические показатели (снижается уровень билирубина, ЩФ, трансаминаз), уменьшается уровень IgG, продемонстрировано также положительное влияние терапии препаратами УДХК на такие клинические проявления ПБЦ, как желтуха и асцит. При этом влияния на кожный зуд эти препараты не оказывают. Кроме того, продемонстрировано положительное влияние длительной терапии препаратами УДХК на морфологические изменения в печени. По данным, полученным из одних источников, применение УДХК при ПБЦ приводит к снижению смертности больных [8]. По данным из других источников, у пациентов с ПБЦ не отмечено влияния терапии УДХК на выживаемость и необходимость в трансплантации печени [13–15]. Возможно, это связано с тем, что часть исследований имела небольшой (менее 2 лет) срок наблюдения, а эффект улучшения выживаемости начинает проявляться при более длительном приеме препарата. В таком случае прием препаратов УДХК пациентам с ПБЦ должен быть рекомендован как можно раньше.

Способность УДХК снижать литогенность желчи, индуцировать холерез, улучшать реологические свойства, стимулировать пассаж желчи по желчевыводящим путям широко используют в гастроэнтерологической практике

Терапия УДХК рекомендована при ПБЦ РГА как обязательное лечебное средство [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013, пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны получать терапию УДХК из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1) длительно (II-2/B1).

Согласно рекомендациям американской ассоциации по изучению болезней печени прием препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг/день показан всем пациентам с ПБЦ с измененным уровнем печеночных ферментов независимо от гистологической стадии заболевания (IA) [16].

Заболевание, при лечении которого также активно применяют УДХК, – первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, проявляющееся воспалением, фиброзом и облитерацией, внутри- и внепеченочных желчных протоков с последующим развитием цирроза печени.

Поскольку ведущим проявлением ПСХ является холестатический синдром, в лечении данного заболевания используют препараты УДХК. Как правило, их прием сопровождается улучшением лабораторных показателей, уменьшением выраженности клинических и лабораторных проявлений холестатического синдрома, при этом

метаанализ исследований применения препаратов УДХК у пациентов с ПСХ не продемонстрировал влияния этой терапии на выживаемость и потребность в трансплантации печени [17].

В клинических рекомендациях по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013 констатируется, что прием УДХК (15-20 мг/кг/день) улучшает печеночные пробы и суррогатные маркеры (I/B1), но не обладает доказанным влиянием на выживаемость больных ПСХ (III/C2).

Применение высоких (более 25 мг/кг/сут) доз УДХК у пациентов с ПСХ неоправданно, поскольку сообщается о большом количестве побочных эффектов при их использовании [18]. До 70% пациентов с ПСХ страдают воспалительными заболеваниями кишечника, чаще всего – язвенным колитом. У этих пациентов значительно повышен риск развития колоректального рака. На основании метаанализов исследований препаратов УДХК у этих больных высказываются предположения о возможной защитной роли малых доз УДХК в развитии колоректального рака [19]. Однако имеющиеся данные пока недостаточны для рекомендации широкого использования препаратов УДХК с целью профилактики колоректального рака у пациентов с ПСХ и воспалительными заболеваниями кишечника.

При ПСХ отмечено сложение позитивных эффектов УДХК на холангиоциты и на состояние кишечника. Отдельно обращено внимание на негативные последствия применения высоких доз препарата (3 из 50). Возможно, это обусловлено трансформацией УДХК в кишечнике в высокотоксичную литохолевую кислоту.

Отмечен позитивный эффект УДХК при внутрипеченочном холестазе беременных – относительно доброкачественном заболевании, которое развивается в III триместре беременности. Клиническая картина проявляется кожным зудом, желтухой и лабораторными признаками холестаза, которые самостоятельно разрешаются через несколько дней после родов и часто рецидивируют при последующих беременностях. По данным метаанализа 11 РКИ по применению УДХК для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, у 73% женщин отмечено уменьшение зуда, а у 82% – улучшение печеночных проб на фоне терапии УДХК [20].

Клинические рекомендации по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013 для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных разрешают использовать УДХК во втором и третьем триместрах (I/B1).

Неоднозначно мнение об эффекте УДХК при гепатитах. Отмечено, что у пациентов с острыми вирусными гепатитами В и С применение препаратов УДХК сопровождается значительным снижением уровня трансаминаз, но не ведет к элиминации вируса [10]. Данных о влиянии препаратов УДХК на течение хронических вирусных гепатитов, включая риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также смертность, недостаточно [11].

В метаанализе исследований, где проводилось сравнение эффективности УДХК и S-аденозил-L-метионина, первая показала большую эффективность в смысле улучшения лабораторных показателей при лечении пациентов с холе-

стазом и вирусными гепатитами [21]. Возможно, что препараты УДХК эффективны не только в отношении проявлений холестатического синдрома, но также могут уменьшать проявления астенического синдрома, в первую очередь слабости и утомляемости, весьма характерных для пациентов с заболеваниями печени. В одном РКИ прием препаратов УДХК в течение двух месяцев сопровождался достоверным уменьшением выраженности этих симптомов (оцениваемых по специально разработанным шкалам) по сравнению с группой плацебо. Частота побочных эффектов в группах была сопоставима [22].

Назначение УДХК нормализует в желчи соотношение ХС/ЖК, улучшает реологические свойства желчи, способствует оптимизации эвакуации желчи и нормализации бактериального пейзажа в кишечнике

Учитывая наличие у УДХК притововоспалительного и антиоксидантного эффектов ее применение при НАСГ вполне оправданно. Исследования продемонстрировали положительное влияние УДХК на биохимические показатели у больных НАСГ, достоверное снижение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ, а также уменьшение выраженности стеатоза и фиброза печени. При этом комбинации УДХК с другими препаратами, используемыми в терапии НАСГ, были более эффективны, чем монотерапия препаратами УДХК. Имеющихся результатов пока недостаточно, чтобы судить о влиянии терапии УДХК на выживаемость больных с НАЖБП [12].

Определенную роль в патогенезе гатроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета могут играть гидрофобные желчные кислоты, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками пищевода, усиливая апоптоз, а также способствуя экспрессии генов, связанных с развитием метаплазии эпителия. В связи с потенциальной возможностью изменения состава желчных кислот в желудочном соке на фоне приема препаратов УДХК, обсуждается возможность их применения для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета [23].

Продemonстрировано, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг в течение полугода приводит к увеличению доли УДХК среди желчных кислот желудочного сока до 98%, однако это не сопровождается достоверными изменениями показателей оксидативного повреждения ДНК, пролиферации и апоптоза эпителия пищевода [24].

Ряд факторов позволяет считать, что лица пожилого и старческого возраста являются пациентами, которым целесообразно рекомендовать прием УДХК.

С увеличением возраста увеличивается встречаемость конкрементов в желчном пузыре, достигая 30% популяции семидесятилетних и более старших. Известно, что в таком возрасте хирургическое пособие, особенно в urgentных ситуациях, сопряжено с высоким риском. Следовательно, у этих лиц предупреждение литогенеза – весьма актуальная задача. При этом на некоторые звенья

развития ЖКБ у пожилых можно позитивно влиять, назначая УДХК, основываясь на ее эффектах.

Риски образования желчных камней у пожилых включают повышение уровня холестерина (ХС) в крови и возрастное снижение секреции ХС в желчь. В сочетании со снижением синтеза желчных кислот это комплексно приводит к интенсивной литогенности. Способность УДХК ингибировать всасывание ХС в кишечнике, снижать секрецию ХС в желчь – весомый довод использовать ее для профилактики ЖКБ.

Пожилые и старые люди нередко используют редуцированные диеты с резким ограничением жиров и белков, придерживаясь рекомендованных врачом или надуманных «пищевых барьеров». С возрастом увеличивается количество лиц с абдоминальной формой ожирения. Все это приводит к снижению сократительной функции ЖП – важнейшему фактору литогенеза. Инволюционное снижение кислотопродукции, запоры, избыточный бактериальный рост в кишечнике – возможные факторы нуклеации желчи и литогенеза.

Назначение УДХК нормализует в желчи соотношение ХС/ЖК, улучшает реологические свойства желчи, способствует оптимизации эвакуации желчи и нормализации бактериального пейзажа в кишечнике.

Ряд авторов считает, что УДХК обладает доказанным позитивным воздействием на реологию желчи, что позволяет рекомендовать ее применение при различных видах функциональных расстройств билиарного тракта [25–27],

включая ПХЭС [28]. Профилактическое применение УДХК – достойная альтернатива холецистэктомии.

Билиарный сладж (БС) в практику терапевтов и гастроэнтерологов вошел по мере внедрения и совершенствования метода трансабдоминального ультразвукового исследования (ТУЗИ). Возможности ультразвуковой диагностики (УЗД) мигрирующих камней и БС напрямую зависят от разрешающей способности аппаратуры и соблюдения необходимых условий исследования.

Клиническое значение БС заключается не только в том, что он является субстратом камнеобразования, его рассматривают как предкаменную стадию ЖКБ. БС может быть причиной болей, желчной диспепсии и даже некоторых осложнений.

ТУЗИ примерно в 70% выявляет вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц, определяемых точечными единичными или множественными гиперэхогенными частицами без акустической тени (в отличие от одномонометровых конкрементов). Частицы смещаются при изменении положения тела больного. ТУЗИ обладает чувствительностью при диагностике БС 55–65% и специфичностью 90% [29].

Высказано мнение, что врачи – специалисты по ультразвуковой диагностике недооценивают значимость выявления БС, что является одной из причин отсутствия назначения УДХК, что и ведет к образованию желчных камней.

Судьба выявленного БС весьма разнообразна. БС у 5–15% больных трансформируется в желчные камни, что и



Grindex
Здоровье. Традиции. Качество.

ГРИНТЕРОЛ®
урсодезоксихолевая кислота

**ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПЕЧЕНИ?
ВЫХОД ЕСТЬ!**

Базовая терапия холестаза,
сервисная гепатопротекция
и литолиз



Рег. номер ЛП-002649 от 08.10.2014 Реклама
www.cholestazu.net

позволяет определить его стадией ЖКБ. БС может длительно персистировать. Отмечено, что БС самостоятельно исчезает у 50% носителей. Это обстоятельство, видимо, и определяет неактивное, «прохладное» отношение к БС врачей и больных.

Развитие осложнений при БС происходит в 10–15%. С ним связывают развитие т.н. криптогенного острого и хронического панкреатита. Считают, что прохождение микролитов сладжа может сопровождаться повреждениями слизистой дистального отдела ВЖП, спазмом сфинктера Одди с развитием желчной колики и повышением давления в панкреатической дуктальной системе. Папиллит и стенозирование отверстия большого дуоденального сосочка также могут быть обусловлены БС.

Таким образом, около 30–50% лиц с диагностированным БС находится в «зоне риска». Выделение трех вариантов БС – взвеси гиперэхогенных частиц, эхонеоднородной желчи со сгустками и замазкообразной желчи позволяет прогнозировать динамику БС и тактику терапии. Наименее благоприятным является сладж в виде замазкообразной желчи.

О влиянии БС на функциональное состояние желчевыводящей системы и клиническую симптоматику говорят данные по выявляемости БС. Так, в общей популяции БС наблюдают в 1,7–4%, а среди обследованных по поводу жалоб, характерных для билиарной диспепсии, БС обнаруживают у 24–55% обследованных.

Единого положения по тактике ведения в отношении БС нет. Часто после констатации БС терапевтические действия не проводятся [29]. Так, предлагают начинать терапию, если БС персистирует 3 мес. По нашему мнению, ждать саморазрешения нецелесообразно, и подход должен быть идентичен терапии при лизисе желчных камней. Убедившись в проходимости внепеченочных желчевыводящих протоков и сохранной сократительной способности ЖП, следует начать терапию УДХК по 10–15 мг/кг на ночь с ежемесячным контролем.

Эффективность терапии УДХК составляет за 3 мес. 75–85%. Отмечена целесообразность назначения миотропных спазмолитиков для снятия гипертонуса сфинктера Одди. Рецидивы БС купируют по такой же схеме. Важной является рекомендация по включению в завтрак пищевых холецистокинетиков.

Эффективность терапии УДХК при БС обусловлена тем, что она является единственным средством, обладающим доказанным воздействием на основные звенья образования холестериновых микролитов. Уменьшение литогенности желчи, улучшение ее реологических свойств в сочетании с оптимизацией кинетики ЖП – условие успеха терапии БС. УДХК снижает количество рецидивов панкреатита у больных с БС [6]. При ПХЭС прием УДХК сопровождался уменьшением приступов болей по билиарному типу [7].

Нами было проведено изучение эффективности и безопасности курсового лечения препаратом УДХК Гринтерол (производитель АО «Гриндекс») у пациентов с дисформией желчного пузыря (ДЖП) и БС.

В открытое несравнительное исследование было включено 20 женщин и 12 мужчин. Возрастной диапазон

был от 16 до 62 лет, средний возраст $35,4 \pm 9,3$ года. Дисформия ЖП в виде перегиба в шейке выявлена у 21 пациента, перегиб в теле пузыря найден у 9 больных, значительно удлинённый ЖП диагностирован у 2 пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Характер дисформии ЖП

Характер дисформии ЖП	Количество пациентов (n = 32)	%
Перегиб в шейке ЖП	21	66%
Перегиб в теле ЖП	9	28%
Удлинённый ЖП	2	6%

Вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц определен у 28 больных, вариант эхонегативной желчи со сгустками – у 4. Последний вариант был у 3 больных с перегибом в теле и у 1 с удлинённым ЖП.

Жалобы на умеренные боли в правом подреберье и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии предъявляли 17 человек. Горечь во рту испытывали 12 пациентов. 17 больных жаловались на легкое возникновение вздутия живота и эпизоды алиментарно обусловленного урежения стула. При ЭГДС у 12 больных диагностирована ГЭРБ, 15 пациентам поставлен диагноз жировой болезни печени, из них у 4 была повышена активность АЛТ (не более 2,5 нормы), из них у 2 была повышена γ -ГТП (не более 2 норм).

Все больные получали препарат УДХК Гринтерол 10–15 мг/кг, в один прием в капсулах по 250 мг (2–3 капсулы в день в зависимости от массы тела) на ночь. Средний курс лечения составил 1,5 мес. Боли и дискомфорт в правом подреберье исчезли у 14 из 17, горечь во рту у 9 из 12, у 15 из 17 нормализовался стул. В течение 1,5 месяцев приема препарата Гринтерол побочных эффектов не наблюдали. УЗИ определило исчезновение БС у 20 больных из 32 (табл. 2).

Таблица 2. Динамика жалоб/симптомов

Жалоба/симптом	До лечения (n = 32)		После лечения (n = 32)	
	n	%	n	%
Боль и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии	17	53%	3	9%
Горечь во рту	12	37,5%	3	9%
Запоры	17	53%	2	6%
БС	32	100%	12	37,5%

Прием Гринтерола привел к нормализации уровня γ -ГТП в крови, не произошло повышения трансаминаз. Таким образом, 1,5-месячный курс приема Гринтерола привел к улучшению клинической картины, обусловлен-

ной дисформией ЖП и БС, и сопровождался лизисом последнего у 62,5% пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Гринтерол у 32 больных с ДЖП и БС в течение 1,5 мес. в дозе 10–15 мг/кг массы тела привело к исчезновению болей в правом подреберье у 82% пациентов, к отсутствию желчной диспепсии у 75% и нормализации стула у 88%, разрешению БС у 62,5% пациентов.
 2. В процессе терапии препаратом Гринтерол не отмечено возникновения каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с его приемом.
 3. Препарат УДХК Гринтерол имеет доступную ценовую категорию в сравнении с аналогичными средствами.
- Полученные результаты применения препарата Гринтерол при ДЖП и БС показали его высокую эффективность (даже при длительности терапии 1,5 мес.) в

купировании синдрома абдоминальной боли, желудочной и желчной диспепсии, уменьшении клинических проявлений ГЭРБ.

Гринтерол является препаратом полного цикла производства – предприятие АО «Гриндекс» само производит субстанцию УДХК из экологически чистого, сертифицированного сырья, подвергает ее микронизации и использует для выпуска готовой формы (капсулы 250 мг). Препарат УДХК АО «Гриндекс» имеет европейский сертификат исследования биоэквивалентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтическая эффективность препарата Гринтерол, хорошая переносимость и выгодные ценовые характеристики позволяют рекомендовать его широкое применение при дисформии желчного пузыря, а также при дисформии желчного пузыря, сочетающейся с билиарным сладжем, ГЭРБ и НАЖБП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Минущин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике. *Медицинский совет*, 2010, 1-2: 12-16. / Minushkin O.N. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*, 2010; 1-2: 12-16.
2. Guarino MPL, Coccia S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.*, 2013 Aug 21, 19(31): 5029-5034.
3. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2014 Jul, 12(7): 1090-1100.
4. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2016 Feb, 23(2): 132-6.
5. Guarino MP, Coccia S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.*, 2013, 19(31): 5029-34.
6. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2004 Oct, 19(10): 1206-11.
7. Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc.*, 2008 Jul, 68(1): 69-74.
8. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.*, 2006 Jul, 101(7): 1529-38.
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, 2: 41-57. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2015, 2: 41-57.
10. Wijaya I. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Acute Viral Hepatitis: an Evidence-based Case Report. *Acta Med Indones.*, 2015 Oct, 47(4): 352-7.
11. Chen W, Liu JP, Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 4. Art. No.: CD003181.
12. Xiang Y, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.*, 2013 Sep 23, 13: 140.
13. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*, 1999 Sep 25, 354(9184): 1053-60.
14. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2002, (1): CD000551.
15. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol.*, 2007 Aug, 102(8): 1799-807.
16. Lindor KD, M Gershwin E, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308.
17. Othman MQ, Dunkelberg J, Roy PK. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J Gastroenterol.*, 2012 Sep, 13(3): 103-10.
18. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2009, 50: 808-14.
19. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.*, 2013 Jul, 19(8): 1631-8.
20. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2014 Jul, 36(7): 632-41.
21. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015 Mar 16, 10(3): e0122124.
22. Oh B, Choi WS, Park SB, Cho B, Yang YJ, Lee ES, Lee JH. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.*, 2016 Apr, 70(4): 302-11.
23. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2011 Jul, 34(2): 146-65.
24. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016 Feb 23, pii: canprevres.0276.2015.
25. Щербенков И.М. Возможности терапии дискинезии желчевыводящих путей. *Медицинский совет*, 2013, 3: 47-51. / Scherbenkov I.M. Possibilities of treatment of biliary dyskinesia. *Meditsinskiy Sovet*, 2013, 3: 47-51.
26. Немцов Л.М. Фармакотерапия функциональных расстройств билиарного тракта. *Вестник фармации*, 2014, 4(60): 86-100. / Nemtsov L.M. Pharmacotherapy of functional disorders of the biliary tract. *Vestnik Farmatsii*, 2014, 4(60): 86-100.
27. Иванова О.И., Елизаветина Г.А., Минущин О.Н., Ардатская М.Д. Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 37. / Ivanova O.I., Elizavetina G.A., Minushkin O.N., Ardatkaya M.D. Therapeutic approach in combined functional disorders of the intestine and the biliary system. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 37.
28. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. *Consilium medicum*, 2009, 2: 26-28. / Ilchenko A.A. Management approach for postcholecystectomy syndrome. *Consilium medicum*, 2009, 2: 26-28.
29. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. *Consilium medicum (Гастроэнтерология)*, 2012, 2: 14-18. / Ilchenko A.A. Biliary sludge: causes, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum (Gastroenterology)*, 2012, 2: 14-18.

Н.И. ГЕЙВАНДОВА, д.м.н., профессор, А.В. ЛИПОВ, П.В. КОРОЙ, д.м.н., профессор, А.В. ЯГОДА, д.м.н., профессор, С.Ш. РОГОВА, к.м.н.
Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРЕДИКТОРАМИ ОТВЕТА

Введение в практику лечебных учреждений РФ противовирусной терапии (ПВТ) хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в виде безинтерфероновых схем привело к значительному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО). **Цель исследования:** определение значения предикторов вирусологического ответа у больных ХВГС при различных схемах лечения. **Материал и методы:** 1-я группа – 52 больных ХВГС с генотипом 1 HCV получала стандартную ПВТ, 2-я (21 чел.) – безинтерфероновую схему (препарат Викеира Пак ± рибавирин). Определяли генетические полиморфизмы ИЛ-28В rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) и содержание в крови интерферон-γ индуцированного протеина – IP-10. **Результаты:** стандартная ПВТ в 1-й группе привела к УВО у 29 больных (55,7%). Во 2-й группе, получившей Викеира Пак, был достигнут 100%-ный УВО, несмотря на чаще встречавшиеся F3 и 4-й стадии фиброза, неуспешную ПВТ (9 чел.), противопоказания к препаратам ИФН-α (6 чел.). Неблагоприятные генотипы ИЛ-28В TT (rs12979860) и GG (rs8099917) ассоциировались в 1-й группе с отсутствием УВО, уровень IP-10 у больных с УВО был ниже, чем у нон-респондеров. Терапия препаратом Викеира Пак хорошо переносилась и приводила к УВО, несмотря на наличие тяжелого фиброза/цирроза печени, сопутствующей патологии, неблагоприятных вариантов генотипа ИЛ-28В, высоких уровней белка IP-10. **Заключение:** выбор оптимальных схем ПВТ для каждого пациента с ХВГС должен проводиться с учетом всех возможных предикторов, что позволит оптимизировать терапию и избежать необходимости повторного лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, прогнозирование, безинтерфероновые препараты.

N.I. GEYVANOVA, MD, Prof., A.V. LIPOV, P.V. KOROV, MD, Prof., A. V. YAGODA, MD, Prof., S.S. ROGOVA, PhD in medicine
Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EXPERIENCE OF THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PATIENTS WITH UNFAVOURABLE RESPONSE PREDICTORS

Introduction in practice of therapeutic establishments in the RF of antiviral therapy of chronic viral hepatitis in the form of interferon-free schemes led to considerable increase of the frequency of the stable virologic response. **Study objective:** determination of virologic response predictors in CVHC patients when various therapeutic schemes are used. **Materials and methods:** Group 1 of CVHC 52 patients with genotype 1 of HCV received standard anti-viral therapy, Group 2 (21 subject) – interferon-free scheme (Viekira Pak+ Ribavirin). Genetic polymorphisms IL-28B rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G) and blood interferon-γ induced protein – IP-10 were determined. **Results:** standard anti-viral therapy in Group 1 resulted in SVR (sustained viral response) in 29 patients (55.7%). In Group 2 that received Viekira Pak 100% SVR was achieved in spite of more frequent F3 and 4 stage of fibrosis, unsuccessful anti-viral therapy (9 persons), contraindications to IFN-α drugs (6 persons). Unfavorable genotypes IL-28B TT (rs12979860) and GG (rs8099917) were associated in Group 1 with lack of SVR, level of IP-10 in patients with SVR was lower than the one in non-respondents. The therapy by Viekira Pak was well tolerated and resulted in SVR despite presence of grave hepatic fibrosis/ cirrhosis, concomitant pathology, unfavourable options of IL-28B, high IP-10 protein levels. **Conclusion:** choice of optimal anti-viral therapy schemes for each patient with CVHC must be done taken into account all possible predictors, which allows optimizing the therapy and preventing the necessity of repeated therapy.

Keywords: chronic viral hepatitis C, anti-viral therapy, forecasting, interferon-free drugs.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из социально значимых проблем современной медицины. Вирусом гепатита С инфицировано 130–170 млн человек во всем мире, он ответствен за 350 000–500 000 ежегодных смертельных случаев. Хронический гепатит С является одной из главных причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, HCV-инфекции преобладают среди других этиологических факторов, приводящих к трансплантации печени [1].

Противовирусная терапия (ПВТ) ХВГС претерпела значительную эволюцию: монотерапия препаратами интерферона-α (ИФН-α) в 90-х гг. прошлого века, добав-

ление рибавирина, появление пегилированных ИФН-α (ПегИФН) и, наконец, комбинация с препаратами прямого противовирусного действия (direct-acting antiviral drugs – DAA). Усовершенствование схем ПВТ привело к значительному повышению частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) [2–4]. В 2014 г. в клиническую практику вошли схемы безинтерфероновых режимов с очень высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью [5–7]. Главными мишенями для DAAs являются протеаза NS3/4A, полимеразы NS5B и NS5A – репликативный комплекс вируса гепатита С. Комбинации представителей DAAs этих разных групп позволяют достигнуть мощного терапевтического

эффекта. Так, комбинация ингибитора полимеразы NS5B софосбувира с ингибиторами NS5A даклатавиром или ледипасвиром демонстрировала более чем 90%-ный УВО [5, 8, 9].

Одной из оптимальных комбинаций DAA представляется сочетание омбитасвира – ингибитора NS5A (25 мг однократно), паритапревира – ингибитора протеазы NS3, применяемого в сочетании с ритонавиром, являющимся бустером (150 мг/100 мг однократно) и дасабувира – нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B (250 мг 2 р/сут). Эту схему называют также «3D-терапия».

Данная комбинация препаратов показала высокую эффективность и безопасность в целом ряде клинических исследований. В исследовании III фазы SAPPHERE-I у нелеченных ранее пациентов с 1 генотипом HCV без ЦП эта тройная комбинация в сочетании с рибавирином продемонстрировала эффективность в 96,2% случаев [10]. При этом препараты обладали хорошей переносимостью, основными нежелательными явлениями (НЯ) были утомляемость, головная боль и тошнота. Использование схемы 3D без рибавирина у больных без ЦП показало также хорошую эффективность в исследовании PEARL-III (генотип 1b – 99% УВО). При генотипе 1a в исследовании PEARL-IV эффективность была несколько ниже (90%), что позволило рекомендовать у пациентов с 1a генотипом использовать комбинацию с рибавирином [11]. У больных с ЦП изначально подразумевалось комбинирование прямых противовирусных препаратов с рибавирином. Режим 3D + рибавирин в исследовании TURQUOISE-II продемонстрировал у больных ЦП с генотипом 1b эффективность УВО в 100% случаях в течение как 12, так и 24 нед., а при генотипе 1a, соответственно, в 92 и 95% случаев [12]. Безинтерфероновые схемы открыли новые возможности лечения сложных категорий больных ХВГС; позволили сократить сроки и значительно улучшить переносимость терапии. Первым официально зарегистрированным в РФ в 2015 г. препаратом безинтерфероновой терапии был Викеира Пак.

В то же время в России до настоящего времени используются стандартные режимы ПБТ (ПегИФН + рибавирин). Известно при этом, что эффективность сочетания ПегИФН с рибавирином невысока, в процессе терапии наблюдается широкий спектр НЯ, а ряду пациентов лечение противопоказано. Использование ИФН-содержащих схем терапии объясняется в настоящее время, скорее, экономическими причинами: высокая цена новых препаратов ограничивает их широкое применение. В данной ситуации чрезвычайную важность приобретает выбор оптимальных схем лечения для каждого конкретного пациента с учетом всех имеющихся предикторов успеха. В период применения стандартных схем ПБТ была не только хорошо изучена эффективность и безопасность лечения препаратами ПегИФН и рибавирина, но также определены предикторы достижения УВО [13, 14]: известными позитивными прогностическими факторами являются генотип 1 HCV, уровень вирусемии, такие факторы, как пол, расовая принадлеж-

ность, стадия фиброза печени, сопутствующий стеатоз печени, наличие инсулинорезистентности. Были определены дополнительные предикторы эффективности: генотип ИЛ-28В, уровень витамина D, протеин IP-10.

Важное значение в прогнозировании успеха стандартной ПБТ имело внедрение в клиническую практику определения генетического полиморфизма (полиморфизм единичного нуклеотида – ПЕН) интерлейкина 28В (ИЛ-28В), относящегося к семейству интерферонов лямбда. Олигонуклеотидная замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции rs12979860 ассоциирована с худшим ответом на стандартную ПБТ. Было отмечено, что у пациентов с генотипом СС частота УВО в 2 раза выше, чем при генотипе ТТ, при этом генотип СС являлся предиктором УВО независимо от вирусной нагрузки, стадии фиброза и этнической принадлежности, а наличие Т аллеля позволяло предсказать неэффективность лечения [15]. В 2009 г. в 19-й хромосоме вблизи гена ИЛ 28В была обнаружена еще одна полинуклеотидная последовательность rs8099917 с мажорным Т-аллелем и минорным G-аллелем [16]. При этом варианте полиморфизма у пациентов с генотипом ТТ эффективность ПБТ была выше, чем у пациентов с генотипами GT и GG. Наличие аллеля G в позиции rs8099917 оказалось неблагоприятным фактором, позволяющим предсказать неэффективность ПБТ у больных с 1 генотипом HCV.

Белок IP-10 (интерферон-γ индуцированный протеин – IP-10, CXCL10) является хемокином, играющим важную роль в элиминации HCV. Продуцируется IP-10 гепатоцитами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами (NK) и моноцитами в ответ на инфицирование вирусом гепатита С [17–19]. Циркулирующие уровни протеина коррелируют с экспрессией в печеночной ткани матричной РНК (mRNA) IP-10 [20]. Будучи хемокином, IP-10 вовлекает в ткань печени не столько нейтрофилы, но более активно Т-лимфоциты, NK и моноциты, реализуя иммунное воспаление [21].

Одной из оптимальных комбинаций DAA представляется сочетание омбитасвира – ингибитора NS5A (25 мг однократно), паритапревира – ингибитора протеазы NS3, применяемого в сочетании с ритонавиром, являющимся бустером (150/100 мг однократно) и дасабувира – нуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B (250 мг 2 р/сут)

Пациенты с острым гепатитом С и высокими плазменными уровнями IP-10 были не способны к спонтанному клиренсу HCV и рассматривались как кандидаты на раннюю ПБТ, а низкий уровень протеина, напротив, ассоциировался с возможностью выздоровления [22]. У больных ХВГС, коинфицированных ВИЧ, исходный уровень IP-10 >400 пг/мл являлся высокоспецифичным и чувствительным предиктором УВО при стандартной ПБТ [23]. Известно также, что высокое содержание в крови IP-10 в случаях ХВГС коррелирует с уровнем вирусемии и

выраженностью печеночного фиброза [24]. Вопрос о неэффективности в случаях гиперпродукции IP-10 элиминации HCV недостаточно понятен. Сообщается о возможности ослабления и лимитирования профиля функциональной активности Т-клеток в условиях непрерывного воздействия на иммунитет хронической HCV-инфекции, циркуляции CXCL10/IP-10 в крови больных в измененной (антагонистической для рецептора) форме [25, 26]. Определение в крови больных ХВГС содержания IP-10 может стать важным дополнительным предиктором в подборе не только эффективной, но и экономичной схемы ПБТ.

Таким образом, изучение предикторов вирусологического ответа у больных ХВГС позволяет лучше понять механизмы антивирусной защиты организма и приводит к пониманию возможных путей ПБТ. Определение комплекса прогностических параметров у каждого пациента позволит подобрать оптимальный, необходимый конкретному больному вид терапии и избежать необходимости повторного лечения.

Целью исследования явилось определение значения предикторов вирусологического ответа у больных ХВГС при различных схемах лечения.

Материал и методы. Обследовано 73 пациента с ХВГС (генотип 1 HCV), получивших ПБТ в период с 2013 по 2016 г. Больные были представлены двумя группами: 1-я группа (52 чел.) получала в указанный срок стандартную ПБТ препаратами ПегИФН с рибавирином, вторая группа (21 чел.) – это пациенты, принимавшие (2015–2016 гг.) безинтерфероновую схему (3D-терапия – препарат Викеяра Пак ± рибавирин).

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в *таблице 1*. Возраст и пол пациентов, получивших различную ПБТ, был сопоставим. У обследованных пациентов преобладал генотип 1b, только в 2

случаях в каждой подгруппе выявлялась комбинация 1a + 1b. Уровень виремии измерялся в МЕ/мл, средние значения по группам до лечения не различались. В исследование не включались пациенты, имеющие признаки коинфицирования другими гепатотропными вирусами. Активность аминотрансфераз оказалась выше во 2-й группе пациентов (АлАТ – $p = 0,015$, АсАТ – $p = 0,024$). Всем больным выполнялась эластометрия печени на аппарате SuperSonic Imagine Aixplorer, Франция. Стадии фиброза (F 3 и 4 по METAVIR) достоверно чаще встречались во 2-й группе ($p = 0,019$).

Генетические полиморфизмы ИЛ-28В изучали путем выявления олигонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов реагентов ООО «ДНК-Технология» (Москва). В контрольную группу вошли 86 практически здоровых лиц, не имеющих каких-либо маркеров вирусных гепатитов

Больные 1-й группы ранее не получали противовирусных препаратов. 7 пациентов 1-й группы с диагностированным сформировавшимся ЦП имели компенсацию функций печени, больным с суб- и декомпенсированным заболеванием стандартная ПБТ не назначалась. Длительность стандартной терапии составила 48 нед., дозы препаратов применялись согласно действующим стандартам [27, 28]. УВО оценивался через 24 нед. после окончания терапии.

Во 2-й группе пациенты с гепатитом С (9 чел.) имели в прошлом неуспешный опыт противовирусного лечения, из них 2 больных были «нулевыми» респондеры, 3 имели частичный вирусологический ответ, 4 – релапсеры. При этом трое пациентов (1 релапсер и 2 с частичным вирусологическим ответом) лечились «тройной» схемой ПБТ: ПегИФН + рибавирин + ингибитор вирусных NS3/4A протеаз (2 – телпревир, 1 – боцепревир). Шесть пациентов с ЦП имели компенсированную функцию печени, 1 больной был расценен как класс В по Чайлд – Пью и имел 3 эпизода кровотечения из варикозных вен пищевода с последующим их лигированием за 2 мес. до начала терапии. Уровень тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$ был у 4 пациентов. У 6 больных имелись противопоказания к назначению препаратов ИФН-α (2 чел. – бронхиальная астма, 2 – atopический дерматит, 1 – периодическая болезнь с развитием амилоидоза почек и селезенки, 1 – синдром «короткой кишки»). Все пациенты этой группы принимали в течение 12 нед. омбитасвир/паритапревир/ритонавир (25/150/100 мг 1 раз в сутки) и дасабувир (250 мг 2 раза в сутки). У 7 больных с ЦП к лечению был добавлен рибавирин в дозировке, определяемой весом пациента согласно действующим стандартам. УВО при назначении 3D-терапии оценивали через 12 нед. после окончания

Таблица 1. Клиническая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом С

Параметры	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 21)
Возраст, лет	42,9 ± 1,73	45,33 ± 1,88
Мужчины, n (%)	27 (51,9)	13 (61,8)
Генотип, n (%): 1b 1a+1b	50 (96,2) 2 (3,8)	19 (90,5) 2 (9,5)
Уровень виремии, log ₁₀	6,6 ± 0,1	6,48 ± 0,17
АлАТ, Ед/л	67,15 (51,6–86,5)	87,3 (63–125)
АсАТ, Ед/л	56,7 (45,3–76,2)	79,5 (40,5–123,4)
Фиброз, n (%): F 1-2 F 3 F 4	39 (75,0) 6 (17,3) 7 (13,5)	9 (42,9) 5 (23,8) 7 (33,3)

Примечание. 1-я группа – больные, получившие стандартную ПБТ препаратами ПегИФН и рибавирином; 2-я группа – пациенты, принимавшие Викеяра Пак ± рибавирин.

Таблица 2. Олигонуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-28В у здоровых и больных ХВГС (абс. число, %)

Группы обследованных	Здоровые (n = 86)	1-я группа пациентов (n = 52)	2-я группа пациентов (n = 21)
ПЕН rs12979860			
СС	39 (45,4)	9 (17,3) p = 0,002	3 (14,3) p = 0,018
СТ	40 (46,5)	31 (59,6) p = 0,1	8 (38) p = 0,39
ТТ	7 (8,1)	12 (23,1) p = 0,027	10 (47,7) p = 0,000
ПЕН rs8099917			
ТТ	54 (62,8)	21 (40,4) p = 0,017	6 (28,6) p = 0,01
TG	28 (32,6)	24 (46,1) p = 0,1	9 (42,8) p = 0,52
GG	4 (4,6)	7 (13,5) p = 0,14	6 (28,6) p = 0,003

Примечание. 1-я группа пациентов – больные, получившие стандартную ПВТ препаратами ПегИФН и рибавирином; 2-я группа – пациенты, принимавшие Викеира Пак ± рибавирин; p – достоверность различий с группой здоровых.

лечения, т. к. этот срок наблюдения считается в случаях использования терапии DAA достаточным.

Генетические полиморфизмы ИЛ-28В изучали путем выявления олигонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов реагентов ООО «ДНК-Технология» (Москва).

Содержание IP-10 в сыворотке крови определяли методом ELISA с помощью коммерческих тест-систем (eBioscience, Австрия). Контрольную группу составили 86 практически здоровых лиц, не имеющих каких-либо маркеров вирусных гепатитов.

Для статистической обработки полученных результатов использовались компьютерные программы Microsoft Office Excel 2007 со встроенной подпрограммой Attestat 10.5.1, IBM SPSS Statistics 21. Данные содержания в крови IP-10 имели ненормальное распределение и поэтому представлялись в виде медианы (Me) с межквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили), а для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна – Уитни. Количественные значения с нормальным распределением были представлены в виде средней ± стандартная ошибка средней. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с определением критерия ранговой корреляции Спирмена – r_s . Для расчета оптимального значения величины порога отсека использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

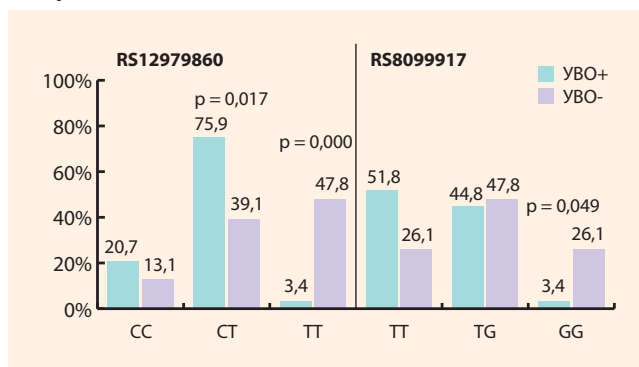
ПВТ ПегИФН и рибавирином, проведенная в 1-й группе пациентов, позволила достичь УВО у 29 больных (55,7% случаев). НЯ, отмечавшиеся во время лечения, были стандартными: гриппоподобный синдром (47 чел., 90%), астенический синдром (28 чел., 54%), артралгии (15 чел., 29%), кожный зуд и сухость кожи (13 чел., 25%), выпадение волос (18 чел., 34,6%), депрессия (28 чел., 54%). Гематологические осложнения 3–4-й степени были представлены анемией (6 чел., 11,5%), нейтропенией (12 чел., 23%), тромбоцитопенией (5 чел., 9,6%). Серьезных НЯ, повлекших летальный исход или прекращение терапии, не отмечалось.

Во 2-й группе все больные, получавшие терапию Викеира Пак, достигли УВО. Прием препарата переносился пациентами хорошо. Из НЯ отмечались: легкая тошнота (4 чел., 19%), головная боль (3 чел., 14,2%), кожные высыпания (3 чел., 14,2%). У пациентов, принимавших рибавирин, снижение гемоглобина > 20 г/л было отмечено в 4 случаях.

Как показано в *таблице 2*, в обеих группах пациентов ПЕН ИЛ-28В в позиции rs12979860 генотип СС встречался реже, чем у здоровых лиц. В то же время наиболее неблагоприятный генотип ТТ был отмечен у больных достоверно чаще по сравнению с лицами из контрольной группы. Во 2-й группе пациентов относительно чаще отмечался генотип ТТ по сравнению с первой, но эта разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,72$), что можно объяснить небольшой численностью 2-й группы пациентов. Анализ результатов определения ПЕН rs8099917 выявил, что в обеих группах больных генотип ТТ отмечался реже, чем в здоровой популяции, а у пациентов 2-й группы чаще, чем в контроле, встречался неблагоприятный генотип GG.

В 1-й группе пациентов был проведен анализ генетического полиморфизма ИЛ-28В в зависимости от результатов ПВТ (*рис. 1*). Выяснилось, что из 29 пациентов, достигших УВО в результате проведения стандартной ПВТ, только 1 больной (3,4%) имел генотип ТТ, а среди 23 нон-респондеров аллель Т в гомозиготном состоянии

Рисунок 1. Олигонуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-28В у больных ХВГС, получивших стандартную ПВТ Пег-ИФН и рибавирином, в зависимости от наличия или отсутствия УВО



обнаруживалась у 11 человек (47,8%), что оказалось выше ($p = 0,000$). Различия в подгруппах пациентов с разным ответом на стандартную ПБТ выявлялись и при изучении ПЕН другой локализации – rs8099917. Неблагоприятный генотип GG был ассоциирован с отсутствием ответа на ПБТ ($p = 0,049$). Известно, что аллель С реже встречается у пациентов с 1 генотипом HCV и что наличие С аллеля может быть связано со спонтанным выздоровлением.

В группе пациентов, получивших безинтерфероновую комбинацию препаратов, наличие неблагоприятных генотипов ИЛ-28В не повлияло на достижение УВО. При этом можно было увидеть, что у всех пациентов, имеющих УВО после лечения Викеяра Пак (100%), неблагоприятные генотипы ИЛ-28В ТТ (rs12979860) и GG (rs8099917) встречались чаще, чем в подгруппе респондеров стандартной ПБТ ($p = 0,000$ и $p = 0,035$ соответственно)

Показано также, что пациенты с генотипом СС в три раза чаще достигают спонтанного выздоровления, чем больные с СТ и ТТ генотипами [29]. Ассоциация ПЕН гена ИЛ-28В с результатами ПБТ ПегИФН и рибавирином впервые продемонстрирована на популяции больных из исследования IDEAL. В рамках данной работы изучено 500 000 ПЕН, однако взаимосвязь с частотой УВО выявлена лишь для 7 из них, при этом стойкая и отчетливая зависимость доказана только для ПЕН rs12979860 гена ИЛ 28В как среди всех больных, так и в группах с различной этнической принадлежностью [30]. Помимо этого крупного исследования, имеются данные о взаимосвязи между другими ПЕН гена ИЛ28В и результатами ПБТ – совершенно определено для rs8099917 (Т>G). Так, была выявлена строгая корреляция между УВО и генотипом ТТ rs8099917 [16, 31, 32].

В группе пациентов, получивших безинтерфероновую комбинацию препаратов, наличие неблагоприятных генотипов ИЛ-28В не повлияло на достижение УВО. При этом можно было увидеть, что у всех пациентов, имеющих УВО после лечения Викеяра Пак (100%), неблагоприятные генотипы ИЛ-28В ТТ (rs12979860) и GG (rs8099917) встречались чаще, чем в подгруппе респондеров стандартной ПБТ ($p = 0,000$ и $p = 0,035$ соответственно) (рис. 1).

Содержание IP-10 в крови больных обеих групп ХВГС значительно превышало показатели группы контроля (табл. 3). Эти результаты соответствовали данным ранее проведенных исследований [24, 25, 33, 34]. Гиперпродукция IP-10 при ХВГС инициируется постоянным воздействием HCV на иммунную систему пациента. О связи уровня виремии с содержанием IP-10 в крови больных ХВГС сообщали A.I. Romero et al. [24].

Нами была выявлена положительная слабая корреляция между уровнем вирусной нагрузки и содержанием IP-10 в крови – $r_s = 0,24$ ($p = 0,032$). Была изучена зависимость сывороточного уровня IP-10 от биохимического параметра активности гепатита (уровня сывороточных

аминотрансфераз). Обнаружена слабая, но достоверная, прямая корреляционная зависимость между показателями активности аминотрансфераз и сывороточным содержанием IP-10: соответственно с активностью АлАт – $r_s = 0,23$ ($p = 0,035$) и со значениями АсАт – $r_s = 0,29$ ($p = 0,007$). Выявленная зависимость между уровнями IP-10 и активностью гепатита представляется важной в клиническом аспекте: в ряде исследований была показана связь между индексом гистологической активности в ткани печени при ХВГС и содержанием IP-10 [23, 35], причем гепатоциты, экспрессирующие CXCL10/IP-10 в дольках печени, преобладали в областях воспаления [36].

Известно, что сывороточные уровни IP-10 коррелируют у пациентов с 1-м генотипом HCV не только с активностью гепатита, но и со стадией фиброза [23, 35]. Наиболее высокие сывороточные уровни IP-10 в нашем исследовании были установлены у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза (F 3-4) – 435 (283–656) пг/мл. Кроме того, имелаась положительная корреляция между уровнем в крови IP-10 и стадией фиброза по METAVIR – $r_s = 0,373$ ($p = 0,0009$).

Негативное влияние IP-10 на течение HCV-инфекции оценили A. Casrouge и соавт. [25]. Так, ими было показано, что IP-10 в сыворотке крови при ХВГС находится в антагонистической форме, способной изменять нормальное взаимодействие с рецептором CXCR3, нарушая передачу внутриклеточного сигнала. Антагонистическую форму CXCL10/IP-10 опосредует дипептилпептидаза IV (DPP4, CD26). Это приводит к росту количества дефектных форм хемокинов, потенцирующих инфильтрацию ткани печени неспецифическими эффекторными клетками, повреждению гепатоцитов и к активации звездчатых клеток, что индуцирует прогрессирование фиброгенеза.

В таблице 3 представлены данные о содержании IP-10 на старте ПБТ у больных с различными схемами лечения и разным достигнутым результатом. У больных, достигших УВО на фоне стандартной ПБТ ПегИФН с рибавирином, исходный уровень IP-10 до начала терапии был ниже, чем у нон-респондеров. Прогностический уровень IP-10 для пациентов ХВГС с 1-м генотипом HCV, выше

Таблица 3. Содержание IP-10 у здоровых лиц и у больных ХВГС до начала лечения с разными схемами ПБТ [Ме (Q1–Q3)]

Группы обследованных	Содержание IP-10, пг/мл
Здоровые	170,5 (145–184,5)
Больные: Группа 1-я (все пациенты):	
• ПегИФН/рибавирин (n = 52)	288 (229–437,5)*
• УВО + (n = 29)	249 (227–290)*
• УВО - (n = 23)	433 (237–606)***
Группа 2-я:	
• препарат Викеяра Пак (n = 21)	434 (281–644)***

Примечание. * – $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми; ** – $p = 0,002$ по сравнению с пациентами 1-й группы, достигшими УВО; *** – $p = 0,004$ по сравнению с пациентами 1-й группы, достигшими УВО.

ЛИТЕРАТУРА:

- Deltenre P. Studies on the epidemiology of hepatitis B and C virus infections are still needed. *J. of Hepatol.*, 2015, 62: 1225-1227.
- Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Canva V, De Ledingghen V et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2014, 147: 132-142.
- Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Бессонова Е.Н. и др. Безопасность и эффективность телепревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2014, 24(1): 39-46. / Abdurakhmanov D.T., Morozov V.G., Nikitin I.G., Bogomolov P.O., Geyvandova N.I., Bessonova E.N. et al. Safety and effectiveness of Telaprevir in therapy of chronic hepatitis C in patients of the Russian population included in the study under the early access program.
- Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J. of Hepatol.*, 2015, 62: 87-99.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1889-1898.
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J of Hepatol*, 2016, 64(2): 301-307.
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Cheng-Yuan Peng et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014, 384: 1597-605.
- Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2014, 370: 211-21.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1879-88.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DL, Crawford D et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1594-603.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1983-92.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1973-82.
- Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И., Ющук Н.Д., Амбалов Ю.М., Блохина Н.П. и др. Безопасность и эффективность комбинированной терапии хронического гепатита С. *Клин перспектив гастроэнтерол гепатол*, 2007, 5: 3-12. / Ivashkin V.T., Lobzin Y.V., Storozhakov G.I., Yuschuk N.D., Ambalov Y.M., Blokhina N.P. et al. Safety and effectiveness of combined therapy of chronic hepatitis C. *Klin perspektiv gastroenterol gepatol*, 2007, 5: 3-12.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl Med*, 2009, 361: 580-593.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature genetics*, 2009, 41(10): 1105-1109.
- Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P, Freeman AJ, French RA, Kumar RK et al. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol*, 2003, 74: 360-369.
- Zeremski M, Petrovic LM, Chiriboga L, Brown QB, Yee HT, Kinkhabwala M. Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol*, 2008, 48: 1440-1450.
- Thomas E, Gonzalez VD, Li Q, Modi AA, Chen W, Noureddin M et al. HCV infection induces a unique hepatic innate immune response associated with robust production of type III interferons. *Gastroenterol*, 2012, 142: 978-988.
- Askarieh G, Alsio A, Pugnale P, Negro F, Ferrari C, Neumann AU et al. Systemic and intrahepatic interferon-gamma-inducible protein 10 kDa predicts the first-phase decline in hepatitis C virus RNA and overall viral response to therapy in chronic hepatitis C. *Hepatol*, 2010, 51: 1523-1530.
- Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тутольян А.А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С. *Инфекция и иммунитет*, 2012, 2(4): 687-698. / Arsentieva N.A., Semenov A.V., Tutolyan A.A. Role of cytokine gene polymorphism at viral hepatitis C. *Infektsiya i Immunitet*, 2012, 2 (4): 687-698.
- Grebely J, Feld JJ, Applegate T, Matthews GV, Hellard M, Sherker A et al. Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) levels during acute hepatitis C virus infection. *Hepatol*, 2013, 57(6): 2124-2134.
- Reiberger T, Aberle JH, Kundi M, Kohrgruber N, Rieger A, Gangl A et al. IP-10 correlates with hepatitis C viral load, hepatic inflammation and fibrosis and predicts hepatitis C virus relapse or non-response in HIV/HCV coinfection. *Antivir Ther*, 2008, 13(8): 969-76.
- Romero AI, Lagging M, Westin J, Dhillon AP, Dustin LB, Pawlotsky JM et al. Interferon (IFN)-gamma-inducible protein-10: association with histological results, viral kinetics, and outcome during treatment with pegylated IFN-alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2006, 194: 895-903.
- Casrouge A, Decalf J, Ahloulay M, Lababidi C, Mansour H, Vallet-Pichard A et al. Evidence for an antagonist form of the chemokine CXCL10 in patients chronically infected with HCV. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 308-317.
- Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest*, 2009, 119(7): 1745-1754.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Любина Е.О. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2012, 22(1): 36-44. / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina E.O. Modern schemes of therapy of chronic hepatitis C patients. *Ros. zhurn. gastroenterol, gepatol., koloproktol.*, 2012, 22 (1): 36-44.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 (Guidelines). *J of Hepatol*, 2015, 63: 199-236.
- Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461(7265): 798-801.
- Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol*, 2011, 55(3): 692-701.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T et al. Swiss hepatitis C cohort study. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterol*, 2010, 138(4): 1338-1345.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis 168 C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1100-1104.
- Lagging M, Romero AI, Westin J, Norkrans G, Dhillon AP, Pawlotsky JM et al. IP-10 predicts viral response and therapeutic outcome in difficult-to-treat patients with HCV genotype 1 infection. *Hepatol*, 2006, 44: 1617-1625.
- Larubia JR, Larubia JR, Calvino M, Benito S, Sanz-de-Villalobos E, Perna C et al. The role of CCR5/CXCR3 expressing CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2007, 47(5): 632-641.
- You CH, Park S-H, Jeong SW, Woo HY, Bae SH, Choi JY et al. Serum IP-10 Levels Correlate with the Severity of Liver Histopathology in Patients Infected with Genotype-1 HCV. *Gut and Liver*, 2011, 5(4): 506-512.
- Zeremski M, Markatou M, Brown QB, Dorante J, Cunningham-Rundles S, Talal AH. Interferon gamma-inducible protein 10: a predictive marker of successful treatment response in hepatitis C virus/HIV-coinfecting patients. *Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45(3): 262-268.
- Lee S, Varano J, Flexman JP, Cheng W, Watson MW, Rossie E et al. Decreased IP-10 and elevated TGFβ1 levels are associated with viral clearance following therapy in patients with hepatitis C virus. *Disease Markers*, 2010, 28: 273-280.

Ч.С. ПАВЛОВ¹, д.м.н., профессор, Ю.О. ШУЛЬПЕKOBA¹, к.м.н., Н.В. ШУЛЬПЕKOBA¹, М.С. СЕМЕНИСТАЯ², А.А. УСАHOBA³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² ЦИОП «Медицина будущего» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

³ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

СОФОСБУВИР

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

Цель обзора: представить новые подходы к терапии больных с хронической HCV-инфекцией, основанные на клиническом применении препарата прямого противовирусного действия Софосбувир.

Основные положения: до недавнего времени стандартным подходом к лечению HCV-инфекции оставалось назначение схем на основе пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) в комбинации с рибавирином. В последние годы препаратами выбора становятся средства узконаправленного воздействия на функциональные белки самого вируса – препараты прямого противовирусного действия, что значительно повышает эффективность и безопасность лечения. Препараты прямого противовирусного действия классифицируют по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия: ингибиторы протеаз (наименования препаратов оканчиваются на «-превир»), ингибиторы полимеразы (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир»), ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир»).

Препарат Софосбувир – аналог уридинового нуклеотида, мощный ингибитор NS5B – ключевого фермента репликации HCV-РНК, широко применяется в различных схемах противовирусной терапии.

Заключение: Софосбувир – один из наиболее многообещающих препаратов для лечения хронической HCV-инфекции. Его бесспорные преимущества: можно применять при различных генотипах вируса, декомпенсированной функции печени. Софосбувир отличается очень хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития вирусной резистентности.

Ключевые слова: препараты прямого противовирусного действия, Софосбувир, хроническая HCV-инфекция, хронический гепатит С, показания к лечению, фиброз печени, цирроз.

C.S. PAVLOV¹, MD, Prof., Y.O. SHULPEKOVA¹, PhD in medicine, N.V. SHULPEKOVA¹, M.C. SEMENISTAYA², A.A. USANOVA³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University

² Center of Innovative Educational Programs Medicine of the Future of Sechenov First Moscow State Medical University

³ Ogarev National Research Mordovskiy State University

SOFOBUBVIR IN THERAPY OF CHRONIC HCV-INFECTION

Objective of review: to present new approaches to therapy of patients with chronic NCV-infection based on the clinical use of the direct antiviral action drug Sofosbuvir.

Major provisions: until recently a standard approach to therapy of HCV-infection included prescription of schemes on the basis of the pegylated interferons (PEG-IFN) in combination with Ribavirin. Drugs of focused action at functional proteins of the virus – direct antiviral drugs – have become drugs of choice, which significantly increases effectiveness and safety of treatment. Drugs of direct antiviral action are classified by the type of viral proteins that serve as the target of their action: protease inhibitors (names of the drugs end with -previr), polymerase inhibitors (names of the drugs end with -buvir), NS5A inhibitors (names of the drugs end with -asvir).

Sofosbuvir is an analogue of the uridine nucleotide, a powerful NS5B inhibitor, a key enzyme of HCV-RNA replication, it is widely used in various scheme of antiviral therapy.

Conclusion: Sofosbuvir is one of the most promising drugs for therapy of chronic NCV-infection. Its indisputable advantages: it can be used at various viral genotypes, decompensated liver function. Sofosbuvir stands out for its good tolerability and low possibility of development of viral resistance.

Keywords: direct antiviral action drugs, Sofosbuvir, chronic HCV-infection, chronic hepatitis C, indications for therapy, liver fibrosis, cirrhosis.

Вирусом гепатита С (HCV) в мире инфицированы более 170 млн человек, и ежегодно из-за тяжелых отдаленных исходов этой инфекции (цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы) умирает порядка 350 тыс. больных. В большинстве случаев регистрируется инфекция HCV 1-го (70%), 4-го и – несколько реже – 2-го и 3-го генотипов.

С учетом высокой частоты прогрессирующего течения поражения с развитием последовательных стадий фиброза до цирроза печени и его осложнений масштабы тяжелых отдаленных последствий становятся поистине пугающими. На современном этапе в арсенале врачей появились высокоэффективные методы, которые позволяют достичь полного излечения и улучшения жизненного прогноза пациентов на всех стадиях поражения печени.

До недавнего времени стандартным подходом к лечению HCV-инфекции оставалось назначение схем на основе пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) в комбинации с рибавирином. Однако действие ИФН нельзя признать строго специфическим и высокоэффективным. Этот препарат индуцирует противовирусный иммунитет в организме, а реализация этого действия зависит от большого количества дополнительных факторов, в частности, строения гена IL-28B, индекса массы тела, наличия антител к интерферону и пр.

В последние годы препаратами выбора становятся молекулы узконаправленного воздействия на функциональные белки самого вируса – препараты прямого противовирусного действия, что значительно повышает эффективность и безопасность лечения.

Чтобы понимать принцип действия данной группы препаратов, необходимо знать строение вируса HCV. Вирус относится к семейству *Flaviviridae*. Геном, организованный по типу открытой рамки считывания, кодирует строение 11 известных белков: 3 структурных (сердцевинный – core, оболочечные – E1 и E2), протеин p7 (функции которого недостаточно изучены), 6 неструктурных (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B), а также F-протеин. Неструктурные белки, по сути, выполняют функции жизненно важных ферментов (табл.) [1].

Важное значение в репликации HCV имеет РНК-зависимая РНК-полимераза NS5B. NS5B представляет собой мембранный белок, имеющий так называемую «сигнальную якорную последовательность». В структуре NS5B различают «пальцевые домены», «ладонные домены», «домен большого пальца». Взаимодействие доменов создает каталитический центр синтеза позитивной и негативной цепей HCV-РНК. Кроме того, NS5B взаимодействует с клеточными компонентами (в частности, с циклофилином), что способствует поддержанию репликации HCV.

Поиск путей создания средств направленной противовирусной терапии первоначально привел к разработке и внедрению в практику ингибиторов протеаз NS3-4 – телупревира и боцепревира. Они применяются при 1-м генотипе HCV в комбинации с ПЭГ-ИФН α и рибавирином в течение 12–32 нед., затем введение ИФН и прием рибавирина продолжают в общей сложности до 48 нед. Длительность лечения определяется ответом (клиренсом HCV-РНК) на 4-й и 8-й нед. [2].

При 2-м и 3-м генотипах хронической инфекции HCV эти средства не применяются (рекомендуется назначение комбинации ПЭГ-ИФН α в сочетании с рибавирином на протяжении 24 нед.) [3].

Клиническое применение этих схем лечения не достигает удовлетворительного результата как из-за недостаточной эффективности препаратов, так и вследствие относительно высокой частоты побочных эффектов. Серьезные ограничения к применению подобных схем заключаются в низком барьере развития генетической резистентности к препаратам этого класса, достаточно высокой частоте побочных эффектов, сложной схеме приема, риске лекарственных взаимодействий.

Важнейший показатель эффективной противовирусной терапии – достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который определяется как отсутствие определяемой виремии по истечении 24 нед. после окончания противовирусной терапии. При применении указанных схем вероятность достижения УВО при HCV-инфекции с 2-м и 3-м генотипами вируса составляет 60–80% среди «наивных» пациентов и 55–60% среди больных, ранее не ответивших на лечение [3–5]. При генотипе 1 наиболее высокие шансы достижения УВО были получены при применении тройной терапии с ингибиторами протеаз (69–88% среди «наивных» пациентов и 59–68% – среди «неотвечиков») [6]. У части пациентов все же не удается достичь полного излечения. Кроме того, выделяются категории больных, у которых применение схем противовирусной терапии на основе ИФН против-

Таблица. Функции белков HCV

Белок HCV	Его функции
Core	Нуклеокапсид
F-протеин	Недостаточно изучен
E1	Компонент оболочки; отвечает за слияние с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз (?)
E2	Компонент оболочки, отвечает за рецепторное взаимодействие с мембраной клетки «хозяина» и эндоцитоз (?)
P7	Кальциевый структурный элемент (виropортин)
NS2	NS2-3-аутопротеаза
NS3	Компонент NS2-3-аутопротеазы и NS3-4-протеиназы, NTPаза/геликаза
NS4A	Кофактор NS3-4A-сериновой протеиназы
NS4B	Индуктор образования мембранозной сети
NS5A	Репликация вирусной РНК – этап образования репликативных комплексов
NS5B	РНК-зависимая РНКполимераза

показано (наличие тяжелого поражения печени, аутоиммунной патологии, психических заболеваний), а также недостаточно приверженных лечению. Это в особенности актуально в отношении применения ИФН – вследствие достаточно высокой частоты нежелательных явлений на фоне его применения (астения, головная боль, лихорадка, цитопения, аутоиммунные процессы, бессонница, депрессия), а также из-за инъекционной формы введения (негативно влияет на приверженность лечению). Продолжительность лечения схемами с интерфероном значительная, что также не способствует хорошей комплаентности.

Препараты прямого противовирусного действия классифицируют по типу вирусных белков, которые служат мишенью их действия:

- ингибиторы протеаз (наименования препаратов оканчиваются на «-превир»): боцепревир, телупревир, симепревир, асунупревир, данопревир, фалдапревир, совапревир и пр.;

- ингибиторы полимеразы (наименования препаратов оканчиваются на «-бувир»): аналоги нуклеозидов/нуклеотидов: софосбувир, мерицитабин, ALS-2200 (VX-135), а также нуклеозидные препараты: делеобувир, сетробувир, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 и VX-222;

- ингибиторы NS5A (наименования препаратов оканчиваются на «-асвир»): даклатасвир, ледипасвир и АВТ-267.

В большинстве случаев они применяются в виде двойной, тройной терапии, в комбинации с комплексным ингибитором протеаз ритонавиром (АВТ-358), рибавирином, ПЭГ-ИФН, но в ряде случаев и в виде монотерапии [4, 6, 7].

Принципиально иные типы препаратов, находящихся в фазе исследований, – это блокатор микро-РНК миривирсен, терапевтическая вакцина TG4040, ингибиторы циклофилина.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА СОФОСБУВИР

Софосбувир – аналог уридинового нуклеотида, мощный ингибитор NS5B – ключевого фермента репликации

НСV-РНК. Безусловные преимущества этого препарата заключаются в следующем:

1. Софосбувир может применяться при инфекции НCV всех генотипов (что характерно не для всех ингибиторов РНК-полимеразы).
2. Характеризуется очень хорошей переносимостью.
3. Вероятность формирования устойчивости вируса к препарату очень низкая.

Софосбувир одобрен к применению в комбинации с другими препаратами, в сочетании или без ПЭГ-ИФН (см. ниже).

Фармакологические характеристики софосбувира.

Изучению фармакокинетики софосбувира – как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами – посвящено несколько исследований, часть из них еще не завершена [8–11, 13].

Химическое наименование софосбувира – L-аланин, N-[[P(S),2'R]-2'-деокси-2'-флюоро-2'-метил-Р-фенил-5'-уридил]ил]-1-метилэтиловый эфир (молекулярная формула – C₂₂H₂₉FN₃O₉P). В клинических исследованиях софосбувир обозначался как PS-7977 или GS-7977. Софосбувир представляет собой пролекарство. После приема внутрь он быстро путем гидролиза и дезаминирования превращается в метаболит GS-331007, который более чем на 90% составляет количество циркулирующего действующего вещества. Метаболит GS-331007 активно захватывается гепатоцитами и под действием клеточных киназ (трифосфоризирования) превращается в фармакологически активный уридиновый аналог в форме 5'-трифосфата (GS-461203). Киназы, необходимые для его активации GS-331007, в существенном количестве содержатся в клетках печени, поэтому он превращается в активный метаболит GS-461203 уже при первом прохождении через печень – непосредственно в месте своего основного действия [6]. GS-461203 сходен по строению с природным уридиновым нуклеотидом; вирусная РНК-полимераза встраивает его в первичную цепь РНК, что ведет к прерыванию дальнейшего синтеза цепи [5, 7]. GS-461203 строго избирательно воздействует на каталитический центр NS5B и не ингибирует ДНК- и РНК-полимеразы «хозяина», а также митохондриальные РНК-полимеразы.

Строение каталитического центра РНК-полимеразы NS5B отличается высокой консервативностью среди всех генотипов НCV, поэтому лечение софосбувиром оказывает эффект при инфекции любым генотипом [5].

Софосбувир назначается внутрь, как правило, 1 р/сут, что способствует повышению приверженности лечению. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме при приеме внутрь для софосбувира (пролекарства) составляет 1 ч, для метаболита GS-331007 – 4 ч: период полувыведения – 0,48–0,75 ч и 7,27–11,8 ч соответственно.

Изменения кинетики в условиях нарушения функции печени изучались в условиях 7-дневного приема софосбувира 17 пациентами с умеренно тяжелым и тяжелым поражением печени на фоне НCV-инфекции; в качестве группы сравнения выступали 8 пациентов с НCV-инфекцией без признаков цирроза. Существенных раз-

личий периода полувыведения при наличии и в отсутствие повреждения печени не отмечено. При печеночной недостаточности максимальная концентрация в плазме оказалась на 80% выше, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) – на 130% выше, в то время как степень снижения вирусной нагрузки была выражена в меньшей степени. Переносимость была хорошей у всех пациентов. На основании этого исследования можно сделать вывод, что изменения дозировки или интервалов приема софосбувира при наличии умеренно тяжелого и тяжелого поражения печени не требуется [8].

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику софосбувира исследовалось в условиях однократного приема 400 мг софосбувира. В сравнении со здоровыми лицами контрольной группы AUC неактивного нуклеотидного метаболита GS-331007 увеличилась на 56% при нетяжелом, на 90% – при умеренно выраженном и на 456% – при тяжелом поражении. Отсюда вывод, что при умеренно выраженном и тяжелом поражении почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73 м²) необходимо решать вопрос об изменении дозировки и интервалов назначения препарата. Следует учитывать, что в ходе гемодиализа в терминальной стадии поражения почек удаляются 15% софосбувира и 53% метаболита GS-331007; у этой категории больных необходимо модифицировать дозу [9].

Схемы применения софосбувира. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США были одобрены следующие схемы назначения софосбувира для лечения хронической НCV-инфекции:

- софосбувир в комбинации с рибавирином не менее 12 нед. – для лечения НCV-инфекции с 2-м генотипом вируса (одобрено FDA в 2013 г.);
- софосбувир в комбинации с рибавирином не менее 24 нед. – для лечения НCV-инфекции с 3-м генотипом вируса (одобрено FDA в 2013 г.);
- софосбувир в комбинации с рибавирином и ПЭГ-ИФНа не менее 12 нед. – для лечения НCV-инфекции с 1-м и 4-м генотипами вируса (одобрено FDA в 2013 г.);
- софосбувир в комбинации с ледипасвиром (существует фиксированная комбинация) – для лечения НCV-инфекции со 1-м генотипом вируса без применения ИФН (одобрено FDA в 2014 г.);
- софосбувир в комбинации с симепревином – для лечения НCV-инфекции с 1-м генотипом вируса (одобрено FDA в 2014 г.);
- софосбувир в комбинации с даклатасвиром ($\pm$ рибавирином) – для лечения НCV-инфекции с 1-м и 3-м генотипами вируса без применения ИФН (одобрено FDA в 2015–2016 гг.).

При инфекции 1-м генотипом НCV и наличии противопоказаний к назначению ПЭГ-ИФН возможно прибегнуть к назначению софосбувира в сочетании с рибавирином на период 24 нед.

Аналогичная схема, но с продолжительностью до 48 нед. может применяться у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне НCV-инфекции, состоящих в листе ожидания трансплантации печени.

Приведенные схемы лечения одобрены Европейской и Американской ассоциациями по изучению болезней печени (EASL, AASLD). В них также указано, что сочетание софосбувир/даклатасвир может применяться для лечения инфекции с 5-м и 6-м генотипами HCV [14]. При коинфекции ВИЧ рекомендации по назначению софосбувира те же.

В России софосбувир зарегистрирован в марте 2016 г. Новые российские рекомендации по лечению хронической HCV-инфекции находятся в стадии разработки, в них будут учитываться новые данные по эффективности софосбувира.

ДАННЫЕ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ СОФОСБУВИРА

Эффективность и безопасность софосбувира у пациентов с различными генотипами HCV и различными комбинациями лекарственных препаратов изучались в крупных, хорошо спланированных исследованиях II и III фазы: NEUTRINO, PROTON, ELECTRON, ATOMIC, COSMOS, FUSION, FISSION, NUCLEAR, POSITRON.

В клинических исследованиях II фазы наиболее эффективной оказалась дозировка софосбувира 400 мг при продолжительности лечения от 12 до 24 нед. в различных комбинациях с ПЭГ-ИФН и рибавирином. Исследование NEUTRINO показало, что частота достижения УВО после окончания комбинированной терапии софосбувиром в сочетании с ПЭГ-ИФН и рибавирином составила 90% (95% ДИ = 87–93). При этом прогнозируемая частота достижения УВО при применении традиционных схем составила 60% ($p < 0,001$). [4] Сходные результаты получены в многочисленных клинических исследованиях III фазы [15]. Недавно проведенные исследования I и II фазы, в которых софосбувир применялся в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия, также показали многообещающие результаты [15].

Исследования эффективности софосбувира в комбинации с другими противовирусными агентами, при различной продолжительности лечения и у разных категорий больных продолжаются в настоящее время. В частности, продолжает изучаться эффект софосбувира в сочетании с рибавирином при инфекции HCV генотипа 4, почечной недостаточности, сопутствующей ВИЧ-инфекции, в предтрансплантационном периоде у больных с гепатоцеллюлярной карциномой, при хронической инфекции HCV с формированием цирроза и портальной гипертензии, рецидиве хронической HCV-инфекции после трансплантации печени.

Комбинация софосбувира, рибавирина и ПЭГ-ИФН изучается в текущих исследованиях FISSION и NEUTRINO, а также у пациентов с агрессивной реинфекцией трансплантата.

Ведутся исследования, в которых оценивается эффект фиксированной комбинации 400 мг софосбувира и 90 мг ингибитора NS5A ледипасвира в лечении HCV-инфекции с различными генотипами.

Другие препараты, комбинации которых с софосбувиром изучаются в настоящее время, включают GS-9669 (нуклеозидный ингибитор «домена большого пальца» NS5B) и GS-5816 (ингибитор NS5A второго поколения) [6–8, 10–12, 16, 19].

ПРОФИЛЬ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СОФОСБУВИРА

Результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошем профиле безопасности софосбувира. При его применении наблюдались лишь небольшое снижение уровня гемоглобина и гораздо меньшая общая частота побочных эффектов в сравнении со схемами на основе ИФН. Наиболее часто регистрировались такие побочные эффекты, как головная боль, бессонница, общая слабость, тошнота, головокружение, кожный зуд, инфекции верхних дыхательных путей, кожная сыпь, боль в спине, анемия 1 степени, лимфопения 4 степени. На фоне приема софосбувира не зарегистрировано случаев нейтропении, тромбоцитопении, других серьезных побочных эффектов.

В группах больных, получавших монотерапию, в качестве единственных побочных эффектов, которые имели вероятную связь с приемом софосбувира, отмечались тошнота и общая слабость. В сравнении с режимом терапии на основе ИФН переносимость монотерапии софосбувиром была существенно лучше [6, 8, 20].

РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИРУСА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Противовирусные препараты прямого действия, в т. ч. ингибиторы протеазы NS3/4 A и ингибиторы NS5A, показали хорошие результаты лечения HCV; на фоне их применения может наблюдаться быстрое формирование вирусной резистентности, что выражается в развитии вирусологического прорыва в ходе лечения или рецидива после отмены.

В отличие от других средств этого класса софосбувир характеризуется высоким барьером развития генетически приобретенной устойчивости к лечению [1, 4–6]. Наличие высокого барьера устойчивости к софосбувиру – результат высокой консервативности строения полимеразы NS5B [5, 7].

На сегодняшний день установлены три аминокислотных замены на фоне терапии софосбувиром: L159F, S282T и V321A. Мутации L159F и V321A выявлены у небольшой части больных, инфицированных HCV 3a генотипа, однако эти мутации не выражались в приобретении фенотипических свойств устойчивости к лечению. Мутация L159F выявлена также у лиц с гепатоцеллюлярной карциномой и при инфекции HCV генотипами 1a и 2b, в процессе длительной терапии софосбувиром (до 48 нед.) в ожидании трансплантации печени; у этих больных исходное наличие мутации L159F и/или C316N было ассоциировано с вирусологическим прорывом после трансплантации.

Мутация S282T выявлена лишь в единичном случае при инфекции HCV генотипа 2b; вирусный изолят с данной мутацией оказался в 13,5 раза менее чувствительным к действию софосбувира. У данного пациента наблюдался рецидив после прекращения монотерапии софосбувиром.

Развития резистентности, специфической для определенного генотипа или подтипа, на фоне терапии софосбувиром не наблюдалось [8, 22]. Несмотря на развитие рецидивов, означавших неуспех противовирусной терапии, у небольшой части больных, получавших монотера-

пию софосбувиром в дозе 400 мг или софосбувир в комбинации с рибавирином и ПЭГ-ИФН, не было отмечено генетической устойчивости вируса [23]. В определенных случаях (как, например, в исследовании FISSION) развитие вирусологического прорыва может быть связано с низкой приверженностью лечению, а не с появлением резистентности к препарату [24].

В исследованиях с одновременным изучением мутаций в структуре NS3/4A, NS5A и NS5B показано, что чувствительность к софосбувиру сохранялась (за исключением вышеупомянутой мутации S282T); это указывает, что софосбувир может успешно применяться в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия.

Лекарственные взаимодействия софосбувира. Многие пациенты с HCV страдают сопутствующей патологией: коинфекцией ВИЧ, при которой показана антиретровирусная терапия, перенесли трансплантацию печени, после которой принимают иммуносупрессоры. В подобных случаях в ходе лечения HCV-инфекции очень важно оценивать возможные лекарственные взаимодействия. Исследования не показали клинически значимых взаимодействий софосбувира с такими препаратами, как циклоспорин, такролимус, метадон, рилпивирин, ритонавир, ралтегравир, тенофовир; соответственно, коррекции дозровок не требуется. Не описано клинически значимых взаимодействий софосбувира и даклатавира, ледипасвира, GS-9669 [6, 9].

Наиболее важно учитывать риск взаимодействия с препаратами – сильными индукторами кишечного Р-гликопротеина, такими, например, как рифампицин. Кишечный Р-гликопротеин выполняет роль транспортера, выводящего лекарственные препараты из энтероцита в просвет кишечника. Индукторы гликопротеина могут снижать концентрацию софосбувира-пролекарства и метаболита GS-331007 в крови.

В связи с этим не рекомендуется сочетать прием софосбувира с противосудорожными (карбамазепин, оксикарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), антимикробными средствами (рифабутин, рифампицин, рифапентин), растительными пищевыми добавками, содержащими зверобой продырявленный, ингибиторами протеаз, применяющимися для лечения ВИЧ-инфекции (комбинация типранавир/ритонавир). Не рекомендуется сочетать софосбувир с амиодароном (риск развития выраженной брадикардии); сочетание с бета-блокаторами требует осторожности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Софосбувир – один из наиболее многообещающих препаратов для лечения хронической HCV-инфекции. Его бесспорные преимущества состоят в том, что этот препарат можно применять при различных генотипах вируса, декомпенсированной функции печени, он отличается очень хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития вирусной резистентности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tan SL, ed. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology. Norfolk (UK): Horizon Bioscience, 2006.
2. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial. *Lancet*, 2013, 381: 2100-7.
3. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulikowski MS et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1867-77.
4. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1878-87.
5. Zeng QL, Zhang JY, Zhang Z, Wang LF, Wang FS. Sofosbuvir and ABT-450: Terminator of hepatitis C virus? *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 3199-206.
6. Herbst DA Jr, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22: 527-36.
7. Soriano V, Vispo E, de Mendoza C, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Poveda E, et al. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 1161-70.
8. Gentile I, Borgia F, Buonomo AR, Castaldo G, Borgia G. A novel promising therapeutic option against hepatitis C virus: An oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Curr Med Chem*, 2013, 20: 3733-42.
9. Tseng A. Drug Interactions with Investigational Hepatitis C Nucleotide Inhibitors; Sofosbuvir. Интернет-страница: http://www.hcvidruginfo.ca/downloads/Hepatitis%20C-int_new%20nucleotide%20inhibitors.pdf. [Последний доступ 08.2016 г.].
10. An Open-Label Study of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in subjects with nosocomial genotype 1 HCV infection. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01924949> [Последний доступ 08.2016 г.].
11. Open-Label Study of PSI-7977 and RBV with and without PEG-IFN in Treatment-naïve Patients with HCV GT2 or GT3. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260350> [Последний доступ 08.2016 г.].
12. Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects with Chronic Genotype 1, 2, or 3 HCV Infection. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826981> [Последний доступ 08.2016 г.].
13. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-2). Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768286> [Последний доступ 08.2016 г.].
14. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Интернет-страница <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> [Последний просмотр 08.2016 г.].
15. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, Natt NK. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014 Oct, 5(4): 278-84.
16. Highlyman L. Polymerase Inhibitor PSI-7977 Works with Interferon or Companion Drug. Coverage of the 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2011 April. Интернет-страница: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/easl2011/docs/0404_2010_d.html [Последний доступ 08.2016 г.].
17. An Open-Label Study of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in subjects with nosocomial genotype 1 HCV infection. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01924949> [Последний доступ 08.2016 г.].
18. Open-Label Study of PSI-7977 and RBV with and without PEG-IFN in Treatment-naïve Patients with HCV GT2 or GT3. Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01260350> [Последний доступ 08.2016 г.].
19. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-2). Интернет-страница: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01768286> [Последний доступ 08.2016 г.].
20. Data from Phase 3 Studies of Gilead's Sofosbuvir for Hepatitis C to be Presented at 48th Annual EASL Meeting; Findings Published Online in The New England Journal of Medicine. 2013 April. Интернет-страница: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/4/data-from-phase-3-studies-of-gilead-sofosbuvir-for-hepatitis-c> [Последний доступ 08.2016 г.].
21. Soriano V, Vispo E, de Mendoza C, Labarga P, Fernandez-Montero JV, Poveda E, et al. Hepatitis C therapy with HCV NS5B polymerase inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 1161-70.
22. Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and subtype pro-ling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56: 3359-68.
23. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, DeJesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*, 2013, 58: 663-8.
24. Levin J. GS-7977 and HIV ARTs PK – No Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions between Sofosbuvir (GS-7977) and HIV Antiretrovirals Atripla, Rilpivirine, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir in Healthy Volunteers. AASLD 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2012 Nov. Интернет-страница: http://www.natap.org/2012/AASLD/AASLD_64.htm. [Последний доступ 08.2016 г.].

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Хронические заболевания печени выходят на одно из первых мест по распространенности и в настоящее время являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах. Одним из проявлений, обусловленных печеночной недостаточностью, является синдром печеночной энцефалопатии, представляющий собой нарушение функции головного мозга, которое проявляется широким спектром неврологических или психиатрических нарушений от субклинических изменений до комы. В статье рассматриваются актуальные аспекты диагностики и лечения печеночной энцефалопатии с учетом рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD).

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, диагностика, лечение, Орнитин, Орниталекс®.

D.I. TRUKHAN, MD, professor, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation

HEPATIC ENCEPHALOPATHY SYNDROME: CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Chronic liver diseases (CKD) are located on one of the first places on the incidence and are currently the fifth most common cause of mortality in many developed countries. One of the manifestations caused by hepatic insufficiency, hepatic encephalopathy is a syndrome which is a violation of the functions of the brain, which manifests a wide range of neurological or psychiatric disorders of subclinical changes to coma. This article examines current aspects of diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy, taking into account the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

Key words: hepatic encephalopathy, diagnosis, treatment, Ornithine, Ornilatex®.

Синдром печеночной энцефалопатии представляет собой нарушение функции головного мозга, вызванное печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием (ПСШ), которое проявляется широким спектром неврологических или психических нарушений от субклинических изменений до комы [1].

Это совместное определение Европейской ассоциации по изучению печени (EASL)/Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [1] базируется на концепции о том, что энцефалопатия является «диффузным нарушением функционирования мозга», а прилагательное «печеночная» отражает причинную связь с недостаточностью печени (в первую очередь, с нарушением ее дезинтоксикационной функции) и/или портосистемным шунтированием.

Хронические заболевания печени (ХЗП) выходят на одно из первых мест по распространенности и в настоящее время являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах. Рост хронических заболеваний печени называют «второй эпидемией XXI века» после «эпидемии» сердечно-сосудистой патологии [2–5].

Проявления и распространенность ПЭ связаны со степенью недостаточности печени и ПСШ. Так, частота клинически выраженной ПЭ на момент диагностики цирроза печени составляет 10–14% от общего количества пациентов [6]. В целом выраженная ПЭ встречается у 30–40%

больных циррозом печени [7], а частота минимальной/скрытой ПЭ составляет от 20 до 80% [8, 9].

В США в конце первого десятилетия XXI века ежегодно стационарное лечение требовалось в среднем 110 тысячам пациентам с ПЭ [10]. Предполагается, что сходная ситуация отмечается и в европейских странах [1].

В основе патогенеза ПЭ при ХЗП, в соответствии с современными представлениями, лежит неблагоприятное воздействие аммиака на астроциты – наиболее многочисленные клетки головного мозга [11, 12]. Астроциты осуществляют ряд важнейших функций, к которым относятся поддержание сохранности гематоэнцефалического барьера, деактивация аммиака, выработка нейротрансмиттеров и обеспечение связей между нейронами [13].

Хронические заболевания печени выходят на одно из первых мест по распространенности и в настоящее время являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах

В норме лишь около 7% образующегося в организме аммиака проходит через ткань мозга, не вызывая нарушений его функций. При поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака [14]. Гипераммониемия, возникающая у больных с циррозом и ПСШ, обусловлена

повышением всасывания аммиака в кишечнике, нарушением его детоксикации в печени (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины) и уменьшением степени его связывания в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [13].

Гипераммониемия сопровождается увеличением содержания аммиака в головном мозге, что обусловлено нарушением гематоэнцефалического барьера и токсическим воздействием аммиака на астроциты. При ПЭ в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамина и α -кетоглутарата [14]. Лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови, наиболее эффективно при ПЭ.

Среди возможных патогенетических факторов развития ПЭ отмечают также изменения аминокислотного состава и нейротрансмиттерные нарушения, повышение концентрации меркаптана и уровня короткоцепочечных жирных кислот, изменение функции ГАМК-бензодиазепинового комплекса и увеличение синтеза нейростероидов и ряд других факторов [12].

Классификация ПЭ. Эксперты EASL/AASLD [1] рекомендуют классифицировать ПЭ по типу основного заболевания, тяжести клинических проявлений, времени возникновения, провоцирующим факторам.

По типу основного заболевания выделяют: тип А (acute) – ПЭ как следствие острой печеночной недоста-

точности; тип В (bypass) – результат портосистемного шунтирования или анастомоза; тип С (cirrhosis) – следствие цирроза. Клинические признаки типов В и С сходны, а тип А имеет определенные особенности и может ассоциироваться с повышенным внутричерепным давлением и риском развития дислокационного синдрома.

Тяжесть клинических проявлений ПЭ предлагается оценивать при помощи критериев West-Haven (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, Международным обществом по изучению ПЭ и азотистого обмена (ISHEN) выделяются 2 основные категории ПЭ – скрытая (минимальная и стадия 1 по критериям West-Haven) и явная (стадии 2–4). Выделение скрытой ПЭ актуально ее тесной связью со снижением качества жизни пациентов и трудовой занятости, увеличением числа падений и дорожно-транспортных происшествий [16–18].

По длительности/характеру течения выделяются: эпизодическая ПЭ, рецидивирующая ПЭ (при которой приступы/эпизоды ПЭ происходят с временным интервалом 6 месяцев или меньше) и персистирующая ПЭ (при которой у пациента постоянно отмечаются поведенческие нарушения, чередующиеся с рецидивами явной ПЭ).

В зависимости от наличия провоцирующих (триггерных) факторов ПЭ подразделяют на: непровоцируемую и провоцируемую (в данном случае должен быть указан провоцирующий фактор). Провоцирующие факторы (инфекции, желудочно-кишечное кровотечение, передо-

Таблица 1. Критерии West-Haven и их клиническое описание* [1]

Критерии West-Haven, включая ПЭ	ISHEN**	Описание	Предложенные рабочие критерии	Комментарии
Норма (непораженная печень)		Энцефалопатии нет, отсутствуют эпизоды ПЭ в анамнезе	Проверено и доказано, что все в норме	–
Минимальная	Скрытая	Психометрические или нейропсихологические изменения тестов по изучению скорости психомоторных реакций исполнительных функций или нейрофизиологические изменения без клинических признаков психических изменений.	Отклонения от нормы результатов установленных психометрических или нейропсихологических тестов без клинических проявлений.	Отсутствуют универсальные критерии диагностики. Возможно использование локальных диагностических стандартов и проведение их оценки.
Стадия 1		- Умеренная потеря осведомленности - Эйфория или беспокойство - Снижение концентрации внимания - Нарушения сложения и вычитания - Изменение ритма сна – сонливость в дневное время	Несмотря на то, что пациент ориентируется во времени и пространстве, у него наблюдаются некоторые когнитивные/поведенческие расстройства.	Клинические проявления, как правило, невоспроизводимы.
Стадия 2	Явная	- Вялость или апатия - Дезориентация во времени - Астериксис - Очевидное изменение личности - Неадекватное поведение - Диспраксия	Дезориентация во времени (по крайней мере, три из ниже приведенных параметров пациент указывает неправильно: день месяца, день недели, месяц, время года или год) $\neq$ другой из выше указанных симптомов.	Клинические проявления вариabельны, но воспроизводимы в некоторой степени.
Стадия 3		- От сонливости (сомноленции) до полуступора (сопора) - Ответ на стимулы - Спутанность сознания - Полная дезориентация - Странное (эксцентричное) поведение	Дезориентирован также и в пространстве (по крайней мере, три из ниже приведенных параметров пациент указывает неправильно: страна, область [или регион], город или место) $\neq$ другие вышеуказанные симптомы.	Клинические проявления воспроизводимы в некоторой степени.
Стадия 4		Кома	Пациент не отвечает даже на болевые стимулы.	Коматозное состояние обычно воспроизводимо.

* Все состояния связаны с печеночной недостаточностью или ПСШ

** – International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism – Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена

зировка диуретиков, электролитные нарушения, запор) целесообразно выявлять для всех эпизодов ПЭ типа С и устранять в случае их наличия (табл. 2).

Таблица 2. Провоцирующие факторы, представленные в порядке убывания частоты встречаемости [1]

Эпизодическая ПЭ	Рецидивирующая ПЭ
Инфекции	Электролитные нарушения
Желудочно-кишечное кровотечение	Инфекции
Передозировка диуретиков	Неопределенные факторы
Электролитные нарушения	Запоры
Запоры	Передозировка диуретиков
Неопределенные факторы	Желудочно-кишечное кровотечение

К триггерным факторам, не упомянутым экспертами EASL/AASLD, можно отнести хирургические вмешательства, массивный парацентез, обширные гематомы, лихорадку, нарушение функции почек, гипергликемию, гипогликемию, ацидоз, азотемию, дегидратацию, гиповолемию, гипоксию [11, 19]. Провоцирующим фактором может быть и прием лекарственных препаратов (производные бензодиазепа, барбитуровой кислоты, фенотиазина). У пациентов с циррозом печени фактором риска развития ПЭ может быть прием ингибиторов протонной помпы [20].

Основные клинические проявления, в зависимости от стадии ПЭ, указаны в таблице 1.

Клиническое течение ПЭ волнообразное. Симптомы ПЭ охватывают изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения. Клинические проявления ПЭ могут нарастать под влиянием провоцирующих факторов (табл. 2) либо развиваются спонтанно. Основным критерием для определения стадии ПЭ выступает состояние сознания.

При прогрессировании заболевания личность пациента изменяется, его родственники сообщают об апатии, раздражительности и несдержанности в дополнение к очевидным изменениям сознания и моторной функции. Отмечаются нарушения режима «сна – бодрствования» – пациенты долго спят днем.

Пациенты с ПЭ плохо ориентируются во времени и пространстве, неадекватно ведут себя и находятся в явно спутанном состоянии, характеризующемся возбуждением или сонливостью, сопором и в дальнейшем комой.

Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена (ISHEN) рассматривает появление дезориентации или астериксиса в качестве первых признаков явной ПЭ. Астериксис или «флеппинг-тремор» («порхающий (хлопающий) тремор») часто возникает при 2-й стадии ПЭ, предшествуют сопору или коме и являются фактически не тремором, а негативным миоклоническим спазмом, который приводит к потере тонуса. Его легко выявить действиями, которые требуют стандартного тону-

са, такими как вытягивание руки и разгибание кисти или сжатие пальцев эксперта. Астериксис может наблюдаться и в других областях, таких как нижние конечности, ступни, язык и веки.

Развитие явной ПЭ приводят к постоянным проблемам с рабочей памятью и изучением предметов.

У пациентов с ПЭ, не достигших комы, наблюдаются двигательные нарушения, такие как гипертонус, гиперрефлексия и положительный рефлекс Бабинского. Глубокие сухожильные рефлексы могут уменьшаться и даже исчезать при коме, при сохранении пирамидных симптомов. Экстрапирамидные проявления (гипомимия, мышечная ригидность, брадикинезия, гипокинезия, монотонность и замедленность речи, паркинсоноподобный тремор, дискинезия с уменьшенным количеством сознательных и произвольных движений) являются типичными проявлениями ПЭ.

Печеночная миелопатия связана с долгосрочным портокавальным шунтом. Она характеризуется тяжелыми моторными нарушениями, превышающими когнитивные нарушения. Выявленные случаи паралича с прогрессирующим спазмом нижних конечностей с гиперрефлексией и относительно несложными постоянными или повторными поведенческими изменениями плохо поддаются стандартному лечению, включая снижение уровня аммиака в крови, однако могут исчезнуть после трансплантации печени.

Персистирующая ПЭ характеризуется экстрапирамидными и/или пирамидными симптомами, которые частично совпадают с печеночной миелопатией, после которой на секционном исследовании выявляется атрофия мозга.

Предполагается, что все формы ПЭ и их проявления имеют потенциально обратимый характер и на этом предположении основана стратегия ее лечения.

Диагностика ПЭ основывается на выявлении ее симптомов у пациентов с недостаточностью печени и/или ПСШ при отсутствии альтернативных причин нарушения функции головного мозга (табл. 3). Соответственно, в клинической картине у пациентов присутствуют симптомы, свидетельствующие о наличии патологии гепатобилиарной системы, например у большинства пациентов развитию ПЭ предшествует желтуха. Часто у пациентов с энцефалопатией можно выявить «печеночный» запах и гипервентиляцию [11]. Анализ провоцирующих факторов (инфекции, кровотечения и запоры и т. д.) подтверждает диагноз ПЭ.

«Золотым стандартом» диагностики явной ПЭ являются критерии West-Haven, однако этот диагностический метод представляется сугубо субъективным и имеет ограниченную согласованность в заключениях различных исследователей, особенно при ПЭ I степени, т. к. легкая гипокинезия, психомоторная заторможенность и рассеянность могут быть пропущены при клиническом осмотре.

Эксперты EASL/AASLD рекомендуют диагностировать явную ПЭ на основании клинической картины, отмечая, что ее ведущими диагностическими симптомами являются обнаружение/наличие у пациента дезориентации и астериксиса [1]. У пациентов с существенно измененным сознанием целесообразно для описания состояния

использовать шкалу оценки глубины комы Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS). Шкала Глазго предусматривает подсчет баллов, отражающих выраженность реакции больного на раздражители (табл. 3). Определяют способность к открыванию глаз, характер двигательной и вербальной реакций на простые стимулы (голосовое обращение и боль). Коме предшествуют менее глубокие формы угнетения сознания: спутанность сознания, сопор и ступор.

Рассматривая вопросы диагностики скрытой ПЭ, эксперты EASL/AASLD рекомендуют проведение различных нейрофизиологических и психометрических тестов.

Среди большого числа методик, направленных на выявление скрытой ПЭ, эксперты EASL/AASLD особо подчеркнули значимость как простых, выполняемых на бумаге при помощи ручки (психометрическая шкала ПЭ), так и компьютеризированных (тест задержки времени реакции, тест Струпа, тест ингибиторного контроля и SCAN-тест) и нейрофизиологических (тест критической частоты слияния мельканий, электроэнцефалография) тестов [1].

Лабораторные тесты. У пациента выявляются сыворотно-биохимические печеночные синдромы различной степени выраженности в зависимости от преимущественной направленности патологических процессов в печени [21, 22].

Синдром цитолиза, или синдром повреждения гепатоцитов (нарушение целостности, некроз гепатоцитов),

характеризуется прежде всего повышением аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), а также других ферментов – ЛДГ₅, альдолазы, орнитин-карбамилтрансферазы, сорбитдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы.

Синдром холестаза характеризуется повышением билирубина, главным образом конъюгированного (прямого), ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы, холестерина и желчных кислот.

В США в конце первого десятилетия XXI века ежегодно стационарное лечение требовалось в среднем 110 тысячам пациентам с ПЭ. Предполагается, что сходная ситуация отмечается и в европейских странах

Синдром мезенхимально-воспалительный, или синдром «воспаления», характеризуется повышением содержания различных фракций глобулинов, диспротеинемией, повышением содержания сывороточных иммуноглобулинов, изменением белково-осадочных проб (увеличение тимоловой и снижение сулемовой проб).

Синдром гепатодепрессии (гепатоцеллюлярной недостаточности) характеризуется снижением синтеза в гепатоцитах холинэстеразы, протромбина, холестерина, альбумина, мочевины, повышением неконъюгированного билирубина, аммиака в крови.

Эксперты EASL/AASLD отмечают, что только высокий уровень аммиака в крови имеет диагностическую или прогностическую ценность для пациентов с хроническим заболеванием печени. Однако в случае если содержание аммиака у пациента с ЯПЭ находится в пределах нормальных значений, диагноз ПЭ вызывает сомнения [1]. В случае приема лекарств, которые снижают уровень аммиака, повторное измерение уровня аммиака поможет оценить эффективность терапии.

Методы структурной нейровизуализации (компьютерная или магнитно-резонансная томография и другие подобные методы диагностики) не дают полной диагностической информации и имеют ограниченную ценность – их в основном используют для исключения структурных повреждений головного мозга у больных циррозом печени.

Однако эксперты EASL/AASLD отмечают, что риск внутримозгового кровоизлияния в 5 раз выше у пациентов с печеночной недостаточностью [1]. Поскольку данное состояние часто протекает скрыто, то сканирование мозга следует включить в план диагностики ПЭ или иных осложнений.

Дифференциальный диагноз. При дифференциальном диагнозе эксперты EASL/AASLD рекомендуют учитывать ряд нарушений, изменяющих уровень сознания (табл. 4).

Кроме нарушений, указанных в таблице 3, необходимо отметить, что сходные нейропсихические проявления могут наблюдаться и при поражении почек [12]. Врожденные дефекты синтеза мочевины, терапия глутаминой или аспарагиназой, а также синдром Рейя сопровождаются гипераммониемией и вызывают нейропсихическую симптоматику, сходную с таковой при ПЭ [11].

Таблица 3. Шкала оценки глубины комы Глазго

Признак	Оценка в баллах
Открывание глаз	
Произвольное	4
На обращение	3
На болевое раздражение	2
Отсутствует	1
Вербальный ответ	
Ориентированность полная	5
Спутанность речи	4
Речь неразборчива	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1
Двигательная реакция	
Выполнение команд	6
Локализация раздражения	5
Отдергивание	4
Патологическая сгибательная реакция (декортикация)	3
Патологическая разгибательная реакция (деребрация)	2
Отсутствует	1

Интерпретация результатов:

- общее количество баллов – от 3 до 15;
- максимальное количество баллов – 15;
- легкое угнетение сознания – 13–14 баллов;
- серьезные нарушения сознания – 11–13 баллов;
- глубокая кома – менее 11 баллов.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии [1]

Явная ПЭ или острая спутанность сознания	
Диабетическая	Гипогликемия, кетоацидоз, лактоацидоз, гиперосмолярная кома
Алкогольная	Интоксикация, абстинентный синдром, энцефалопатия Вернике
Лекарственная	Бензодиазепины, нейролептики, опиоиды
Нейроинфекции	
Электролитные нарушения	Гипонатриемия, гипокалиемия
Малая (несудорожная) эпилепсия	
Психиатрические нарушения	
Инсульт и внутричерепное кровоизлияние	
Тяжелый медицинский стресс	Органная недостаточность и воспаление
Другие проявления	
Деменция	Первичная и вторичная
Поражения головного мозга	Травмы, новообразования, нормотензивная гидроцефалия
Синдром обструктивного апноэ сна	

Лечение ПЭ включает: устранение провоцирующих (триггерных) факторов (табл. 3); диетические мероприятия; медикаментозную терапию.

Устранение провоцирующих факторов является первоочередной задачей в лечении явной ПЭ, поскольку у 90% пациентов само по себе может привести к улучшению их состояния, поэтому эксперты EASL/AASLD настоятельно рекомендуют выявлять и корректировать провоцирующие факторы ПЭ [1].

Диетические мероприятия. Коррекция метаболизма азота имеет решающее значение в лечении всех степеней ПЭ. Мальнутриция у пациентов диагностируется редко, несмотря на то что у 75% пациентов с ПЭ имеет место белково-калорийная недостаточность средней/тяжелой степени тяжести, сопровождающаяся потерей мышечной массы и энергетических депо. Длительное ограничение потребления белка вредно для больных ПЭ, т. к. потребность в белке у этих пациентов относительно выше, чем у здоровых лиц. Эксперты EASL/AASLD, подчеркивая, что мальнутриция и потеря мышечной массы являются факторами риска развития ПЭ и других осложнений цирроза, рекомендуют суточное потребление энергии сохранить на уровне 35–40 ккал/кг при условии идеальной массы тела, а ежедневное потребление белка – в пределах 1,2–1,5 г/кг [1]. Эксперты также советуют равномерно распределить прием небольших объемов пищи и жидких пищевых добавок в течение дня, а кроме того, ввести легкий перекус перед сном.

Эксперты рекомендуют ограничение потребления белка только в течение первых нескольких дней с момента появления ПЭ, но потом от этого следует отказаться. С целью уменьшения общего количества белка следует замещать его молочным, растительным белком или пероральным приемом аминокислот с разветвленной цепью. У пациентов с непереносимостью пищевого белка пероральный прием аминокислот с разветвленной цепью позволяет достичь рекомендуемого уровня потребления азота и в дальнейшем его поддерживать [1].

Медикаментозная терапия является важной частью лечения ПЭ. Для коррекции ПЭ могут использоваться различные лекарственные средства с разным уровнем доказательств их эффективности: невоссасывающиеся дисахариды (лактозула), антибактериальные препараты, Орнитин, аминокислоты с разветвленными цепями и пробиотики.

Лактулоза является препаратом первого выбора в лечении явной ПЭ. Сироп лактулозы принимают по 25 мл каждые 12 ч до появления по крайней мере 2 дефекаций мягким или неоформленным стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата титруется индивидуально для поддержания 2- или 3-кратного опорожнения кишечника в течение суток. Вместе с тем эксперты EASL/AASLD обращают внимание практикующих врачей на тот факт, что прием чрезмерно высоких доз лактулозы может привести к таким осложнениям, как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перианальных кожных покровов, а в некоторых случаях даже ускорить развитие ПЭ [1]. Антибиотики рассматриваются в качестве возможного дополнения к лактулозе при проведении профилактики явной ПЭ. Однако эксперты не оговаривают дозу, кратность и длительность приема антибактериальных препаратов.

В качестве препарата выбора можно рассмотреть внутривенное введение гипоазотемического препарата Орнитин.

Орнитин в форме аспартата синтезирован в 1960-х гг. в Японии как средство детоксикации при отравлении аммиаком, впоследствии стали успешно использовать при ПЭ. В состав препарата входят два важнейших действующих вещества – орнитин (субстрат цикла мочевины, функциональная способность которого при циррозе печени значительно ограничена) и аспартат (превращается в глутамат в реакциях трансаминирования).

Основной механизм действия Орнитина в форме аспартата – активация образования мочевины из аммиака через стимуляцию фермента карбамоилсинтетазы орнитинового цикла и непосредственного участия аспартата в качестве субстрата цикла Кребса.

Известно, что в системе внутрипеченочного обезвреживания аммиака принимают участие 2 основные системы: перипортальный и перивенозный гепатоцит. Соответственно 2 основных механизма – синтез мочевины с помощью карбамоилсинтетазы в перипортальном гепатоците и синтез глутамина в перивенозном гепатоците. Орнитин усваивается митохондриями перипортальных гепатоцитов, где служит метаболитом в образовании мочевины и также активирует карбамоилфосфатсинтета-

зу – фермент, ускоряющий синтез мочевины. Орнитин участвует в синтезе полиамина, что приводит к активации выработки НАДФ, увеличивая энергетический запас митохондрий гепатоцита.

Орнитин обезвреживает аммиак в перивенозных гепатоцитах и в мышечной ткани. В перивенозных гепатоцитах, в мышцах и головном мозге как дополнительная возможность утилизации аммиака работает цикл образования аминокислоты глутамина, где составная часть – аспартат – играет роль основного компонента в его синтезе. Аспартат превращается в аланин и оксалацетат, аланин, в свою очередь, снижает выделение энзимов из гепатоцитов (предотвращение снижения АТФ, снижение активности трансаминаз) – это способствует позитивному влиянию на пораженные гепатоциты. Орнитин, таким образом, снижает повышенный уровень аммиака в организме, и в частности в головном мозге, при нарушении дезинтоксикационной функции печени.

Существует достаточная доказательная база эффективности данного препарата при ПЭ, что и обуславливает включение препарата в рекомендации EASL/AASLD 2014 г. по лечению ПЭ [1] и ряд современных исследований и обзоров, посвященных лечению ПЭ [18, 23-31].

Эффективность Орнитина при ПЭ сопоставима с таковой лактулозы у пациентов с явной ПЭ [32], с лактулозой [24] и рифаксимин [33] у пациентов со скрытой ПЭ. В метаанализе 20 исследований (из баз PubMed, Embase, Scopus и исследований Cochrane Library, опубликованных до 31.07.2014) авторы [34] отметили тенденцию, которая позволяет рассматривать Орнитин в качестве наиболее эффективного и безопасного вмешательства в отношении клинического улучшения у пациентов с ПЭ по сравнению с другими применяемыми лекарственными препаратами.

В качестве препарата выбора можно рассматривать внутривенное введение гипозотемического препарата Орнитин

В РФ Орнитин зарегистрирован в 2 формах выпуска: в виде раствора для внутривенной инфузии и в форме гранулята для перорального приема. Вместе с тем эксперты EASL/AASLD настаивают на целесообразности парентерального применения Орнитина, основываясь на результатах исследования, в котором были зафиксированы улучшение психометрических тестов и снижение постпрандиального уровня аммониемии у больных персистирующей ПЭ только при внутривенном введении LOLA, тогда как пероральный прием препарата не влиял на данные показатели [1, 35].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора конкретного лекарственного препарата [36]. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился отечественный препарат – Орнилатекс® («ФармФирма СОТЕКС», ЗАО).

Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности

ОРНИЛАТЕКС® Очищение на высоте



Орнитин. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/мл 10 мл № 10



**Эффективное
средство
для лечения печени**

- In vivo образует два активных метаболита: аспартат и орнитин
- Нормализует повышенную концентрацию аммиака в организме при заболеваниях печени
- Активирует орнитиновый цикл образования мочевины
- Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания
- Производится из Европейской субстанции высокого качества



Регистрационный номер: ЛП-002691 от 31.10.2014

Отпускается по рецепту врача.
Перед применением ознакомьтесь
с инструкцией

На правах рекламы

лекарственного обеспечения для всех слоев населения [37, 38]. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [39, 40].

К основным показаниям препарата Орниталекс® относятся: 1) печеночная энцефалопатия; 2) острые и хронические заболевания печени, сопровождающиеся гиперамониемией. Форма выпуска препарата Орниталекс® –

концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг/мл в ампулах 10 мл. Режим дозирования препарата Орниталекс®: для приема внутрь – по 3–6 г 3 р/сут после еды; в/м – 2–6 г/сут; в/в струйно 2–10 г/сут; кратность введения – 1–2 р/сут; в/в капельно 10–50 г/сут. Длительность инфузии, частота и продолжительность лечения препаратом Орниталекс® определяются индивидуально.

Появление в арсенале врачей отечественного препарата Орниталекс® позволит улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатии.



ЛИТЕРАТУРА

- Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):642–59.
- Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227–42.
- Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M et al. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–8.
- Blachier M., Lelue H., Peck-Rado-savljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593–608.
- Комова А. Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;5. URL: <http://medi.ru/doc/f441416>. Htm/ Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Prevalence of hepatic diseases in Moscow. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014; 5. URL: <http://medi.ru/doc/f441416>. Htm
- Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–23.
- Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–73.
- Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–90.
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–1041.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосина Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011. 64 с./ Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fedosyina E.A. Therapy of hepatic cirrhosis complications. *Methodical guidance for doctors*. M.: Literatura; 2011. 64 p.
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016;1:44–53./Pavlov C.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical picture, diagnostics, therapy. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2016; 1: 44–53.
- Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432–40.
- Lockwood A.H. Hepatic Encephalopathy. In: *Neurology and General Medicine*. Fourth ed. Ed. by M.J.Aminoff. Ch. 14. Philadelphia; 2008. P. 265–79.
- Alonso J., Cordoba J., Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin Ultrasound CT MRI* 2014; 35:136–52.
- Henderson PK, Herrera J.L. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? *Clin Liver Dis*. 2015 Aug;19(3):487–95.
- Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2048–61.
- Waghray A, Waghray N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S75–81.
- Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton Pump Inhibitors as a Risk Factor for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis Patients With Ascites. *Hepatology*. 2016 Jul 30. doi: 10.1002/hep.28737.
- Маев И.В., Полунина Т.Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. *PMJ*. 2010;5: 291–6./Maev I.V., Polunina T.E. Hepatic encephalopathy. Algorithm of differential diagnostics and tactics of management. *RMZ*. 2010; 5: 291–6.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2010. 264 с./Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Hepatic diseases. SPb: LLC Izdatelstvo Foliant. 2010. 264 p.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2013. 154 с./Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Clinical finding, diagnostics and therapy of major hepatic and pancreatic diseases. Novokuznetsk: LLC Polygraphist. 2013. 154 p.
- Atluri DK, Prakash R, Mullen KD. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2011 Sep;1(2):77–86.
- Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;23(8):725–32.
- Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, Abdo Francis JM. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol*. 2011 Jun;10 Suppl 2: 66–9.
- Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;28(5):783–92.
- Moiseienko VO, Manzhali EH, Solonovych OS, Nykula TD. Pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatic encephalopathies in patients with liver cirrhosis. *Lik Sprava*. 2014 Nov;(11):39–47.
- Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):241–53.
- Petersen KU. Options in the treatment of hepatic encephalopathy. *Med Monatsschr Pharm*. 2015 May;38(5):160–4.
- Sussman NL. Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2015 Aug;19(3):551–63.
- Sharma P, Sharma BC. Management of overt hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1): 82–7.
- Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432–40.
- Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2014 Jul-Aug;20(4):225–32.
- Zhu GQ, Shi KQ, Huang S et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(7):624–35.
- Kircheis G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–60.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31./Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015; 1: 23–31.
- Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справочник поликлинического врача. 2012; 4: 32–6./Trukhan D.I. Originals and generics: reloading in the light of economic crisis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014; 4: 32–6.
- Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 11:45–9./Trukhan D.I. Choice of drug from positions of the rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum*. 2013; 11:45–9.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5:21–6./Trukhan D.I., Tarasova L.V. Rational pharmacotherapy and drug safety in cardiology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2013; 5: 21–6.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16./Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2013; 5: 9–16.

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

8 декабря 2016, Москва

Председатели:

Петунина Нина Александровна - заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО.

Мкртумян Ашот Мусаелович - заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции:

- Новые медицинские технологии в лечении сахарного диабета II типа
- Эволюция подходов к инсулинотерапии
- Пероральные методы лечения: новейшие препараты
- Современная возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета
- Профилактика сахарного диабета и его осложнений
- Кардиоэндокринология: новые подходы к профилактике и лечению
- Заболевания ЩЖ: современные возможности диагностики и лечения
- Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при различных эндокринных заболеваниях

Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал.

Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Проезд до ст. метро Краснопресненская, Баррикадная, Смоленская.

Регистрация и начало работы выставки в 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Место проведения:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Адрес: г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28.

Вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2

Проезд до ст. метро Арбатская, Смоленская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eecmedical.ru,

по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:

+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕБНОЙ КОРРЕКЦИИ

Статья посвящена одной из актуальных проблем внутренней медицины – вопросам диагностики и лечебной коррекции синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке.

Показаны закономерности расселения микрофлоры в различных отделах желудочно-кишечного тракта, дано определение «синдрома избыточного бактериального роста» в тонкой кишке. Изложены наиболее значимые факторы, приводящие к нарушению микробиоценоза тонкой кишки. Показаны возможности ряда диагностических методик и их место для верификации СИБР. Сформулированы основные принципы лечебно-профилактических мероприятий (лечение патологии, приведшей к его развитию; диетическая коррекция; деконтаминация условно-патогенной флоры; восстановление эубиоза; поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика возникновения развития микробной контаминации тонкой кишки (в период ремиссии)). С учетом современных требований, предъявляемых к «идеальным антибактериальным препаратам», особое место уделено рифаксимину-α (препарат Альфа Нормикс®) с учетом его высокой эффективности и безопасности применения.

Ключевые слова: микрофлора, «синдром избыточного бактериального роста» в тонкой кишке (СИБР), диагностика, лечебно-профилактические мероприятия, антибактериальная терапия, рифаксимин-α (Альфа Нормикс®).

M.D. ARDATSKAYA, MD, Prof., Central State Medical Academy of RF President Affairs Management, Moscow

EXCESSIVE BACTERIAL GROWTH SYNDROME IN SMALL INTESTINE UP-TO-DATE DIAGNOSTICS METHODS AND APPROACHES TO THERAPEUTIC CORRECTION

The article is devoted to one of the current issues of the internal medicine – to issues of diagnostics and therapeutic correction of the excessive bacterial growth syndrome (EBGS) in the small intestine.

Consistent patterns of microflora dissemination in various departments of the gastrointestinal tract are provided, the “excessive bacterial growth syndrome” in the small intestine is defined. The most significant factors leading to small intestine microbio-coenosis disturbance are set forth. Possibilities of a number of diagnostic methods and their place for EBGS verification are determined.

Major principles are therapeutic and preventive measures (treatment of pathology that led to its development; diet correction; decontamination of opportunistic flora, restoration of eubiosis; supporting therapy of the major disease and prevention of microbe contamination of the small intestine (in the period of remission)) are described.

Taking into account current requirements presented to “ideal antibacterial drugs”, special place is given to rifaximin-α (Alfa Normix®) due to its high effectiveness and safety of use.

Keywords: microflora, “excessive bacterial growth syndrome” in small intestine (EBGS), diagnostics, therapeutic and preventive measures, antibacterial therapy, rifaximin-α (Alfa Normix®).

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , т. е. число микробных клеток примерно на два порядка превышает численность собственных клеток макроорганизма [1–6].

Пищеварительный тракт (с позиции отдельной экологической ниши) является открытой биологической системой, колонизируемой в большей степени, чем другие биотопы, микроорганизмами, которые и составляют ее микробиоценоз.

С учетом ротовой полости количество микроорганизмов составляет 75% от всех представителей микрофлоры, заселяющей организм человека.

При этом популяционный состав микроорганизмов и численность зависят от уровня пищеварительного тракта.

В ротовой полости в норме обитает множество различных аэробных и анаэробных представителей микрофлоры. При этом доминируют в этом сообществе анаэробные микроорганизмы родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и др. В желудке обнаруживают в основном представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina* (не более 10^3 КОЕ/мл).

У здоровых людей в 12-перстной кишке микроорганизмы определяются в небольшом количестве – не более 10^4 микробных клеток в 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактерия-

ми, бактероидами, энтерококками и дрожжеподобными грибами (в ряде случаев).

В физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке колеблется от 10^{3-4} /мл содержимого в тощей кишке до 10^7 /мл – в подвздошной.

В проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии и факультативные анаэробы, сопоставимые с бактериальной флорой ротоглотки, а в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы.

Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки. Преимущественно анаэробная микрофлора толстой кишки контрастирует с большей частью аэробной флоры проксимальных отделов тонкой кишки. Концентрация бактерий колеблется от 10^5 до 10^9 микроорганизмов в 1 мл кишечного содержимого, содержащегося в терминальных отделах подвздошной кишки проксимально от илеоцекального клапана, и включает *Enterobacteriaceae* и строгие анаэробы, которые в норме не встречаются в тощей кишке. При продвижении к толстой кишке в области илеоцекального клапана изменяется тип бактерий и их концентрация.

В содержимом толстой кишки обычно обнаруживается 10^{12-14} микроорганизмов в 1 мл.

Под синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome*) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина B12. Данному состоянию как имеющему клинические эквиваленты уделяется большое значение [7–10].

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке является присутствие т. н. фекальных микроорганизмов (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов и клостридий) в концентрации более 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл аспирата из тощей кишки (до 10^9 – 10^{12} КОЕ/мл при III степени выраженности данного синдрома).

К наиболее значимым факторам, приводящим к нарушению микробиоценоза тонкой кишки, можно отнести:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонко-толстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами: гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в т. ч. у больных диабетом); синдром раздраженного кишечника (СРК);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в т. ч. связанные: с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный

желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы); с внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит); с патологией печени и желчевыводящих путей (гепатиты, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит), сопровождающиеся развитием билиарной недостаточности;

- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения – лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов.

При этом основными механизмами развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке являются: *нарушение моторики тонкой кишки*, приводящее к созданию благоприятных условий для размножения микроорганизмов; *нарушение функционирования илеоцекального клапана*, обеспечивающее ретроградное поступление бактерий из толстой кишки в тонкую; *нарушение секреции соляной кислоты, внешнесекреторной функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей*, способствующих поступлению и/или размножению микроорганизмов в верхних отделах ЖКТ.

Вышеизложенное приводит к увеличению общего числа микроорганизмов в тонкой кишке и изменению их бактериального спектра со сдвигом в сторону грамотрицательной флоры и анаэробных микроорганизмов.

Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит, патология гепатобилиарной системы, воспалительные и другие заболевания кишечника, в т. ч. синдром раздраженного кишечника, склеродермия, нейропатия, например, как осложнение сахарного диабета) и последствиях хирургического вмешательства и прочего составляет 40–99% [7, 8, 10].

Однако наиболее распространенными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями процессов пищеварения и всасывания и приводящими к развитию синдрома избыточного роста, являются заболевания желудка и органов гепатопанкреатодуоденальной системы. Это объясняется в первую очередь их участием в обеспечении пищеварения и анатомической близостью.

«Синдром избыточного бактериального роста», являясь следствием имеющихся патологических состояний, в свою очередь, усугубляет течение имеющейся патологии.

Клинически синдром избыточного бактериального роста проявляется диареей (секреторной и осмотической – различной выраженности) (патогенез представлен на рисунке 1), метеоризмом и нарушением процессов пищеварения и всасывания [7, 8].

Диагностика синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [7–10].

Можно думать о наличии синдрома контаминации тонкой кишки на основании данных анамнеза (операции, основное заболевание, антибиотикотерапия) и клинической картины. Далее при помощи методов инструментальной диагностики (рентгенологическое, эндоскопическое исследования, УЗИ и др.) подтверждают наличие нарушений органов и систем, способствующих развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Верификацию «СИБР» проводят с помощью *прямого и непрямых методов*.

Прямой метод заключается в посеве на среды дуоденального и еюнального содержимого, полученного с помощью стерильного зонда. Избыточный рост бактерий диагностируется в случае, если количество бактерий превышает 10^5 /мл или в нем определяются микроорганизмы, находящиеся в толстой кишке (энтеробактерии, бактероиды, клостридии и др.).

На основании характера и количества микрофлоры в тонкой кишке различают три степени выраженности СИБР: *I* – при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г); *II* – при увеличении аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/г); *III* – преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

Несмотря на то что посев флоры остается «золотым стандартом» для верификации бактериальной (инфекционной) заселенности биотопа, исследование культуры микроорганизмов не является «золотым стандартом» для диагностики избыточного бактериального роста.

Это связано с тем, что бактерии могут активно размножаться вне пределов досягаемости инструментария. Важно понимать, что избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого

кишечника. Кроме того, исследование культуры бактерий характеризуется высоким процентом ложно отрицательных результатов и плохой воспроизводимостью. И это в основном связано с невозможностью воспроизведения нативных условий обитания микроорганизмов и трудностью культивирования анаэробов [8, 10].

В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют *непрямые методы* дифференциации микроорганизмов, к которым относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры:

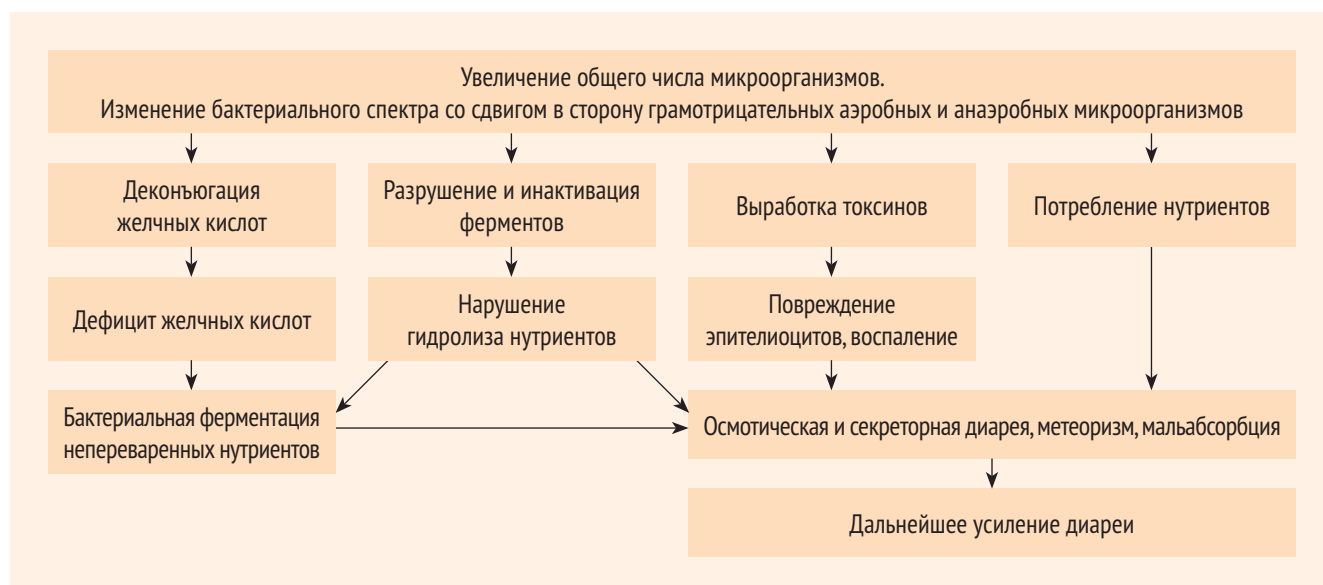
- водородный дыхательный тест с глюкозой,
- водородный дыхательный тест с лактулозой.

Водородный тест может применяться для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Этот показатель находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натошак. У больных с заболеваниями кишечника, протекающими с хронической рецидивирующей диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 15 ppm.

Применяется также нагрузка лактулозой. В норме лактулоза не расщепляется в тонкой кишке и метаболизируется микробной флорой толстой кишки. При бактериальном обсеменении тонкой кишки «пик» нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе определяет гораздо раньше.

Преимущества этого теста включают: неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника); хорошая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими; четкое отграничение метаболической активности бактерий и их хозяина.

Рисунок 1. Патогенез диареи, развивающейся при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке



Существуют и другие методы, основанные на изучении концентрации индикана, продуцируемого индолположительными микроорганизмами, фенола и паракрезола, являющихся метаболитами аэробных (в меньшей степени) и анаэробных (в большей степени) микроорганизмов, которые используются редко.

В настоящее время разработан и внедрен в практику способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в т. ч. кишечника (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 МЗ и соцразвития РФ), основанный на определении короткоцепочечных (монокарбонных) жирных кислот (КЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического анализа [11, 12].

Данный способ позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры: обладает большей чувствительностью и специфичностью исследования, воспроизводимостью результатов по сравнению с «рутинным» бактериологическим методом; обеспечивает высокую точность в оценке основных аэробных и, главное, анаэробных популяций микроорганизмов с указанием их родовой принадлежности, не требуя воспроизведения нативных условий обитания; допускает неограниченное время доставки в лабораторию, при этом не оказывая влияние на результаты исследования.

Диагностическим критерием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке является повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) более 0,08 мг/г и изменение их качественного состава (в норме процентное содержание уксусной кислоты составляет $73,9 \pm 0,6\%$, пропионовой – $14,9 \pm 0,3\%$, масляной – $11,2 \pm 0,2\%$), свидетельствующего об активизации тех или иных родов микроорганизмов.

Известно стандартное уравнение сахаролитического брожения с продукцией уксусной, пропионовой, масляной кислот, с выделением углекислого газа, водорода (в дальнейшем абсорбированные газы выделяются через легкие) и энергии. На этом принципе построен водородный дыхательный тест. Этот тип брожения при исследовании метаболитов характеризуется повышением продукции КЖК с доминированием в профиле долей пропионовой и масляной кислот. Однако существует другой тип брожения – пропионовокислый, при котором выделения водорода не происходит [13, 14], что проявляется доминированием в профиле кислот, в основном пропионовой. И это диктует необходимость применения не только ВДТ, но и исследования метаболитов микрофлоры (КЖК) для более точной диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Существует также метод газовой хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, основанный на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки иммунной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно в течение нескольких часов определить до 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов в различных биологических средах [9].

При многих преимуществах этого метода к недостаткам можно отнести особенности компьютерной обработки и др., большую стоимость исследования, зависящую от технического оборудования, и мн. др.

Дополнительные методы, используемые при синдроме избыточного бактериального роста, включают оценку функционального состояния тонкой кишки (в первую очередь моторной и пищеварительной) и верификацию нарушений процессов пищеварения и всасывания.

Наличие синдрома мальабсорбции подтверждается при обнаружении более 7 г нейтрального жира в кале, выделенного за сутки, или значительной концентрации сывороточного В-каротина, изменением результатов 14C-D-ксилозного теста и теста Шиллинга для определения всасывания витамина B12.

При наличии анатомических или патофизиологических изменений, предрасполагающих к развитию синдрома избыточного бактериального роста, его наличие подтверждается нормализацией перечисленных показателей после проведения антибактериальной терапии.

Лечебно-профилактические мероприятия при «синдроме избыточного бактериального роста» в тонкой кишке включают широкий арсенал средств [7–10, 12].

Его основными принципами являются: 1) лечение патологии, приведшей к его развитию; 2) диетическая коррекция; 3) деконтаминация условно-патогенной флоры; 4) восстановление зубиоза; 5) поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика возникновения развития микробной контаминации тонкой кишки.

В первую очередь проводится патогенетическое лечение основной патологии: при синдроме раздраженного кишечника это в первую очередь мероприятия, направленные на коррекцию моторно-эвакуаторной функции кишечника (например, с использованием миотропных спазмолитиков, блокаторов Na/Ca-каналов и др.); при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности НЯК, – на купирование воспаления (с использованием препаратов 5-АСК или глюкокортикоидных гормонов – будесонида, гидрокортизона), при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы обязательным является проведение адекватной ферментозаместительной терапии; при патологии билиарного тракта, сопровождающейся билиарной недостаточностью, необходимо использование препаратов, содержащих желчные кислоты (урсодезоксихолевая).

В ряде случаев правильно назначенное лечение основного заболевания уже способствует восстановлению кишечного микробиоценоза.

Диетические требования у больных с «синдромом избыточного бактериального роста» в тонкой кишке (с незначительной его выраженностью) заключаются в рекомендациях использования питательных веществ естественного происхождения, оказывающих при систематическом применении биокорректирующее действие.

Основными элементами такого лечебного питания являются продукты, содержащие пищевые волокна и олигосахариды растений, культуры бактерий, к примеру бифидобактерии (бифидосодержащие кефир, йогурт), или другие пребиотические компоненты (например, лактулоза).

Особую патогенетическую роль в питании играют пищевые волокна, которые не только являются прекрасным пищевым субстратом для сахаролитических анаэробов, способствующим поддержанию на нормальном уровне их количества, но и нормализуют моторику кишечника, корригируя основной патологический механизм развития синдрома избыточного бактериального роста.

Однако назначение пищевых волокон, в частности пищевых отрубей, при данной патологии должно быть очень индивидуально (не более 25–35 г/сут), т. к. их передозировка может вызвать ухудшение состояния (усиление метеоризма, болевого синдрома и т. п.). При этом современные лекарственные средства на основе пищевых волокон, например из семян подорожника (псиллиум), лишены этих побочных эффектов.

Также проводится коррекция нарушенного витаминного и микроэлементного баланса.

При выраженных проявлениях нарушения синдрома мальнутриции у больных с патологией органов пищеварения, сопровождающейся развитием синдрома избыточного бактериального роста, применяются ферментные препараты с различной энзимной активностью (10 000, 25 000, 36 000–40 000 Ед липазы).

Таким образом, поддержание питания — важная часть терапевтических мероприятий при синдроме избыточного бактериального роста. Необходимо помнить, что оно должно быть адекватным и пролонгированным по времени, несмотря на полную эрадикацию избыточного роста, т. к. повреждение слизистой оболочки тонкой кишки может сохраняться и после окончания лечения.

Когда дефицит питания возмещен, усилия должны быть сконцентрированы на устранении избыточного микробного роста. Обычно применяется комбинация медикаментов, восстанавливающих нормальную моторику кишечника и антимикробной терапии.

К наиболее используемым относят системные антибактериальные средства — метронидазол, цiproфлоксацин, неомицин, доксициклин, амоксициллина клавулат (аугментин). Возможна комбинация нитрофуранов (или хинолонов) с метронидазолом (для воздействия как на аэробную, так и на анаэробную флору).

К числу проблем, связанных с применением системных антибиотиков, относятся: отсутствие однозначно эффективного препарата и универсальной схемы терапии для конкретной клинической ситуации; рост антибиотикорезистентности; распространение фторхинолон-резистентных штаммов; рост резистентности к β-лактамам препаратам за счет β-лактамаз расширенного спектра у *Enterobacteriaceae*; увеличение частоты обнаружения полирезистентных штаммов и др. [15].

Таким образом, рост резистентности и другие нежелательные эффекты применения системных антимикробных средств, в т. ч. антибиотик-ассоциированные состоя-

ния, в частности диарея (ААД), аллергические реакции, гепато- (например, амоксициллин/клавулат — холестатический гепатит), ото-, нефротоксичность (Неомицин, метронидазол), повышение стоимости терапии и, наконец, замедленное выздоровление, — это значимые негативные стороны нерациональной и/или неэффективной антимикробной терапии.

Помимо объективных причин появления проблем антибиотикотерапии, существуют и субъективные, к которым можно отнести чрезмерное расширение показаний к применению системных антимикробных препаратов, слепое следование за симптомом или диагнозом, мнимая профилактика осложнений и др. [16, 17].

Каким должен быть «идеальный» кишечный антибиотик?

Он должен иметь:

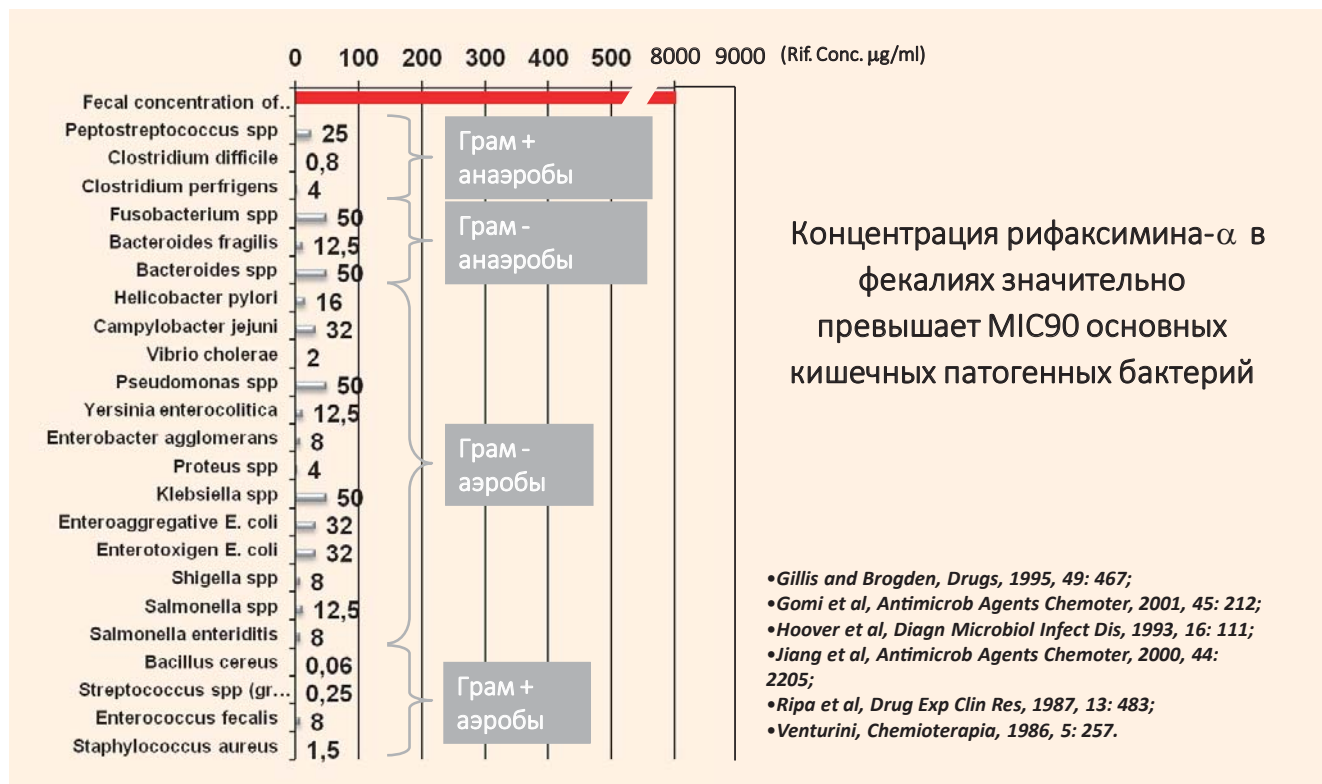
- Широкий антибактериальный спектр, позволяющий воздействовать на потенциального возбудителя.
- Создавать рабочую концентрацию (>MIC 90) в кишечнике.
- Обладать минимальным влиянием на нормальную микрофлору кишечника.
- Его действие должно ограничиваться ЖКТ.
- Обладать отсутствием системных побочных эффектов и хорошей переносимостью.
- Оказывать минимальное лекарственное взаимодействие.
- Обладать низкой вероятностью возникновения резистентности.

В настоящий момент в клинической практике препаратом выбора для устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке является невсасывающийся кишечный антибиотик Альфа Нормикс® (рифаксимин-α), соответствующий всем требованиям «идеального антибиотика» [18, 19].

Рифаксимин является полусинтетическим производным рифамицина. Рифаксимин может быть получен несколькими процессами, каждый из которых приводит к образованию вещества с одним и тем же химическим составом, но с различными пространственными конфигурациями молекулы, которые в данном случае называются полиморфными формами вещества. Синтезировано пять полиморфных форм рифаксимицина, т. е. рифаксимин-α, -β, -γ, -δ, -ε. Разные полиморфные формы рифаксимицина обладают разными фармакокинетическими свойствами. Препарат Альфа Нормикс® — это рифаксимин-α.

Альфа Нормикс® (рифаксимин-α) обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную аэробную (*Enterococcus* spp., *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др.) и анаэробную (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Bacteroides fragilis* и др.) флору (рис. 2).

Рифаксимин-α достигает очень высокой концентрации в фекалиях (8 000 мкг/г) и выводится из организма без изменений в течение 5–6 дней после окончания введения. Концентрация рифаксимицина-α в фекалиях значительно превышает MIC90 основных кишечных патоген-

Рисунок 2. Альфа Нормикс® обладает широким спектром антибактериальной активности

ных бактерий. Рифаксимин-α необратимо связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальной клетки с образованием стабильного лекарственно-ферментного комплекса и обладает бактерицидным действием.

Благодаря пиримидиновой группе рифаксимин-α практически не всасывается из ЖКТ путем пассивной диффузии (рис. 3). Профиль безопасности Альфа Нормикса сопоставим с плацебо благодаря минимальному всасыванию (<1%) [20]. Поэтому отсутствует риск почечной токсичности, гепатотоксичности, системного накопления; лекарственных взаимодействий (исследования мидазолама и оральных контрацептивов), отсутствует гиперчувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам.

Профиль безопасности рифаксимины-α сопоставим с плацебо в ряде исследований (TARGET 1&2). Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 10 пациентов в группе рифаксимины (1,6%) и 15 пациентов в группе плацебо (2,4%). Не было ни одного случая *Clostridium*-ассоциированной диареи или ишемического колита, не было зафиксировано ни одного летального исхода [19].

Проведенное исследование изменения кишечной микрофлоры после 5-дневного приема рифаксимины-α (800 мг/сут в течение 5 дней у 10 здоровых добровольцев) показало восстановление нормальной микрофлоры, существовавшей до лечения, через неделю после отмены Альфа Нормикса (рис. 4).

Резистентность бактерий (или снижение их чувствительности), являющаяся общей проблемой для всех антибиотиков, не является клинически значимой для рифаксимины-α, поскольку:

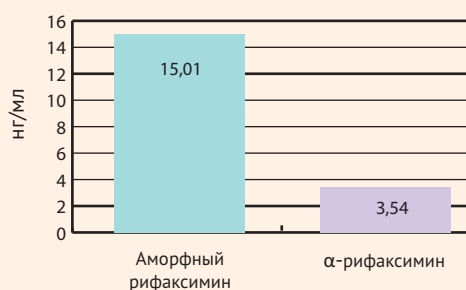
■ Рифаксимин-α, вследствие своего минимального всасывания, не достигает системной концентрации, способной к селекции резистентных штаммов вне желудочно-кишечного тракта.

■ В желудочно-кишечном тракте возможна селекция ряда штаммов, резистентных к рифаксимины, но такие штаммы нестабильны при отсутствии рифаксимины и неспособны колонизировать желудочно-кишечный тракт.

Резистентность к рифаксимины-α зависит от одноступенчатой хромосомной мутации целевого фермента

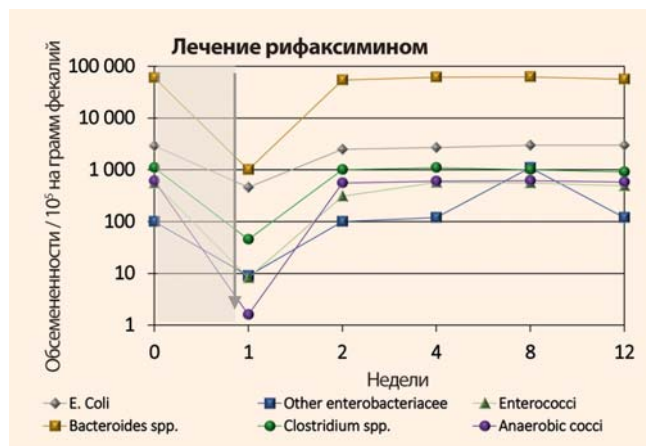
Рисунок 3. Рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) практически не всасывается в кровь (<1%) в отличие от аморфного рифаксимины

Максимальная концентрация рифаксимины в плазме после перорального приема α- или аморфного рифаксимины



Marzo et al, *Dig. Liv. Dis.*, 2010, 42S: S61-S192.

Рисунок 4. Через неделю после отмены Альфа Нормикса восстанавливается нормальная микрофлора, существовавшая до лечения



(ДНК-зависимой РНК-полимеразы) и не передается другим бактериальным клеткам. Резистентность ассоциирована с мутацией в пределах 81bp области β субъединицы гена (ген *groB*) у *Mycobacterium* spp., *H. pylori* и *E. coli*. Ген резистентности к рифаксимино- α не передается другим бактериальным клеткам.

Рифаксимин- α используется в Италии с 1987 г. Альфа Нормикс® не вызывает перекрестной бактериальной резистентности. По имеющимся данным, отсутствует рост числа резистентных к рифампицину штаммов микобактерий туберкулеза.

Альфа Нормикс® эффективен и безопасен при ежемесячном курсовом и длительном (до 4 лет) применении [21, 22].

Эффективность Альфа Нормикса при СИБР зависит от дозы. Наиболее эффективной дозой является 1 200 мг/сут (по сравнению с 600 и 800 мг/сут) [23]. Надо отметить безопасность высоких доз применения рифаксимино- α в максимально высоких дозах для перорального приема (крысы 300 мг/кг; собаки 1 000 мг/кг) не приводил к изменению важнейших функциональных показателей.

Альфа Нормикс® при СИБР необходимо назначать в дозе 800–1 200 мг/сут в течение 7 суток, возможны повторные и длительные курсы.

В качестве дополнительных мероприятий по профилактике развития избыточного роста условно-патогенной микрофлоры можно использовать пробиотики, содержащие культуру бактерий (средства из апатогенных представителей рода *Bacillus*), лиофилизированных дрожжей *Saccharomyces boulardii*, или препараты, содержащие культуральную жидкость (активные метаболиты *B. subtilis*), обладающие антагонистической активностью и др., либо применять энтеросорбенты.

В ряде случаев используют комплексные иммунные препараты (КИП), рекомбинантные пробиотики в случаях ослабления местного и системного иммунитета.

Одновременно целесообразно проводить восстановление аутохтонной микрофлоры с использованием про- и пребиотических средств [24].

Их включение в программы терапии различных заболеваний преследует следующие основные цели:

1. Улучшение клинического течения основного заболевания – снижение выраженности и длительности существования клинических симптомов, улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения, профилактика осложнений, снижение частоты рецидивирования хронических заболеваний.
2. Повышение эффективности других методов лечения (за счет восстановления чувствительности рецепторного аппарата кишечника).
3. Профилактика побочных эффектов фармакотерапии.
4. Повышение качества жизни пациентов.

Средств коррекции нарушений микрофлоры кишечника достаточно много, постоянно появляются их новые разновидности и подвиды.

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов (симбиотики).

В коррекции микробиологических нарушений при синдроме избыточного бактериального роста предпочтение следует отдавать пробиотикам, содержащим активные, живые микроорганизмы в оптимальных концентрациях. К таким биологическим препаратам относятся средства, содержащие бифидо- и лактобактерии, т. е. те микроорганизмы, которые составляют основу колонизационной резистентности кишечного барьера. Бифидобактерии являются сахаролитическими микроорганизмами, продуцирующими большое количество продуктов, снижающих pH кишечного содержимого (уксусную, молочную, муравьиную и янтарную кислоты). К положительным свойствам бифидобактерий также следует отнести обеспечение оптимальных условий для метаболической деятельности лактобактерий, что в сумме создает благоприятную среду для полноценного функционирования кишечной палочки и самих бифидобактерий.

Лактобактерии обладают особенностью эффективно подавлять гнилостную и гноеродную условно-патогенную микрофлору (протей, клостридии) и др., что обеспечивается продукцией органических кислот (в основном молочной), перекисей, антибиотиков и бактерицидных субстанций (лизоцим и спирт). Кроме того, лактобактерии индуцируют синтез интерферона, провоспалительных цитокинов, иммуноглобулина А.

Данные межмикробные взаимодействия лежат в основе восстановительного влияния нормальной микрофлоры на состояние слизистой оболочки кишечника.

С этой же целью используются и *пребиотики* (т. е. препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника).

Основная цель включения в терапию этого класса препаратов заключается в создании оптимальной среды

обитания микроорганизмов и стимуляции роста индигенной флоры, выполняющей для организма хозяина многочисленные функции, в т. ч. и обеспечение колонизационной резистентности, что крайне важно в данном случае.

Типичными представителями пребиотиков являются пищевые волокна (псиллиум) и соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов – дисахариды (лактоулоза), фруктоолиго- и полисахариды (инулин), которые широко распространены в природе или легко синтезируются химическим путем.

В последние годы все большее внимание уделяется пищевым волокнам, с одной стороны, с позиции диетической коррекции и функционального питания, которое является основной частью профилактических мероприятий для предупреждения развития контаминации микроорганизмами тонкой кишки, с другой стороны – в качестве медикаментозного лечения.

Следует помнить, что необходимо проводить поддерживающую терапию основного заболевания, т. к. удлинение ремиссии приводит к более благоприятному прогнозу.

Таким образом, в данной статье представлено современное представление о «синдроме избыточного бактериального роста» в тонкой кишке и механизмы его формирования при различных патологических состояниях. Существующие на настоящий момент методы диагностики этого синдрома способны объективно оценить характер микробиологических изменений в тонкой кишке, что, в свою очередь, позволяет врачам правильно проводить лечение.

Имеющийся арсенал лекарственных средств и правильность их использования дают возможность с высокой эффективностью и безопасностью проводить коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза тонкой кишки в каждом конкретном случае.



ЛИТЕРАТУРА

- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.М., Захаренко С.М. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 5: 13-50./Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.M., Zakharenko S.M. et al. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis): up-to-date state of the issue, complex diagnostics and therapeutic correction. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 5: 13-50.
- Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. *Современная медицинская наука*, 2013, 1-2: 21-50./Shenderov B.A. Targets and effects of short-chain fatty acids. *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*, 2013, 1-2: 21-50.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 т. М.: Грант, 1998./Shenderov B.A. Medical microbe ecology and functional diet. In 3 volumes. M: Grant, 1998.
- Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховицкий В.Г., Яковенко Э.П. и соавт. Изменения родовой состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии. *Практикующий врач*, 1999, 16(3): 14-19./Grigoriev P.Y., Korovina V.I., Zhukhovitsky V.G., Yakovenko E.P. et al. Change of the generic composition of the intestinal microflora and the degree of intestinal dissemination: bacteriologic characteristics, clinical value, therapeutic issues. *Praktikuyushiy Vrach*, 1999, 16 (3): 14-19.
- Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007./Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Intestinal dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: modern state of the problem. Guidance for doctors. M: GEOTAR-Media, 2007.
- Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Edited by J.-C. Rambaud, J.-P. Buts, G. Corthier, B. Flourie. London. John Libbey, Evrotext. 2006. 247 p.
- Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Consilium medicum*, 2008, 7(9): 44-50./Maev I.V., Samsonov A.A. Therapeutic tactics at the excessive bacterial growth syndrome in the small intestine. *Consilium medicum*, 2008, 7 (9): 44-50.
- Oren Zaidel and Henry C. Lin. Practical Gastroenterology July 2003 27 <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=270&pr=print> (Непосвоенные гости: влияние усиленного бактериального роста в тонком кишечнике на состояние питания/Uninvited guests: effect of increased bacterial growth in the small intestine on the nutritional status)
- Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А., Калоев Ю.К. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии. *Трудный пациент*, 2007, 5: 44-49./Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A., Kaloyev Y.K. Intestinal dysbacteriosis: issues of biological therapy. *Trudny Patient*, 2007, 5: 44-49.
- Нутрициология в гастроэнтерологии. Под ред. Костюченко Л.Н. (коллектив авторов) С. 440. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания как лимитирующий фактор энтеральной алиментации. Глава 9. М.: ИМК, 2013. С. 141-169./Nutritiology in gastroenterology. Ed. by Kostyuchenko L.N. (a team of authors). P.440, Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome and disturbance of digestion and absorption as a limiting factor of enteral alimentation. Chapter 9. M: IMK, 2013. P. 141-169.
- Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минускин О.Н. Патент РФ на изобретение «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии» №2220755 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2-C6 методом газожидкостной хроматографии», 2002./Ardatskaya M.D., Ikonnikov N.S., Minushkin O.N. RF Patent for invention "Method to unmix a mixture of fatty acids of C2-C6 fraction by gas-liquid chromatography method", 2002.
- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. Учебное пособие для врачей. М.: Форте принт, 2011, 56 с./Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome. Textbook for doctors. M: Forte Print, 2011, 56 p.
- Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минускин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка: некоторые аспекты диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014, 12: 30-36./Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Syndrome of excessive bacterial growth in patients with reduced acid-producing gastric function: some diagnostics aspects. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2014, 12: 30-36.
- Готтшальк Г. Метаболизм бактерий. Пер. с англ. М.: Мир, 1982., 230 с./Gottshalk G. Bacterial metabolism. Transl. from English. M: Mir, 1982, 230 p.
- Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect*, 2008 Dec, 14(Suppl 6): 2-8.
- Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики: конкуренты или синергисты. *РМЖ*, 2013, 13: 705-708./Zakharenko S.M. Antibiotics and probiotics: rivals or synergists. *RMZ*, 2013, 13: 705-708.
- Захаренко С.М., Суворов А.Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? *Consilium medicum*, 2009, 8(11): 47-51./Zakharenko S.M., Suvorov A.N. Antibiotics, probiotics, prebiotics: friends or foes? *Consilium medicum*, 2009, 8 (11): 47-51.
- Normix (Rifaximin) approved Summary of Product Characteristics, Italy.
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448328>.
- Marzo et al. *Dig. Liv. Dis*, 2010, 42S: S61-s192.
- Mullen KD et al. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12.
- Antonio Colechia et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterology*, 2007 January 14, 13(2): 264-269.
- Lauritano EC. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005 July, 22(Issue 1): 31-35.
- Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет*, 2015, 13: 94-99./Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in correction of microbiological disturbances. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 13: 94-99.

М.А. БУТОВ, д.м.н., профессор, Е.М. ШУРПО, П.С. КУЗНЕЦОВ, к.м.н., И.А. ЗАГРВСКАЯ, к.м.н.
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСКИНЕЗИЙ КИШЕЧНИКА

Селективные миотропные спазмолитики являются наиболее эффективными современными средствами коррекции боли при СРК. В настоящее время на отечественном рынке представлены различные препараты мебеверина гидрохлорида, доза действующего вещества в которых идентична, но они производятся по различной технологии. Нами установлено, что у пациентов с СРК прием препарата Нияспам (Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) в стандартных дозах в течение 2 недель показал высокую эффективность в купировании болевого синдрома и дискинезий кишечника. Нияспам достоверно снижает относительную мощность сокращений кишечника, нормализует ритмичность сокращений, но действует преимущественно в нижних отделах ЖКТ. Особенности технологии производства позволяют мебеверину высвобождаться из капсулы постепенно, что является чрезвычайно важным в лечении дискинезий кишечника.

Ключевые слова: мебеверина гидрохлорид, дискинезии кишечника, синдром раздраженного кишечника.

M.A. BUTOV, MD, Prof., E.M. SHURPO, P.S. KUZNETSOV, PhD in medicine, I.A. ZAGRAVSKAYA, PhD, SBEI HPE Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
DRUG CORRECTION OF INTESTINAL DYSKINESIAS

Selective myotropic spasmolytics are the most effective modern correction means for pain at irritable bowel syndrome. Currently various drugs of mebeverine hydrochloride are represented in the domestic market, the dosage of the active substance in which is identical but they are produced by various technologies. We established that in patients with the irritable bowel syndrome administration of the drug Niaspam (Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) at standard dosages for 2 weeks showed high effectiveness in arresting pain syndrome and intestinal dyskinesias. Niaspam statistically reliably reduces the relative intensity of intestinal contractions, normalizes the contraction rhythmicity but effective predominantly in lower parts of the gastrointestinal tract. Peculiarities of the production technology allow gradual mebeverine release from the capsule, which is extremely important in therapy of intestinal dyskinesias.

Keywords: mebeverine hydrochloride, intestinal dyskinesias, irritable bowel syndrome.

В структуре заболеваемости органов пищеварения функциональный генез расстройств желудочно-кишечного тракта имеет большой удельный вес. Наиболее часто встречающимся представителем функциональных гастроинтестинальных расстройств, привлекающим особое внимание медицинской общественности, является синдром раздраженного кишечника (СРК).

Он встречается у 3–20% общей численности населения (в зависимости от диагностических критериев) [1]. Среди всех обращений за специализированной медицинской помощью СРК составляет 20% [2].

Лечение пациентов с СРК предполагает комплексный подход к терапии, включающей диетические рекомендации, при необходимости применение психотропных препаратов, восстановление моторной функции кишечника.

Для купирования болевого синдрома, коррекции моторной дисфункции при СРК используются различные по своему механизму действия группы спазмолитиков: антихолинергические, гладкомышечные миорелаксанты, а также селективные блокаторы кальциевых каналов и периферические агонисты опиатных рецепторов [3, 4].

Селективные миотропные спазмолитики являются наиболее эффективными современными средствами коррекции болевого синдрома [5, 6].

Выраженной антиспастической активностью обладает мебеверина гидрохлорид, который оказывает прямое миотропное действие. Его достоинствами являются селективность в отношении гладкой мускулатуры кишечника и желчевыводящих путей и отсутствие системных нежелательных эффектов [7]. Препарат обладает особой тропностью к мышечной ткани, он блокирует натриевые каналы клеточной мембраны, препятствуя поступлению ионов натрия и кальция в клетку, ответственных за сокращение мышц, и ослабляет влияние норадреналина на адренорецепторы. Это позволяет избежать длительной релаксации и гипотонии мышц [8].

В настоящее время на отечественном рынке представлены несколько препаратов мебеверина гидрохлорида, дозировка действующего вещества в 1 капсуле которых составляет 200 мг.

Препарат Нияспам (Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) изготавливается по уникальной технологии гранулирования из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала – воска. Гранулы инкапсулируются и образуются капсулы с модифицированным высвобождением, что позволяет программировать скорость и место высвобождения лекарственного вещества.

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности мебеверина гидрохлорида (Нияспам,

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) в купировании абдоминального болевого синдрома и нарушений моторики при СРК.

Материалы и методы. После подписания информированного согласия в исследование было включено 27 пациентов (16 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 21 до 47 лет. Средний возраст – $34,2 \pm 12,2$ лет.

Критерии включения в исследование: пациенты с синдромом раздраженного кишечника без манифестирующих сопутствующих заболеваний.

Критерии исключения: лица с синдромом хронической боли, перенесенными абдоминальными хирургическими вмешательствами менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; структурной патологией желудочно-кишечного тракта; воспалительными заболеваниями кишечника; обструкцией желчных протоков; конкрементами желчного пузыря; непереносимостью лактозы; нестабильным сопутствующим заболеванием, злоупотреблением алкоголем; употреблением наркотиков и психическими расстройствами.

По нозологическому принципу были сформированы 2 группы: группу 1 составили 15 пациентов с СРК с преобладанием диареи; группу 2 – 12 пациентов с СРК с преобладанием запоров.

Все пациенты с первого дня лечения получали Нияспам по 200 мг 2 раза в сутки за 20 мин до еды на протяжении 2 недель. Пациентам с диареей дополнительно назначали кишечные адсорбенты через 1 ч после еды в общепринятых дозах. Пациенты с запорами дополнительно получали лактулозу по 15–30 мл 1 раз в сутки до восстановления стула. Всем пациентам было рекомендовано соблюдение диеты в соответствии с основным заболеванием.

Для купирования болевого синдрома, коррекции моторной дисфункции при СРК используются различные по своему механизму действия группы спазмолитиков: антихолинергические, гладкомышечные миорелаксанты, а также селективные блокаторы кальциевых каналов и периферические агонисты опиатных рецепторов

Все пациенты проходили лечение и обследование в соответствии с имеющимися Стандартами, утвержденными Приказом № 906н Минздрава России от 12 ноября 2012 г. Клиническое обследование больных включало в себя традиционную оценку жалоб, анамнеза болезни и жизни, данных объективного обследования в соответствии с Римскими критериям III. Наряду с общепринятыми клиничко-лабораторными тестами, обследуемым пациентам проводилась эндоскопия толстой кишки. У всех пациентов проводилось определение выраженности болевых ощущений с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и исследование моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по данным периферической электрогастроэнтероколографии (ЭГЭКГ). Первичное исследование моторики ЖКТ проводилось амбулаторно



Нияспам

Мебеверин гидрохлорид 200 мг № 30 капсулы пролонгированного действия

Современный миотропный спазмолитик, созданный по уникальной технологии гранулирования из горячего расплава¹

- Применяется при любых проявлениях синдрома раздраженного кишечника²
- Нормализует моторно-эвакуаторную функцию кишечника²
- Не обладает антихолинергическим действием³



МЕБЕВЕРИН
НИАСПАМ
Капсулы пролонгированного действия 200 мг

1. Информация из регистрационного досье на препарат Нияспам в разделе «Данные о производстве готового лекарственного препарата: схема и описание производственного процесса препарата».

2. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Ардатская М.Д. «Современная производственная терапия в практике врача-терапевта». «Кремлевская медицина», №4, 2013.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Нияспам.



За дополнительной информацией обращаться в представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва.

Адрес: 129223, г. Москва, просп. Мира, д. 119, стр. 537/2
Телефон: (495) 234-56-11
www.sunpharma.com

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

RU PL-000027

NIAS-Health-10-08-2016

Таблица 1. Влияние препарата Ниаспам на моторику желудочно-кишечного тракта

Показатель	Отдел ЖКТ	Среднее значение (до лечения)	Среднее значение (после лечения)
Отношение мощностей (Pi)/PS, (%)	Желудок	27,6[26,6;30,3]	31,2[28,4;38,3]
	ДПК	2,8[1,7;3,6]	2,1[1,6;2,5]
	Тощая	5,7[4,1;6,2]	4,9[4,2;5,7]
	Подвздошная	14,2[13,2;17,3]	13,9[11,8;14,5]
	Толстая	44,2[37,5;53,7]	47,1 [42,4;50,7]
Коэффициент ритмичности Kritm	Желудок	20,2[11,5;28,5]	19,3[15,9;23,9]
	ДПК	4,3[2,6;7,0]	3,0[2,4;3,8]
	Тощая	5,9[4,2;10,1]	5,0[4,3;6,5]
	Подвздошная	15,1 [6,3; 17,4]	7,6[7,1;9,9]*
	Толстая	34,9[16,8;48,6]	23,2[22,7;28,7]*

* различия достоверны (p < 0,05).

или в первые сутки госпитализации, а повторные – через 14–17 дней после госпитализации.

Результаты исследования. Выраженность болевого синдрома при СРК, по данным ВАШ, составила в среднем $4,03 \pm 0,81$ балла. У пациентов с СРК с запором частота стула в среднем составляла 1 раз в 4,8 дня, у 58% выделяющийся кал соответствовал 1 типу а, у 42% – 2 типу по Бристольской шкале типов кала. Также пациенты данной группы предъявляли жалобы на метеоризм (92%), ощущение неполного опорожнения кишечника (42%).

При СРК с диареей частота стула составила в среднем $6,1 \pm 1,2$ раза в сутки. Выделяющийся кал соответствовал 6-му типу у 58%, у 25% – 5-му типу и у 17% –

7-му типу по Бристольской шкале типов кала. У лиц с СРК с диареей болевой синдром чаще всего сопровождался метеоризмом (у 67%), урчанием в животе (у 42%). Через 2 недели лечения у больных, получающих Ниаспам, отмечалась положительная динамика: отмечено достоверное снижение болевого синдрома до $0,86 \pm 0,28$ балла (p < 0,05).

К 14-му дню наблюдения большинство пациентов, принимающих Ниаспам, отметили исчезновение диспептических нарушений. Так, в группе СРК с запором сохранялись жалобы на метеоризм только у 25% пациентов, на ощущение неполного опорожнения кишечника – у 8% пациентов; частота стула составила в среднем 1 раз в $1,8 \pm 0,5$ дня, у 58% пациентов выделяющийся кал соответствовал 4-му типу, у 25% – 3-му типу, у 17% – 2-му типу по Бристольской шкале кала. При СРК с диареей у 33% сохранялись жалобы на метеоризм, урчания в животе пациенты не отмечали; частота стула в среднем составила $2,4 \pm 0,6$ раза в сутки. Выделяющийся кал соответствовал 4-му типу у 50% пациентов, у 33% – 5-му типу, у 17% – 6-му типу по Бристольской шкале типов кала.

Селективные миотропные спазмолитики являются наиболее эффективными современными средствами коррекции болевого синдрома

По данным периферической ЭГЭЖГ у пациентов с СРК с диареей до лечения по сравнению с нормой, нами было зарегистрировано повышение мощности миоэлектрической активности в желудке (в 1,8 раза), подвздошной (в 1,4 раза) и толстой кишке (в 2,3 раза), повышение коэффициента ритмичности желудка (в 1,4 раза), подвздошной (в 1,6 раза) и толстой кишки (в 1,5 раза).

Таблица 2. Особенности влияния препарата Ниаспам на моторную функцию желудочно-кишечного тракта у пациентов с двумя формами СРК

Показатель	Отдел ЖКТ	СРК с запором		СРК с диареей	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мощность в отделе ЖКТ (P(i))	Желудок	5,3[5;10,7]	15,6[2,7;19,71]*	6,3[1,1;263,61]	4,0[0,6; 10,3]
	ДПК	1,2[0,4; 1,5]	2,2[0,5;5,9]	0,5Г0,05;1,3]	0,2Г0,1;1,5]
	Тощая	2,2[1,1;2,3]	3,3[0,6;3,8]	1,0[0,1;6,3]	0,5[0,1;1,6]
	Подвздошная	3,4[2,9;5,5]	9,1[1,7;9,8]*	2,8[0,5;28,6]	1,8[0,4;5,3]
	Толстая	9,5[4,4; 11,9]	23,5[4,9;25,5]*	8,5[4,4;34,1]	19,5[1,2;27]*
Коэффициент ритмичности Kritm	Желудок	12,8[10,5;13,5]	19,7[8,7;55,4]	14,3[6,1;79,3]	11,3[5,4;20,6]
	ДПК	3,4[3,0;5,8]	8,2[3,3;15,3]	2,7[1,0;36,6]	2,0[0,8;2,8]
	Тощая	5,2[4,4;7,6]	9,6[3,8;21,2]	4,0[2,0;44,7]	3,3[1,8;5,7]
	Подвздошная	7,7[6,6;8,1]	9,6[3,8;21,2]	6,1[3,0;63,7]	8,1[2,8;9,1]
	Толстая	16,2[14,6;20]	18,1 [13,6;75,3]	48,5 [10,0;111,3]	18,3[6,0;23,1]*

* различия достоверны (p < 0,05).

У пациентов с СРК с запором выявлено снижение мощности миоэлектрической активности желудка, подвздошной и толстой кишки, повышение относительной мощности ДПК и снижение показателей коэффициента ритмичности подвздошной и толстой кишки относительно показателей здоровых лиц.

Проведенные исследования показали эффективность Ниаспама (мебеверина гидрохлорид) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в купировании болевого синдрома и нарушений моторики у пациентов с СРК. Он достоверно снижал относительную мощность сокращений кишечника, нормализовал ритмичность сокращений

На фоне приема Ниаспама у лиц с СРК обеих групп достоверно изменились средние показатели периферической ЭГЭКГ: суммарная мощность электрической активности уменьшилась в 2,6 раза, нормализовалась мощность сокращений в толстой кишке (снизилась в 2,4 раза), подвздошной кишке (снизилась в 2,8 раза).

Коэффициент ритмичности подвздошной и толстой кишки снизились в 1,9 и 1,5 раза соответственно и приблизились к показателю здоровых лиц ($p < 0,05$). Но сохранялись повышение мощности миоэлектрической активности и коэффициента ритмичности желудка (табл. 1).

Вместе с тем у пациентов с СРК с запором отмечалась нормализация показателей периферической ЭГЭКГ: в 2,9

раза увеличилась мощность миоэлектрической активности желудка, в 2,7 раза – подвздошной кишки, в 2,5 раза – толстой кишки; коэффициенты ритмичности подвздошной и толстой кишки увеличились в 1,2 и 1,1 раза соответственно, до показателей здоровых лиц. У пациентов с СРК с диареей на фоне приема препарата Ниаспам сохранялось снижение мощности миоэлектрической активности в желудке, ДПК, тощей и подвздошной кишке, но отмечалась нормализация показателя в толстой кишке (увеличение в 2,3 раза); коэффициент ритмичности оставался ниже показателей здоровых лиц в ДПК и тощей кишке, была отмечена тенденция к увеличению его в подвздошной кишке (в 1,3 раза), снизился в 2,7 раза коэффициент ритмичности толстой кишки (табл. 2).

Вывод: проведенные исследования показали эффективность Ниаспама (мебеверина гидрохлорид) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в купировании болевого синдрома и нарушений моторики у пациентов с СРК. Он достоверно снижал относительную мощность сокращений кишечника, нормализовал ритмичность сокращений. Особенности технологии производства Ниаспама позволяют мебеверину высвобождаться из капсулы постепенно, преимущественно в нижних отделах ЖКТ, что является чрезвычайно важным в лечении функциональных заболеваний кишечника.

Ниаспам является эффективным препаратом в лечении абдоминального болевого синдрома при обеих формах СРК и нормализует моторно-эвакуаторную функцию кишечника, что приводит к улучшению качества жизни пациента.



ЛИТЕРАТУРА:

1. Gwee K.A. Irritable bowel syndrome in developing countries – a disorder of civilization or colonization? [Text] / K.A. Gwee // *Neuro-gastroenterol Motil.* – 2005. – Vol. 17. – P.317-324.
2. Hammerle, C.W. Updates on treatment of irritable bowel syndrome [Text] / C.W. Hammerle, C.M. Surawicz // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 17. – P. 2639-2649.
3. Белоусова Е.А. Эффективность комплексной терапии с включением препарата Адепресс (пароксетин) у больных синдромом раздраженного кишечника [Текст] / Е.А. Белоусова, М.Н. Подлесских, О.М. Цодикова // *Фарматека.* – 2014. – №20. – С. 59-65/
4. Belousova, E.A. Effectiveness of complex therapy with inclusion of Adepress (Paroxetine) in patients with irritable bowel syndrome [Text] / E.A. Belousova., M.N. Podlesskikh, O.M. Tsodikova // *Farmateka.* – 2014. No.20. – P. 59-65.
5. Минушкин О.Н. Патофизиология абдоминальной боли. Современные подходы к терапии моторных нарушений [Текст] / О.Н. Минушкин, Г.А. Елизаветина // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* – 2012. – №3. – С. 58./Minushkin, O.N. Pathophysiology of abdominal pain. Modern approaches to motor disturbances therapy [Text]/O.N. Minushkin, G.A. Elizavetina// *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologia.* – 2012. – No.3 – P.58.
6. Маев И.В. Синдром раздраженного кишечника: пособие для врачей [Текст] / И.В. Маев, С.В. Черёмушкин. – М., 2012./ Maev, I.V. Irritable bowel syndrome: guide for doctors [Text]/ I.V. Maev, S.V. Cheremushkin. – М., 2012.
7. Occhipinti, K. W. Irritable bowel syndrome: a review and update [Text] / K. Occhipinti, J. Smith // *Clin.Colon Restal. Surg.* – 2012. – Vol.25. – P.46-52.
8. Лоранская И.Д. Системный подход к лечению синдрома раздраженного кишечника [Текст] / И.Д. Лоранская, О.А. Лаврентьева // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2012. – №15. – С. 758 – 760./Loranskaya, I.D. Systemic approach to therapy of irritable bowel syndrome [Text]/ I.D. Loranskaya, O.A. Lavrentieva// *RMZ. Bolezni Organov Pischevareniya.* – 2012. – No. 15. – P. 758.

Гордана БОТЕ¹, доктор, Альяз ЧОХ², магистр химии, Аннегрет АУИНГЕР¹, доктор

¹ Компания «Анализ и Реализация», Германия

² Завод «Донат Мг», Словения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИРОДНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ, БОГАТОЙ МАГНИЕМ И СУЛЬФАТАМИ, ДЛЯ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование

Цель. Настоящее рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено с целью изучить, способствует ли природная минеральная вода с повышенным содержанием сульфата магния и сульфата натрия («Донат магний»/ Donat Mg) улучшению функции кишечника.

Методы. В общей сложности 106 здоровых субъектов с функциональными запорами были распределены методом рандомизации в группы для приема 500 мл природной минеральной воды в течение 6-недельного курса и группы сравнения, принимавшие воду плацебо. Участники исследования регистрировали в дневник каждое полное спонтанное опорожнение кишечника, количество спонтанных опорожнений кишечника за неделю в целом, консистенцию стула, желудочно-кишечные симптомы и общее самочувствие. Изменение количества полных спонтанных опорожнений кишечника было определено как первичный результат исследования.

Результаты. У 75 участников исследования в группах приема 500 мл природной минеральной воды изменение количества полного спонтанного опорожнения кишечника в неделю после 6 нед., как правило, было выше в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо ($T_2 = 1,8$; значение $P = 0,036$; односторонний критерий). Среднее значение количества полных спонтанных опорожнений кишечника значительно увеличилось во время исследования с существенными различиями между группами исследования, принимая во внимание длительность исследования в целом (F -критерий = 4,743; $P_{\text{время} \times \text{группа}} = 0,010$, двусторонний критерий). При приеме природной минеральной воды, по сравнению с плацебо, консистенция стула при спонтанном опорожнении кишечника значительно улучшилась ($p < 0,001$), субъективно воспринимаемые признаки запоров значительно уменьшились ($p = 0,005$).

Заключение. Ежедневное потребление природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, увеличивало частоту опорожнений кишечника и улучшало консистенцию стула у людей с функциональными запорами. Кроме того, улучшилась оценка участниками исследования качества жизни, связанного с состоянием здоровья.

Номер регистрации клинического исследования в базе данных EudraCT: № 2012-005130-11.

Ключевые слова: функция толстого кишечника, частота стула и консистенция, природная минеральная вода, клиническое исследование.

Gordana BOTE¹, Doctor, Alyaz CHOKH², Master of Chemistry, Annegret AUINGER¹, doctor

¹ Analysis and Implementation Company, Germany

² Donat Mg Plant, Slovenia

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF NATURAL MINERAL WATER RICH IN MAGNESIUM AND SULFATES FOR THE INTESTINAL FUNCTION

A randomized, placebo-controlled, double-blind trial

Objective. The present randomized placebo-controlled double-blind trial was conducted to examine whether natural mineral water with a high content of magnesium sulfate and sodium sulfate (Donat Mg) contributes to improvement of the bowel function.

Methods. A total of 106 healthy subjects with functional constipations were randomized in groups to receive 500 ml natural mineral water for the 6-week course and a comparison group who took placebo water. Trial participants recorded in a diary each complete spontaneous bowel movement, the number of spontaneous bowel movements per week overall, consistency of stool, gastrointestinal symptoms and general wellbeing. The change in the number of complete spontaneous bowel movements was defined as the primary outcome of the trial.

Results. In 75 trial participants in groups that took 500 ml the change in the number of complete spontaneous bowel movements per week after 6 weeks, as a rule, was higher in the active treatment group compared with the placebo group ($T_2 = 1.8$; P -value = 0.036; one-sided criterion). The average number of complete spontaneous bowel movements significantly increased during the trial, with significant differences between trial groups, taking into account the duration of the trial in general (F -criterion = 4,743; $R_{\text{time} \times \text{group}} = 0,010$, a two-sided criterion). Intake of mineral water, compared with placebo considerably improved the stool consistency at spontaneous bowel movements ($p < 0.001$), subjectively perceived signs of constipation significantly decreased ($p = 0.005$).

Conclusion. Daily intake of natural mineral water, rich in magnesium sulfate and sodium sulfate, has increased frequency of bowel movements and improved stool consistency in people with functional constipations. In addition, assessment of the participants in the trial of quality of life associated with the condition improved.

Clinical trial registration number in the EudraCT database: No. 2012-005130-11.

Keywords: function of the large intestine, stool frequency and consistency, natural mineral water, clinical trial.

ВВЕДЕНИЕ

Запор является не только одним из основных патологических состояний кишечника, влияющих на качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Это состояние также включает в себя другие симптомы и проблемы со здоровьем, все это приводит к значительным расходам в системе здравоохранения [1–3]. Функциональный запор (ФЗ) является функциональным желудочно-кишечным расстройством, характеризующимся напряжением мышц во время дефекации, наличием твердого стула или стула в виде отдельных кусков-фрагментов, или ощущением неполного и недостаточно частого опорожнения кишечника без наличия видимых органических или структурных заболеваний [4]. Интегративный обзор 11 исследований, проведенных в Азии, Южной Америке и европейских странах, показал, что распространенность запоров в общей популяции взрослого населения находится в пределах от 2,6 до 26,9% [5]. В Европе, как сообщается, средний показатель распространенности составляет 17,1% [6].

В принципе, спектр типов стула в общей популяции здорового населения широк, включая твердый, фрагментированный стул в виде отдельных кусков до сосискообразного или змеевидной формы, и до стула кашицеобразного характера, что находится во взаимосвязи со временем прохождения содержимого через кишечник и фекальной массой [7]. Содержание воды в кале, как правило, составляет от 70 до 80%, в то время как у пациентов, страдающих запором, стул более твердый с содержанием воды менее 70% [8]. Консистенция стула часто связана с частотой опорожнения кишечника, которая также значительно различается между отдельными людьми, со средней частотой стула один раз в день, как это сообщается для людей, живущих в западных странах [9].

Функциональный запор является функциональным желудочно-кишечным расстройством, характеризующимся напряжением мышц во время дефекации, наличием твердого стула или стула в виде отдельных кусков-фрагментов, или ощущением неполного и недостаточно частого опорожнения кишечника без наличия видимых органических или структурных заболеваний

В целом этиология запора является очень сложной и находится в основном под влиянием факторов питания, включая питьевые привычки, а также малоподвижный образ жизни; поэтому изменение образа жизни и питания, как правило, является первой рекомендацией для людей, страдающих запорами [10]. Если изменения образа жизни не приносят желаемого результата, рекомендуется применение слабительных, объемобразующих агентов для улучшения стула, размягчителей стула или других вспомогательных лечебных средств. Однако их применение может вызывать побочные эффекты. Кроме того, согласно данным недавнего опроса в 10 европей-

ских странах, 28% опрошенных были недовольны методами лечения запора, которые они использовали и которые применяются в настоящее время [10].

В перекрестном исследовании, проведенном у японских женщин, было показано, что низкий уровень потребления магния и воды в пище был обратно пропорционален распространенности ФЗ. И действительно, соли магния, такие как сульфат магния, известны своим воздействием на осмотические процессы, ускоряющие время прохождения содержимого через кишечник и приводящие к улучшению консистенции стула [11, 12]. В связи с этим предполагается, что природная минеральная вода, богатая солями магния, улучшает функцию кишечника. Публикации о контролируемых клинических исследованиях, в которых проводилась оценка влияния богатой минералами воды на функции кишечника, встречались до последнего времени нечасто [13–15].

Целью настоящего рандомизированного контролируемого интервенционного исследования было изучить эффект природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, на функцию кишечника у здоровых взрослых с ФЗ, по сравнению с плацебо.

МЕТОДЫ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было разработано как одноцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах у лиц с ФЗ. Клиническое исследование было проведено в двух группах с использованием суточной дозы 500 мл (активное лечение и плацебо).

Исследование было одобрено Комитетом по этике (Управление по здравоохранению и социальным вопросам, Берлин, Германия) и соответствующим уполномоченным органом (Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, Бонн, Германия). Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также с фармацевтическим законодательством Германии, Руководящими принципами Международной конференции по гармонизации и нормами надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и нормами надлежащей клинической практики Германии (GCP-V). Исследование было зарегистрировано в Европейской базе данных клинических исследований (EudraCT) под номером: EudraCT № 012-005130-11. До начала исследования его участники дали письменное информированное согласие.

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, которое проводилось в исследовательском центре в Берлине (Германия), были включены 106 здоровых людей с ФЗ. Участники исследования были в возрасте от 18 до 70 лет с ФЗ в соответствии с критериями ROME III (2–4 опорожнения кишечника в неделю на протяжении предыдущих месяцев) [4, 16]. Им было предложено придерживаться прежней диеты и физической активности, и они должны были употреблять

как минимум 300 мл воды (включая чай). Женщины детородного возраста должны были дать согласие на применение методов контрацепции. Критерии исключения были следующими: острый гастрит и энтерит, склонность к кровотечениям и риск разрыва сосудов в ЖКТ, нарушение перистальтики и секреции в ЖКТ, острые или хронические заболевания ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, боли в животе, хирургическая операция в абдоминальной области в анамнезе на протяжении последних 6 мес. до начала исследования, установленная ранее дисфункция мышц тазовой диафрагмы, склонность к развитию камней в почках, гипер-резорбтивная гиперкальциурия с наличием мочевых камней, инфекция мочевых путей, вызванная кишечной палочкой, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания почек и мочевыводящих путей, алкалоз, тяжелые формы заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистая недостаточность, острые воспалительные заболевания, состояния обезвоживания, ограничение в переносимости приема жидкости, острые или хронические неврологические или психические заболевания, потеря веса ≥ 3 кг в течение последних 3-х мес. до начала исследования, клинически значимые отклонения лабораторных показателей от нормальных значений, ИМТ > 35 кг/м², дисфункция щитовидной железы, известная чувствительность к компонентам исследуемого продукта, применение любых препаратов, которые могут оказывать влияние на ЖКТ в течение последних 2-х нед. и на протяжении исследования (за исключением резервных препаратов для облегчения симптомов, суппозитория с бисакодилом, которые можно было бы использовать в случае отсутствия опорожнения кишечника в течение 4-х дней; в течение всего периода исследования было разрешено использование максимум 4-х суппозитория), использование симпатомиметиков и сердечных гликозидов, пищевых добавок с магнием, витаминов или других минералов в ходе исследования, потребление минеральной воды, кроме исследуемого

Целью настоящего рандомизированного контролируемого интервенционного исследования было изучить эффект природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, на функцию кишечника у здоровых взрослых с ФЗ, по сравнению с плацебо

продукта во время исследования; беременность или кормление грудью, злоупотребление лекарственными препаратами, алкоголем или употребление наркотиков, участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней до начала исследования, отношение к спонсору или исследователю, или проблемы со следованием протоколу исследования из-за языковых трудностей, или обязательства перед государственными учреждениями власти в силу приказа, изданного либо судебными, либо административными органами.

Кроме того, испытуемые должны были соответствовать следующим критериям рандомизации в течение вводного периода клинического исследования до начала получения исследуемого продукта (оценивали по записям в дневнике участника исследования): 2–4 опорожнения кишечника в неделю и прием по крайней мере 300 мл воды (включая чай) ежедневно.

ВОЗДЕЙСТВИЕ

На протяжении периода исследования в течение 6 нед. его участники принимали назначенную ежедневную дозу природной минеральной воды «Донат магний» (Donat Mg) или воды плацебо, разделенную на два приема: до завтрака и вечером перед ужином. Природную минеральную воду «Донат магний» получают из источника в Рогашка Слатина, Словения. Эта вода обогащается минералами, поступающими в нее при растворении горных пород, находящихся на глубине 280–600 м под землей, что создает концентрацию растворенных минеральных веществ в воде «Донат магний» 13 г/л. И минеральная вода, и вода, использованная в качестве плацебо, производится и разливается в бутылки компанией «Дрога Колинска, д.д.» (Словения). Основными ингредиентами природной минеральной воды «Донат магний» являются натрий (1600 мг/л), магний (1000 мг/л), кальций (370 мг/л), сульфаты (2000 мг/л) и гидрокарбонаты (7600 мг/л). В качестве плацебо была использована газированная вода, полученная из другого источника в Рогашка Слатина, с низким содержанием минералов (натрия < 1 мг/л, магния 30 мг/л, кальция 73 мг/л, сульфатов 17 мг/л, гидрокарбонатов 390 мг/л, содержание CO₂ (3,5 г/л) сравнимо с его содержанием в активном продукте, который использовался для исследования.

Клинический этап исследования включал в себя вводный период (10 ± 2 дня) и период воздействия (6 нед. ± 3 дня). В общей сложности было пять посещений: скрининговое посещение, посещение в начале исследования (после вводного периода), телефонное общение с участником через 7 ± 3 дня после посещения в начале исследования, контрольное посещение через 21 ± 3 дня после посещения в начале исследования и последнее посещение через 42 ± 3 дня после посещения в начале исследования.

Проверка комплаентности (приверженности участника исследования лечению) была осуществлена путем подсчета возвращенного неиспользованного исследуемого продукта с учетом оценки срока длительности исследования. Принятое значение степени комплаентности было определено как 75–125% от должного количества исследуемого продукта и максимум 3 дня отклонения от 6-недельного периода исследования.

КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичным результатом исследования была оценка разницы в изменении количества полных спонтанных опорожнений кишечника у участника исследования (ПСОКУ) в неделю между группами плацебо и группами

активного лечения на протяжении исследования. Показатель ПСОК был определен как дефекация с ощущением полного опорожнения кишечника без какого-либо слабительного или клизмы в течение 24 ч после предшествующей дефекации. Кроме того, оценивалось общее количество опорожнений кишечника (ОК), количество спонтанных опорожнений кишечника (СОК, определяемое как опорожнение кишечника без какого-либо слабительного или клизмы в течение 24 ч после предшествующей дефекации), а также количество полных опорожнений кишечника (ПОК, которые определялись как дефекации с ощущением полного опорожнения кишечника). Участников исследования просили записывать данные о консистенции стула, используя опросник Бристольской шкалы стула / формы кала (Bristol Stool Form Scale, BSFS) [17].

Участники исследования должны были регистрировать в ежедневном дневнике ежедневные опорожнения кишечника, соответствующую форму стула, ощущение полного опорожнения кишечника после дефекации (да/нет), а также использовали ли они какие-либо лекарственные средства из резервных препаратов для облегчения симптомов. Кроме того, при каждом посещении после скрининга участники исследования должны были заполнять опросники Шкалы оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale, GSRS) [18], краткую форму опросника по оценке состояния здоровья из 12 пунктов (Short Form 12 Health Survey Questionnaire, SF-12) [19] и краткую форму международного опросника физической активности (IPAQ-SF) [20]. Пищевые и питьевые привычки записывались в дневнике через 3 дня каждую неделю (для вычисления среднего значения ответа на пункты, касающиеся потребления определенных продуктов в день, была использована следующая оценка: ни одного раза = 1, один раз = 2, два или три раза = 3, более трех раз = 4; потребление жидкости регистрировали в мл). Эффективность исследуемых продуктов участники и исследователь оценивали независимо друг от друга в конце исследования с помощью международной шкалы оценки: «очень хорошо», «хорошо», «умеренно» или «плохо».

Биохимические параметры, такие как параметры функции печени и содержание липидов, а также артериальное давление и частоту сердечных сокращений оценивали при проведении скрининга и в конце периода воздействия.

АДАПТИВНЫЙ ДИЗАЙН И СТАТИСТИКА

Адаптивный промежуточный анализ был запланирован на момент исследования, когда были получены данные у 50% первоначально запланированного количества участников [21]. Анализ проводился независимым статистиком с использованием выборки популяции пациентов для полного анализа (ППА / Full Analysis Set, FAS). Спонсору исследования были даны соответствующие рекомендации от Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД / Independent Data Monitoring Committee, IDMC), в то время как для всех сотрудников, участвующих в проведении исследования, результаты промежуточного анализа оставались неизвестными. При промежуточном и окончательном анализе было запланировано протестировать два набора односторонних подтверждающих гипотез для первичной переменной эффективности дПСОК в каждой из групп (500 мл, каждая группа: активный продукт или плацебо) (табл. 1).

Результаты испытаний были проанализированы в соответствии с двухступенчатым адаптивным групповым последовательным дизайном с использованием одного промежуточного анализа, с применением критериев досрочного завершения исследования О'Брайен – Флеминга [21]. Каждая гипотеза была проверена (при промежуточном и окончательном анализе) с помощью непараметрического одностороннего U-критерия Манна – Уитни. Для определения общего P-значения (combined p value) для каждого из двух наборов односторонних подтверждающих гипотез был использован обратно-нормальный метод (inverse-normal method) [22].

Общая вероятность уровня значимости (т. е. частота ошибки с поправкой на эффект множественных сравнений (family-wise error rate, FWER)) была установлена = 0,025 (односторонний). Для контроля общей ошибки I рода = 0,025 (односторонний) была выполнена корректировка уровня значимости. В промежуточном анализе нулевая гипотеза (H0) не может быть отклонена на любом из уровней доз. Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) дал рекомендацию остановить исследование групп с низкой дозой и скорректировать размер выборки для более высокой дозы. Окончательный анализ первичной конечной точки исследования был проведен для дозы 500 мл с критическим значением критерия значимости T2 для отклонения нулевой гипотезы, равным 1,977. Параметры вторичного критерия эффективности

Таблица 1. Разбиение на подмножества для определения общей ошибки I рода

Альфа (односторонний)	Этап	Анализ	Критическое значение для отклонения H0			
			H (01)		H (02)	
			Критерий значимости	Альфа (односторонний)	Критерий значимости	Альфа (односторонний)
0,025	1	Промежуточный	3,011	0,0013	2,797	0,0026
	2	Окончательный	2,257	0,0120	1,977	0,0240

были протестированы в поисковом значении с использованием непараметрических методов U-критерия Манна – Уитни, критерия Уилкоксона и критерия хи-квадрат. Изменения клинических параметров на протяжении времени исследования были проанализированы с помощью поискового анализа ANOVA. Анализ проводили с использованием популяции пациентов для полного анализа и, в дополнение к этому, с использованием анализа VCAS популяции (valid case analysis set / выборка для анализа достоверных случаев) по крайней мере для первичного результата.

ОЦЕНКА РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

Оценка размера выборки для продолжения исследования была рассчитана на основе целевой вероятности получения статистической достоверности в конце исследования, с использованием метода, предложенного Чангом [23]. При промежуточном анализе учитывали предварительные оценки, наблюдаемое различие в результатах применения активного продукта и плацебо и стандартное отклонение. Вероятность получения статистической достоверности в конце исследования была установлена на уровне 80%. Критическое значение величины α_2 для окончательного анализа было установлено на уровне 0,0240.

Таблица 2. Характеристика участников на начало исследования

	Общее число	Группа активного продукта	Группа плацебо	P
Пол (ж/м)	63/12	31/6	32/6	0,960
Возраст	46,4 ± 12,6	46,8 ± 12,9	46,0 ± 12,5	0,707
Масса тела (кг)	70,6 ± 11,9	71,1 ± 13,6	70,2 ± 10,2	0,899
Систолическое давление (мм рт. ст.)	115,2 ± 12,1	113,9 ± 11,3	116,5 ± 12,9	0,332
Диастолическое давление (мм рт. ст.)	75,4 ± 6,6	74,9 ± 6,2	75,9 ± 7,0	0,419

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБОР УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 132 человек, оцениваемых на пригодность для включения в исследование, были рандомизированы 106 человек (рис. 1): 30 из них были распределены в группу приема 300 мл, которая была закрыта после завершения промежуточного анализа (данные не представлены). Из

Рисунок 1. Участники исследования (схема)

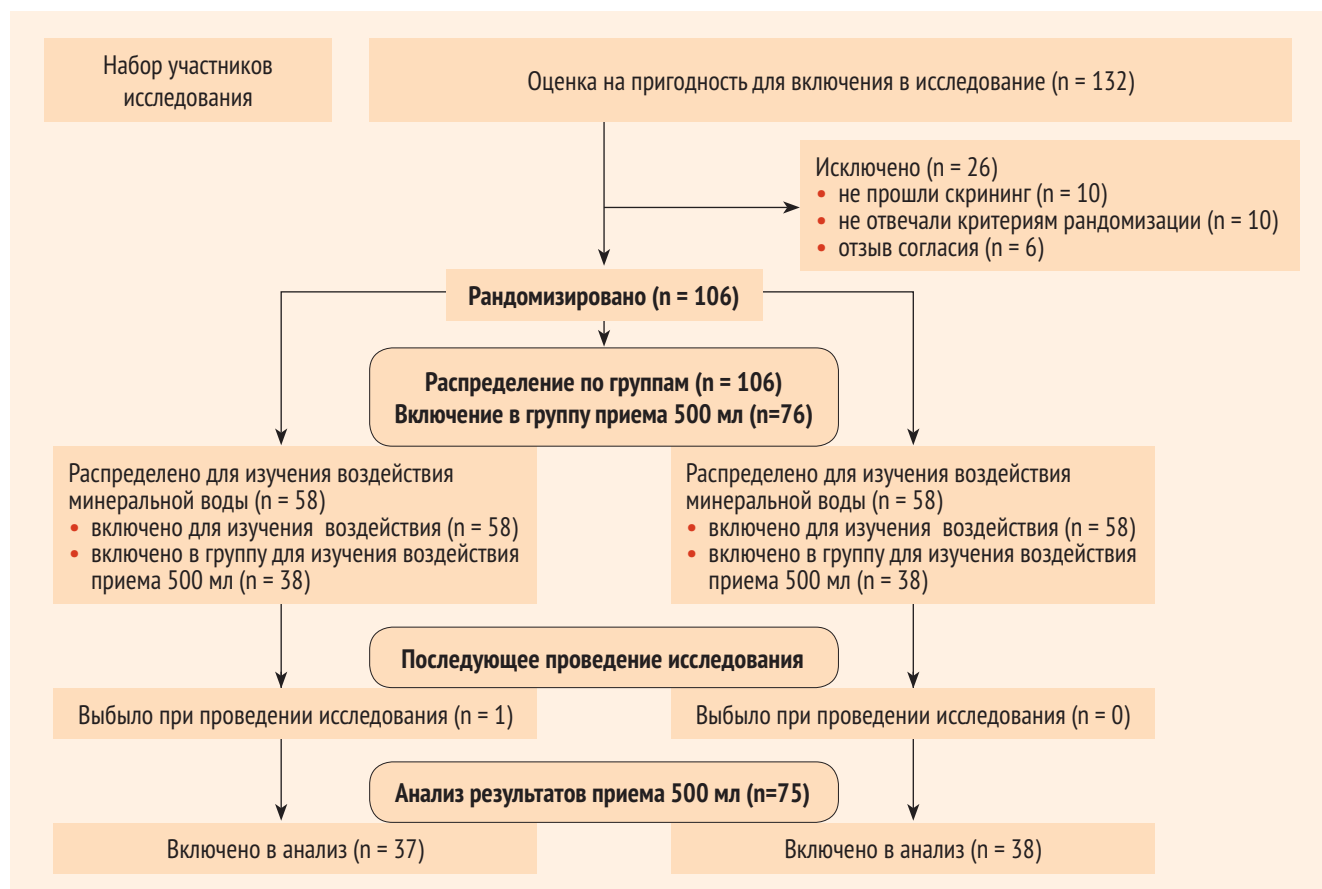


Таблица 3. Среднее значение (и SD) количества ПСОКу в неделю и соотношение ПСОКу/ОКУ в неделю на протяжении 6-недельного воздействия воды, богатой минералами, или воды плацебо

	Активный продукт		Плацебо		P _U
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
ПСОКу в неделю					
Исходный уровень	0,68	(1,11)	0,79	(1,10)	0,629
Неделя 3	2,19	(3,19)	1,26	(1,64)	0,353
Неделя 6	2,14	(2,67)	1,16	(1,50)	0,173
P _{ANOVA}	0,054				
ПСОКу/ОКу в неделю					
Исходный уровень	3,38	(1,26)	3,03	(0,92)	0,329
Неделя 3	6,14	(3,32)	4,45	(2,09)	0,006
Неделя 6	6,62	(3,20)	4,47	(2,20)	0,001
P _{ANOVA}	0,010				

P_U – значение P (U-критерий Манна – Уитни) для определения различий между группами исследования.
P_{ANOVA} – значение P для анализа RM-ANOVA.
SD – стандартное отклонение.

76 человек, распределенных в группы приема 500 мл, 75 были включены в популяцию пациентов для полного анализа (у одного участника не было никаких данных, кроме данных, полученных на начало исследования).

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ НА МОМЕНТ НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 75 человек в группах приема 500 мл было 63 женщины и 12 мужчин с ФЗ в соответствии с критериями ROME III (табл. 2). Различий между участниками групп разного воздействия по исходным характеристикам, включая пищевые и питьевые привычки и физическую активность, не было.

ОПОРОЖНЕНИЕ КИШЕЧНИКА

Все случаи опорожнения кишечника, включенные в анализ, были спонтанными; следовательно, результаты, приведенные для ПСОКу, также действительны для оценки ПОК, и для оценки СОКу, и, соответственно, для оценки ОК. Изменение количества полных спонтанных опорожнений кишечника в неделю после 6 нед. лечения, как правило, было выше в группе приема активного продукта по сравнению с группой плацебо (критерий значимости $T_2 = 1,8$; общее p -значение = 0,036 с подтверждающим уровнем значимости 0,024, односторонний). Отмечена тенденция между группой активного продукта и группой плацебо в отношении изменений ПСОКу на протяжении периода исследования (F критерий: 2,992; $P_{\text{время} \times \text{группа}} = 0,054$; табл. 3).

Среднее значение соотношения количества ПСОК к ОК у участника исследования (ПСОКу/ОКу) через 6 нед. приема воды, богатой минералами, было почти в два раза выше с статистически значимой разницей между группами исследования с учетом всего времени исследования (F критерий = 4,743; $P_{\text{время} \times \text{группа}} = 0,010$, табл. 3). После недели 3 и недели 6, соответственно, соотношение количества ПСОКу/ОКу было значительно выше у участников исследования, принимавших воду, богатую минералами, по сравнению с группой плацебо ($P = 0,006$ и $P = 0,001$ соответственно).

Аналогичные результаты были показаны при анализе популяции VCAS; каких-либо статистически значимых различий между группами активного продукта и плацебо в отношении изменения ПСОКу в неделю не отмечено ($P = 0,154$), в то время как в отношении показателя соотношения количества ПСОКу/ОКу группы существенно отличались ($P = 0,024$).

КОНСИСТЕНЦИЯ СТУЛА

Относительно консистенции стула по показателю соотношения ПСОКу/ОКу 78,4% в группе активного продукта и 60,5% в группе плацебо сообщили о том, что стул стал мягче после 6 нед. приема, в то время как у 8,1% и 23,7% в соответствующих группах стул стал более жестким по сравнению с исходным уровнем на начало исследования ($P_{\text{актив}} < 0,001$; $P_{\text{плацебо}} = 0,012$). После недели 3 и недели 6 стул у участников исследования в группе активного продукта был значительно мягче, чем в группе плацебо ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно; рис. 2). Консистенция стула по показателю соотношения ПСОКу/ОКу на протяжении всего исследования существенно различалась между группами исследования (F критерий = 12,376; $P_{\text{время} \times \text{группа}} < 0,001$).

Рисунок 2. Консистенции стула СОК/ОК с использованием Бристольской шкалы стула/формы кала (BSFS) (типы по шкале BSFS, медиана, интерквартильный диапазон, диапазон) в течение периода воздействия (серый цвет – группа активного продукта, белый цвет – группа плацебо)

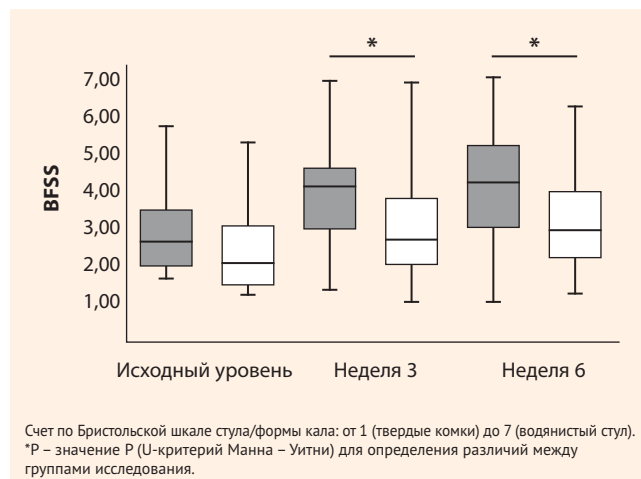


Таблица 4. Среднее значение (и SD) показателя по Шкале оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (GSRS)

	Активный продукт		Плацебо		P
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
GSRS (отрыжка)					
Исходный уровень	1,54	0,96	1,37	0,72	0,413
Неделя 6	1,39	0,63	1,45	0,79	0,990
P _{UD}	0,348				
GSRS (боли в животе)					
Исходный уровень	1,90	0,74	1,96	0,80	0,797
Неделя 6	1,66	0,74	1,68	0,72	0,773
P _{UD}	0,994				
GSRS (расстройство пищеварения)					
Исходный уровень	2,75	1,19	2,72	1,02	0,924
Неделя 6	2,26	1,13	2,30	0,99	0,617
P _{UD}	0,915				
GSRS (диарея)					
Исходный уровень	1,23	0,49	1,23	0,56	0,492
Неделя 6	1,64	1,04	1,35	0,55	0,392
P _{UD}	0,335				
GSRS (запор)					
Исходный уровень	3,82	1,48	3,59	1,38	0,419
Неделя 6	1,81	0,79	2,56	1,14	0,001
P _{UD}	0,005				
GSRS (сумма)					
Исходный уровень	2,33	0,76	2,26	0,70	0,722
Неделя 6	1,81	0,58	1,92	0,66	0,442
P _{UD}	0,327				
P _{UD} – значение P (U-критерий Манна – Уитни) для определения различий между группами исследования. P _{ANOVA} – значение P для анализа RM-ANOVA. SD – стандартное отклонение.					

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ И ОБЩЕ САМОЧУВСТВИЕ

Желудочно-кишечные симптомы оценивали с помощью Шкалы оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (GSRS). На протяжении всего периода исследования в соответствии с увеличением количества опорожнений кишечника и суммой баллов оценки консистенции кала по шкале у участников, принимавших воду, богатую минералами, наблюдалось улучшение симптомов, связанных с запорами ($p = 0,005$), в то время как по другим группам

симптомов и по общей оценке суммы баллов по этой шкале различий между группами исследования не было (табл. 4).

Кроме того, были значительные различия между группой приема воды, богатой минералами, и группой плацебо в отношении изменения суммы баллов по шкале SF-12 (Краткий опросник по оценке состояния здоровья из 12 пунктов) от значений на начало исследования (исходный уровень) до значений на неделю 6 ($p = 0,017$).

ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПИЩЕВЫЕ ПРИВЫЧКИ

Физическая активность не изменилась ни в одной из исследуемых групп на протяжении периода исследования ($p = 0,628$). В потреблении напитков на протяжении всего исследования не было каких-либо существенных различий между группами исследования. В конце периода воздействия в группе активного продукта участники исследования потребляли немного больше сухофруктов (от 1,04 исходно до 1,15 на неделе 6) и моркови/картофеля (от 1,53 исходно до 1,68 на неделе 6) по сравнению с группой плацебо (сухофрукты: 1,04 исходно до 1,03 на неделе 6, $p = 0,04$; морковь/картофель: 1,68 исходно до 1,60 на неделе 6; $p = 0,03$).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ КРИТЕРИЯМ

В конце исследования 94,5% участников в группе приема воды, богатой минералами, по сравнению с 57,9% в группе плацебо оценили эффективность с использованием международной шкалы критериев, как «очень хорошо» или «хорошо». Аналогично врачи по шкале эффективности оценили эффективность у 97,2% участников группы приема воды, богатой минералами, как «очень хорошо» или «хорошо», при этом в группе плацебо такую же оценку получили 57,9% участников. Как участники исследования, так и врачи оценили эффективность воды, богатой минералами, выше, чем воды плацебо ($P_{chi} = 0,001$ и $P_{chi} < 0,001$ соответственно).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ, ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ

В общей сложности отмечено 16 нежелательных явлений (НЯ), произошедших в течение периода исследования, без статистически значимых различий между группой приема минеральной воды и группой плацебо ($p = 0,571$). Двенадцать из них произошли в группе активного продукта, и еще четыре НЯ отмечены в группе плацебо. Один случай в группе активного продукта может быть связан с воздействием. В двух случаях, произошедших в группе активного продукта, причинно-следственная связь НЯ с воздействием вероятна. Одно из НЯ в группе активного продукта было классифицировано как серьезное, но не было связано с воздействием.

Ни один из исследуемых клинических параметров, в т. ч. печеночные ферменты, триглицериды, холестерин, Х-ЛПВП (холестерин липопротеинов высокой плотности), Х-ЛПНП (холестерин липопротеинов низкой плотности), артериальное давление и частота сердечных сокращений, не отличался между группами исследования.

Что касается использования резервных препаратов для облегчения симптомов, в отношении потребления таких препаратов различий между группами не отмечено ($p = 0,240$).

Статистически значимых различий между группами в отклонении фактического потребления исследуемых препаратов от ожидаемого потребления не было ($p > 0,1$). Показатель степени приверженности лечению с учетом потребления исследуемого продукта составил $102\% \pm 8,6$ в группе активного продукта и $105\% \pm 9,4$ в группе плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом интервенционном исследовании у пациентов с ФЗ получены клинические доказательства того, что прием минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, в течение 6-недельного курса лечения может дать значительные преимущества для оздоровления пищеварительной системы. Уменьшение симптомов запора, как видно из увеличения количества ПСОКу, общего количества опорожнений кишечника в неделю и появления более мягкого стула по сравнению с группой участников, принимавших воду с низким содержанием минералов, подтвердило предварительное предположение о стимулирующем воздействии природной воды, богатой минералами, на процесс пищеварения. И действительно, в ходе исследования количество ПСОКу в неделю в группе, принимавших природную воду, богатую минералами, увеличилось более чем в три раза, что сопоставимо с действием подорожника и черносслива, демонстрируя увеличение средней количества ПСОКу в неделю более чем в два раза [24].

На протяжении периода исследования в течение 6 нед. его участники принимали назначенную ежедневную дозу природной минеральной воды «Донат магний» (Donat Mg) или воды плацебо, разделенную на два приема: до завтрака и вечером перед ужином. Природную минеральную воду «Донат магний» получают из источника в Рогашка Слатина, Словения

Одновременно с улучшением объективных параметров функции кишечника у участников исследования наблюдалось уменьшение запоров с оценкой по шкале GSRS с превышением показателя минимального клинически значимого изменения суммы баллов, равного 0,5 [25], вместе с общим улучшением качества жизни, связанного со здоровьем.

Изменение количества ПСОКу в неделю было выбрано в качестве первичной конечной точки, поскольку это считается наиболее чувствительным параметром оценки общей функции кишечника, и как информация о полноте опорожнения кишечника [26]. Поскольку адекватного и хорошо контролируемого клинического испытания исследуемого продукта на момент планирования данного исследования не было, для корректировки размера выборки был применен адаптивный дизайн исследования. Принимая во внимание результаты этого клинического исследования, следует отметить, что потребление 500 мл в день минеральной воды «Донат магний» эффективно для улучшения как показателя ПСОКу, так и опорожнения кишечника в целом и консистенции стула.

Врачи по шкале эффективности оценили эффективность у 97,2% участников группы приема воды, богатой минералами, как «очень хорошо» или «хорошо», при этом в группе плацебо такую же оценку получили 57,9% участников. Как участники исследования, так и врачи оценили эффективность воды, богатой минералами, выше, чем воды плацебо

Результаты настоящего клинического исследования согласуются с результатами другого недавно опубликованного исследования, в котором сравнивали разные дозы минеральной воды с плацебо. В этом исследовании было показано, что ежедневное употребление 1 л минеральной воды, богатой сульфатом магния (магния 119 мг/л, сульфатов 1530 мг/л), уменьшает запор и улучшает консистенцию стула у женщин с ФЗ [13]. Хотя исследовательская группа была ограничена женщинами и первичной конечной точкой был ответ на лечение, который оценивали по компонентам критериев Rome III, при этом о количестве опорожнений кишечника не сообщалось, это исследование подтверждает положительный эффект природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, на функцию кишечника.

В настоящем исследовании изучали воздействие минеральной воды, содержащей 13 г/л растворенных минеральных веществ, среди них были сульфат магния и сульфат натрия. Магния сульфат оказывает осмотическое действие, задерживая воду в просвете кишечника, что приводит к увеличению объема фекальной массы и ее более мягкой консистенции, которая давит на стенки кишечника, провоцируя перистальтику [27, 28]. Исследование, проведенное у здоровых людей, показало, что высокие дозы перорально вводимого сульфата магния приводят к уменьшению времени транзита по кишечнику и модулируют антродуоденальную моторику при лечебном голодании, но не в состоянии после приема пищи [11]. Совсем недавно в исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что наряду с изменением осмотического давления, вызванного действием сульфата магния, индуцируется экспрессия осморегуляторных генов [29, 30]. Кроме того, было показано, что экспрессия аквапорин 3

гена, участвующего в регуляции содержания воды в фекальных массах в толстой кишке, была увеличена в толстой кишке у крыс после введения сульфата магния [30]. В другом исследовании у крыс сообщалось о том, что слабительное действие сульфата магния может включать в себя процесс образования оксида азота (NO) посредством стимуляции NO-синтазы [31]. Известно также, что сульфаты увеличивают объем фекальной массы и улучшают консистенцию стула; прием воды, содержащей более 1000 мг сульфата/л, связывали по данным самоотчетов пациентов со слабительным эффектом [32, 33]. Влияние исследуемой минеральной воды на частоту и консистенцию стула, скорее всего, в общей сложности связано с природным высоким содержанием в ней магния и сульфатов.

Таким образом, представленное исследование, проведенное у людей, не имеющих других заболеваний, под-

тверждает положительный эффект ежедневного потребления 500 мл питьевой природной минеральной воды на функции кишечника у лиц с ФЗ. Кроме того, были доказаны безопасность и хорошая переносимость потребления этой специфической минеральной воды. Наблюдаемые результаты подтверждают постулированное предположение, что природную минеральную воду, богатую сульфатом магния и сульфатом натрия, можно рассматривать в качестве первой линии рекомендации для людей с менее частым опорожнением кишечника или твердым стулом для поддержания нормального процесса дефекации. Это, в свою очередь, может помочь уменьшить желудочно-кишечный дискомфорт и развитие заболеваний, часто связанных с запорами. И, наконец, это может улучшить связанное со здоровьем качество жизни и впоследствии снизить экономическое бремя на систему здравоохранения.



ЛИТЕРАТУРА

- Norton C. Constipation in older patients: effects on quality of life. *Br J Nurs*, 2006. doi:10.12968/bjon.2006.15.4.20542.
- Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet*, 1972, 2(7792): 1408-1412.
- Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R (2011) Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci*, doi:10.1007/s10620-011-1639-5.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 2006. doi:10.1053/j.gastro.2006.03.008.
- Schmidt FM, Santos VL. Prevalence of constipation in the general adult population: an integrative review. *J Wound Ostomy Cont Nurs*, 2014. doi:10.1097/01.WON.0000438019.21229.b7.
- Peppas G, Alexiou VG, Mourtoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2008. doi:10.1186/1471-230X-8-5.
- Wyman JB, Heaton KW, Manning AP, Wicks AC. Variability of colonic function in healthy subjects. *Gut*, 1978, 19(2): 146-150.
- Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology*, 1995, 108(6): 1729-1738.
- Weaver LT. Bowel habit from birth to old age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 7(5): 637-640.
- Muller-Lissner S, Tack J, Feng Y, Schenck F, Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. doi:10.1111/apt.12124.
- Vu MK, Nouwens MA, Biemond I, Lamers CB, Masclee AA. The osmotic laxative magnesium sulphate activates the ileal brake. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(5): 587-595.
- Stewart JJ, Gaginella TS, Olsen WA, Bass P. Inhibitory actions of laxatives on motility and water and electrolyte transport in the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975, 192(2): 458-467.
- Dupont C, Campagne A, Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.005.
- Constant F, Morali A, Arnaud MJ, Delabroise AM, Thirion F, Matisse N, Wagner M, Dohm JP, Vuillemin JL, Gay G. Treatment of idiopathic constipation in infants: comparative and randomized study of two mineral waters (60 cases). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28(5): 551.
- Gasbarrini G, Candelli M, Graziosetto RG, Coccheri S, Di Iorio F, Nappi G. Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(16): 2556-2562.
- Drossman DA. Rome III: the new criteria. *Chin J Dig Dis*, 2006. doi:10.1111/j.1443-9573.2006.00265.x.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*, 1997. doi:10.3109/00365529709011203.
- Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(11): 1046-1052.
- Ware Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*, 1996, 34(3): 220-233.
- Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2011. doi:10.1186/1479-5868-8-115.
- Chow S-C, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials. Chapman & Hall/CRC, New York, 2012.
- Lehmacher W, Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics*, 1999, 55(4): 1286-1290.
- Chang M. Adaptive design theory and implementation using SAS and R. Chapman & Hall/CRC, New York, 2008.
- Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, Brown K, Rao SS. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04594.x.
- Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am J Gastroenterol*, 2001. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03932.x.
- Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Eubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2010. doi:10.1038/ajg.2010.41.
- Donowitz M. Current concepts of laxative action: mechanisms by which laxatives increase stool water. *J Clin Gastroenterol*, 1979, 1(1): 77-84.
- Izzo AA, Gaginella TS, Capasso F. The osmotic and intrinsic mechanisms of the pharmacological laxative action of oral high doses of magnesium sulphate. Importance of the release of digestive polypeptides and nitric oxide. *Magn Res*, 1996, 9(2): 133-138.
- Ikarashi N, Mochizuki T, Takasaki A, Ushiki T, Baba K, Ishii M, Kudo T, Ito K, Toda T, Ochiai W, Sugiyama K. A mechanism by which the osmotic laxative magnesium sulphate increases the intestinal aquaporin 3 expression in HT-29 cells. *Life Sci*, 2011. doi:10.1016/j.lfs.2010.11.013.
- Ikarashi N, Ushiki T, Mochizuki T, Toda T, Kudo T, Baba K, Ishii M, Ito K, Ochiai W, Sugiyama K. Effects of magnesium sulphate administration on aquaporin 3 in rat gastrointestinal tract. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2): 238-242.
- Izzo AA, Gaginella TS, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a mediator of the laxative action of magnesium sulphate. *Br J Pharmacol*, 1994, 113(1): 228-232.
- Moore EW. Physiological effects of the consumption of saline drinking water. In: A progress report to the 16th meeting of the subcommittee on sanitary engineering and environment. Appendix B. National Academy of Sciences, Washington, DC, 1952.
- Heizer WD, Sandler RS, Seal E Jr, Murray SC, Busby MG, Schliebe BG, Pusek SN. Intestinal effects of sulfate in drinking water on normal human subjects. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(5): 1055-1061.

БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕРВОГО КОНТАКТА

ПАССИВНОЕ ОЖИДАНИЕ ИЛИ АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ?

При ведении пациентов с патологией желчного пузыря и желчевыводящих путей врачи часто прибегают к пассивной диагностической и лечебной тактике, что приводит к прогрессированию заболеваний билиарного тракта и развитию клинических ситуаций, когда возможности консервативной терапии минимальны, и пациенту требуется хирургическое лечение. Ведущая роль в профилактике ЖКБ принадлежит врачу первого контакта. Диагностика ЖКБ на предкаменной стадии и активная консервативная терапия являются эффективной профилактикой формирования желчных конкрементов и других осложнений билиарного сладжа. Важное место в рамках активного наблюдения за пациентами с патологией билиарного тракта занимает терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты вследствие многогранности действия, патогенетической обоснованности и доказательной базы.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, дисфункции билиарного тракта, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса®.

D.I. TRUKHAN, MD, Prof., I.A. VIKTOROVA, MD, Prof.,
FSBEI HE Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
GALLBLADDER DISEASE AND BILIARY TRACT IN PRACTICE DOCTOR FIRST CONTACT: PASSIVE WAITING OR ACTIVE SURVEILLANCE

When administered to patients with pathology of the gallbladder and biliary tract, doctors often resort to a passive diagnostic and treatment tactics, which leads to the progression of diseases of the biliary tract and the development of clinical situations where the possibility of conservative treatment are minimal, and the patient requires surgical treatment. The leading role in the prevention of gallstone disease belongs to a doctor of first contact. Diagnosis of gallstone before the stone - stage and active conservative therapy is effective for the prevention of formation of gallstones and other complications of biliary sludge. An important place in the framework of the active surveillance of patients with pathology of the biliary tract, takes therapy with ursodeoxycholic acid as a result of the multifaceted actions pathogenetic justification and evidence-based.

Keywords: primary health care, of dysfunction of the biliary tract, biliary sludge, gallstones, ursodeoxycholic acid, Urdoxa®.

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. ПМСП оказывается с первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики. Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по семейному принципу. Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачами первого контакта (участковый терапевт, врач общей практики, участковый педиатр).

Основным действующим лицом ПМСП становится врач общей практики, оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь. Объем лечебно-диагностических манипуляций врача общей практики разнообразен и позволяет расширить возможности медицинской помощи, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более трети посещений к врачам-специалистам, соответственно умень-

шая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов отдельными видами специализированной помощи.

Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей занимают одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения. Широкий спектр патологии билиарного тракта включает в себя как органические заболевания – желчнокаменную болезнь (ЖКБ), хронический холецистит и др., так и функциональные нарушения [1, 2]. К сожалению, врачи при ведении пациентов с патологией билиарного тракта часто прибегают к пассивной диагностической и лечебной тактике, что приводит к ее прогрессированию и развитию клинических ситуаций, когда возможности консервативной терапии уже ограничены и требуется хирургическое лечение [3, 4].

Патология билиарного тракта выявляется у лиц любого возраста, причем у женщин при различных нозологических формах в 3–10 раз чаще, чем у мужчин. Заболевания билиарного тракта часто впервые дебютируют у женщин во время беременности в результате гормонально обусловленного и механического холестаза, замедления моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей во

вторую половину беременности, повышения литогенности желчи, запоров беременных. К числу факторов, способствующих более частому развитию билиарной патологии у женщин, можно отнести: 1) влияние женских половых гормонов и гормональной дисфункции на пузырный и другие желчевыводящие протоки (подтверждением этой связи является появление клинических симптомов билиарной дисфункции непосредственно перед менструальным циклом и во время него); 2) прием эстрогензаместительной терапии и пероральных контрацептивов; 3) характерный для женщин «грудной» тип дыхания, при котором движения диафрагмы ограничены, что также может способствовать застою желчи, по сравнению с «брюшным» типом дыхания у мужчин; 4) более частое применение низкокалорийных диет и голодания с целью похудения, что увеличивает литогенность желчи; 5) меньшее по сравнению с мужчинами употребление жидкости; 6) большая распространенность психосоматических реакций в ответ на стресс и эмоциональные факторы среди женской половины населения [5–7].

ЖКБ является не только одним из наиболее распространенных заболеваний билиарного тракта, но и занимает существенное место в общей структуре заболеваемости, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету. Распространенность ЖКБ в развитых странах составляет в среднем 10–15% взрослого населения. В РФ частота встречаемости ЖКБ колеблется в пределах 3–12% [1, 2, 7, 8]. В настоящее время ЖКБ рассматривается как многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках.

В рамках первичной профилактики ЖКБ врачу первого контакта целесообразно обратить внимание на функциональные расстройства билиарного тракта, поскольку снижение сократительной функции желчного пузыря и затруднение его опорожнения, обусловленные первичными дисфункциями билиарного тракта, что приводит к застою желчи и увеличению риска развития конкрементов.

В настоящее время функциональные расстройства билиарного тракта – расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (выделены в группу «Е») в соответствии с Римскими критериями IV (2016) подразделяются на 2 группы: билиарная боль (Е1), которая подразделяется на функциональное билиарное пузырное расстройство (Е1а) и функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди (Е1в), и функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди (Е2) [9].

Потенциальная профилактическая роль урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в отношении развития ЖКБ и лечения ее начальной стадии активно рассматривается в материалах предыдущего Римского консенсуса III (2006) именно сквозь призму лечения дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди. В диагностических алгоритмах, предложенных Римскими критериями III, рекомендуется пробная терапия препаратами УДХК для пациентов с предполагаемыми функциональными расстройствами билиарного тракта [10–13].

УДХК является физиологическим компонентом желчи человека (от 0,1 до 5% пула желчных кислот). Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает антихолестатический, гипохолестеринемический, литолитический, гепатопротективный, антифибротический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, апоптозномализующий и антиканцерогенный эффекты [14–17].

УДХК действует на разные этапы метаболизма холестерина и синтеза желчи: тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает ингибирующее влияние на синтез холестерина, образует растворимые кристаллы с холестерином. В Римских критериях III особо отмечен еще один положительный аспект применения УДХК, заключающийся в том, что данная гидрофильная кислота не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках желчного пузыря с литогенной желчью, но и нормализует эффекты окислительного стресса [10, 11].

Применение УДХК позволяет компенсировать у пациентов проявления хронической билиарной недостаточности, нарушения процессов переваривания и всасывания, изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, которые часто сопровождают дисфункции билиарного тракта.

Другим перспективным направлением в изучении проблемы ЖКБ является вторичная профилактика и, в первую очередь, диагностика и лечение заболевания на предкаменной стадии. На сегодняшний день известны основные этапы холестеринового литогенеза: 1) перенасыщение желчи холестерином; 2) нуклеация и преципитация кристаллов холестерина; 3) агрегация кристаллов и формирование микролитов. Наиболее оптимальной представляется диагностика предкаменной стадии ЖКБ на III этапе литогенеза – агрегации кристаллов моногидрата холестерина с последующим формированием микролитов, поскольку изменение микроструктуры желчи в виде сформировавшихся микролитов делает их макроскопически видимыми, что может выявляться с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и описывается в виде различных вариантов билиарного сладжа (БС) [8].

В клинической классификации ЖКБ, принятой III внеочередным съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2002 г.), выделяется предкаменная стадия заболевания, с подразделением на подстадии А (густая неоднородная желчь) и Б (формирование БС: с наличием микролитов, замазкообразной желчи, сочетание замазкообразной желчи с микролитами) [1, 8].

Термином «билиарный сладж» обозначается любая неоднородность желчи, выявляемая при эхографическом исследовании. С практической точки зрения выделяют три основных варианта БС, имеющих конкретную эхографическую картину:

1. Микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента.

2. Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков, смещаемых и не дающих акустической тени, или в редких случаях – с эффектом ослабления за сгустком.
3. Сочетание замазкообразной желчи с микролитами. При этом микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря.

Среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для диспепсии билиарного типа, частота выявления БС достигает 50–55%. Наряду с возможным формированием желчных камней к частым осложнениям БС относятся дисфункция и стеноз сфинктера Одди, билиарный панкреатит.

Показанием к проведению курсов консервативной терапии при БС, даже не сопровождающейся клинической симптоматикой, является стойкое его выявление по данным УЗИ на протяжении 3 мес. [1, 12, 18, 19]. В первую очередь пациентам целесообразно рекомендовать:

- регулярный прием пищи каждые 3–4 ч;
- исключение длительных периодов голодания;
- прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л в день);
- слепые дуоденальные зондирования.

Коррекция сопутствующих дисфункциональных расстройств билиарного тракта может способствовать разрешению БС. При неэффективности указанных выше мероприятий проводится урсотерапия. Клинический эффект урсотерапии при БС прежде всего обусловлен снижением литогенности желчи и, как следствие, увеличением времени нуклеации, что в конечном итоге пред-

упреждает образование микролитов и способствует растворению холестериновых камней.

Препараты УДХК назначают в дозе 10–15 мг/кг – однократно всю суточную дозу на ночь. Продолжительность курса лечения зависит от формы БС. Для элиминации БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно достаточно месячного курса лечения. При других формах БС курс лечения более длительный. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3-х мес. в зависимости от вида БС составляет 75–85%. При сопутствующей коррекции дисфункций билиарного тракта с применением спазмолитиков (например, мебеверина) эффективность урсотерапии достигает 95%. В ряде случаев после успешной терапии БС может возникнуть вновь. В этой ситуации повторные курсы терапии позволяют быстро купировать рецидив.

У женщин с учетом многофакторного влияния беременности на формирование литогенной желчи необходимо при подготовке к плановой беременности проводить УЗИ желчного пузыря. Особенно это представляется целесообразным у женщин с уже верифицированной билиарной дисфункцией, а также с наследственной предрасположенностью к патологии желчевыделительной системы. И соответственно, при обнаружении БС провести соответствующий курс терапии, направленный на его разрешение [5].

В соответствии с рекомендациями EASL (European Association for the Study of the Liver, 2016) [20] препараты УДХК могут быть рекомендованы в ситуациях, ассоциированных с быстрым снижением веса (например, диета с очень низким содержанием калорий, бариатрическая операция); препарат назначается в дозе не менее

500 мг/сут до стабилизации массы тела. Сопутствующая терапия УДХК также может назначаться пациентам, находящимся на долгосрочной терапии соматостатином или его аналогами для профилактики формирования холестериновых желчных камней [20].

Высокая распространенность ЖКБ и отмечающаяся устойчивая тенденция к ее росту приводят к увеличению числа операций по поводу холецистолитиаза, так, в настоящее время холецистэктомия вышла на второе место в мире после аппендэктомии среди всех оперативных вмешательств. Широкое внедрение малоинвазивных хирургических технологий привело к тому, что эндоскопическая холецистэктомия стала ведущим методом лечения ЖКБ и стала считаться «золотым стандартом» лечения холецистолитиаза. Вместе с тем сохраняющиеся билиарная дисфункция и хроническая билиарная недостаточность в сочетании с патологическими изменениями органов пищеварения, ассоциированными

Таблица 1. Международные рекомендации по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (программа Euricterus)

Количество баллов	Клиническая ситуация	Количество баллов	Основные характеристики	Сумма баллов
1	Нет симптомов	1 2	Камни ЖП Камни ЖП + нефункционирующий ЖП	2 3
2	Есть симптомы	1 2 3	Камни ЖП Камни ЖП + нефункционирующий ЖП Камни ЖП + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	3 4 5
3	Желчная колика	1 2 3	Камни ЖП Камни ЖП + нефункционирующий ЖП Камни ЖП + нефункционирующий ЖП + дилатация холедоха	4 5 6
4	Острый холецистит	1 2	Камни ЖП Камни ЖП + любые другие характеристики	5 6
5	Острый панкреатит	1 2	Камни ЖП Камни ЖП + любые другие характеристики	6 7
6	Рецидивирующий панкреатит	1 2	Камни ЖП Камни ЖП + любые другие характеристики	7 8
7	Обтурационная желтуха	1 2	Камни ЖП Камни ЖП + любые другие характеристики	8 9

с ЖКБ в результате длительного камненосительства, обуславливают возможность развития после операции постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), частота которого, по различным оценкам, может достигать 40–50%.

При диагностике ЖКБ на II–IV стадиях в практической деятельности удобно пользоваться международными рекомендациями по отбору пациентов с ЖКБ для хирургического лечения (программа Euricterus). При сумме баллов 1–2 операция не рекомендуется, 3–4 – показания к операции относительные, 5 баллов и выше – показания к операции абсолютные (табл. 1).

Простое «выжидательное» наблюдение за пациентами при сумме баллов 1–2 и 3–4 представляется ошибочным [3, 4]. При отсутствии абсолютных показаний к хирургическому лечению, несогласии пациентов на операцию (30% пациентов с ЖКБ), наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые соматические заболевания, повышающие операционный риск, некорригируемые нарушения свертывания крови) возможно назначение пероральной литолитической терапии (ПЛТ).

Перед началом лечения пациенты должны быть информированы о том, что длительность лечения может составить 1–2 года, растворение камней не избавляет от рецидивов камнеобразования после окончания лечения в течение 5 лет может достигать 50%, что потребует повторного курса литолитической терапии. Применение литолитической терапии не исключает развития различных осложнений ЖКБ, в т. ч. и требующих оперативного лечения. В настоящее время для ПЛТ используют только препараты УДХК в суточной дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь, до полного растворения камней + 3 мес. Хенодеоксихолевая кислота и ее препараты (хеносан, хенофальк, литофальк) в настоящее время для ПЛТ не применяются и в РФ не зарегистрированы.

Эффективность ПЛТ определяется правильным отбором пациентов:

- конкременты должны быть холестериновыми (рентгено-негативными), их размер не должен превышать 15–20 мм;
- длительность наличия конкрементов в желчном пузыре – до 2-х лет;
- желчный пузырь должен быть функционирующим, наполнен камнями не более чем на 1/3–1/2;
- сохранена проходимость пузырного и общего желчного протока;
- неосложненное течение ЖКБ, редкие колики, умеренные боли.

Лечение проводят под контролем УЗИ каждые 3–6 мес. Отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 6 мес. лечения является основанием для заключения о неэффективности консервативной литолитической терапии и решения вопроса об оперативном лечении. После окончания лечения контрольные УЗИ следует повторять каждые 6 мес. для диагностики рецидивов до 3-х лет.

Необходимо отметить, что отсутствие показаний к ПЛТ или ее неэффективность в течение 6 мес. урсотерапии не исключает назначение пациентам с ЖКБ препаратов УДХК с целью коррекции сопутствующих ЖКБ синдромов

хронической билиарной недостаточности, нарушенного пищеварения и предупреждения развития синдрома избыточного бактериального роста.

При ПХЭС применение УДХК не только ликвидирует дефицит желчных кислот и устраняет билиарную недостаточность, но и снижает литогенность желчи (профилактика камнеобразования); УДХК обладает антихолестатическим, цитопротективным и антиоксидантным действием. Таким образом, применение у пациентов с ПХЭС препаратов УДХК целесообразно рассматривать в качестве патогенетической терапии. Большинство специалистов указывают на необходимость постоянного приема препаратов УДХК – однократно от 1-й капсулы до 2–3-х капсул. В литературе можно найти и другие рекомендации: прием УДХК месячными курсами каждый 2-й или 3-й месяц, а также проведение 2-х курсов в год по 50 дней (1 капсула вечером).

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина с преимущественным отложением его в стенку желчного пузыря. Частое сочетание ХЖП с атеросклерозом и артериальной гипертензией (63,4–83,5%) является основанием предполагать, что в основе патогенеза лежат общие нарушения липидного обмена. Первым диагностическим признаком ХЖП часто является заключение УЗИ, свидетельствующее о наличии полипов в желчном пузыре.

Пассивное наблюдение за пациентами, как правило, приводит к увеличению размеров полипов, снижению сократительной способности желчного пузыря и последующему хирургическому лечению. Поэтому при отсутствии факторов риска целесообразно проведение урсотеста (теста с УДХК) – пациентам назначается препарат УДХК 1–2 капсулы на ночь в течение 3–6 мес. с последующей оценкой динамики ультразвуковой картины. При положительной динамике рекомендуется продолжить лечение препаратом до полного растворения полипов [21, 22].

Применение УДХК патогенетически обоснованно при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), особенно у женщин в возрастной категории 40–60 лет, т. к. они подвержены наибольшему риску развития данной патологии [23–29], и является средством выбора для лечения холестаза беременных [30–34]. Применение УДХК в III триместре беременности не только облегчает зуд и улучшает состояние матери, не вызывая при этом побочных эффектов, но и значительно улучшает прогноз для плода [30–33].

Активная консервативная терапия дисфункций билиарного тракта и БС на сегодняшний день является эффективной профилактикой прогрессирования патологии билиарного тракта и формирования желчных конкрементов. Важное место в рамках активного наблюдения занимает терапия препаратами УДХК вследствие многогранности ее действия, патогенетической обоснованности и доказательной базы [3, 4].

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием «урсодезоксихолевая кислота» были представлены двумя европейскими генерическими препаратами Урсофальк® и

Таблица 2. Состав препарата Урдокса® в сравнении с основными препаратами УДХК [12]

Состав	Урдокса®	Урсофальк®	Урсосан®
Урсодезоксихолевая кислота	250 мг	250 мг	250 мг
Крахмал кукурузный	73 мг	–	73 мг
Крахмал маисовый	–	73 мг	–
Кремния диоксид безводный	–	5 мг	–
Кремния диоксид коллоидный	5 мг	–	5 мг
Магния стеарат	2 мг	2 мг	2 мг
Желатин	–	–	1 мг
Средняя масса в капсуле	330 мг	330 мг	331 мг

Урсосан®, конкуренции с которыми «не выдержал» оригинальный препарат УДХК – Urso® компании Tanabe Seiaiku Co Ltd (Япония), появившийся в РФ позже дженериков и покинувший российский рынок в начале века нынешнего. В настоящее время препарат Urso® присутствует только на фармрынках Японии и Канады. В последние годы в РФ появилось еще несколько генерических препаратов УДХК, однако не все они соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам [35–37].

В 2009 г. в РФ зарегистрирован отечественный дженерик УДХК – препарат Урдокса®. При сравнении биоэквивалентности препарата Урдокса® и референтного препарата УДХК в РФ Урсофальк® методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием проф. В.И. Симаненковым и соавт. [12] было установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из сравниваемых препаратов практически одинаковы.

Подтверждением фармацевтической эквивалентности препарата Урдокса® и препаратов Урсофальк® и Урсосан® является не только одинаковое количество активного вещества в 1-й капсуле препарата (табл. 2), но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных проф. Е.Ю. Плотниковой [15] при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов УДХК (Урсофальк®, Урсосан® и Урдокса®).

Существенным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства препаратов (не только дженериков, но и оригинальных), поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, которые, по данным ВОЗ, являются основными поставщиками фальсифицированной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящего к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [38]. Субстанция для изготовления препарата Урдокса® закупается компанией-производителем у фиксированного изготовителя из Западной Европы. Технологические процессы по изготовлению конечного лекар-

ственного средства соответствуют правилам надлежащей производственной практики – GMP (Good Manufacturing Practice).

Семилетний опыт применения препарата Урдокса® продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов с патологией билиарного тракта: дисфункциями билиарного тракта [12, 13], БС [39–42], ЖКБ [43] и хроническими заболеваниями печени: хроническим вирусным гепатитом [44], хроническим гепатитом в стадии цирроза [45], холестатическими заболеваниями печени [46], НАЖБП: стеатозом и стеатогепатитом [47–50].

Положительный эффект отмечен при использовании препарата Урдокса® в хирургической практике для профилактики послеоперационного гепаторенального синдрома [51] и нутриционной поддержки при постколрезекционном синдроме [52].

Пятилетний опыт применения препарата Урдокса® в нашей клинике также демонстрирует эффективность и безопасность препарата у пациентов гастроэнтерологического [34, 39, 41, 53–56] и кардиологического [57] профиля.

Так, у 58 женщин в возрасте 30–54 лет (средний возраст составил $43 \pm 3,4$ года) с БС спустя 3 мес. урсотерапии препаратом Урдокса® в дозе 10 мг/кг/сут однократно вечером по данным УЗИ отмечено исчезновение БС у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток, из которых у 4-х был БС с сочетанием замазкообразной желчи с микролитами, исчезновение БС было отмечено спустя 2 мес. дополнительной терапии препаратом Урдокса® в

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

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

Субстанция ICE (Италия)

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА



дозе 15 мг/кг [54, 56]. Полученные результаты сравнимы с результатами, полученными нами ранее при использовании для лечения пациенток с БС препарата Урсосан® [3], что позволяет предполагать терапевтическую эквивалентность этих 2-х препаратов УДХК в лечении БС.

У пациентов кардиологического профиля с дислипидемией и метаболическим синдромом добавление к терапии статинами (розувастатин 20 мг / аторвастатин 40 мг) препарата Урдокса® (1 капсула 250 мг 2 р/сут) через 2 мес. при амбулаторном контроле по сравнению с пациентами, принимавшими только статины (2 группы по 30 пациен-

тов), привело к снижению общего ХС на 13,1%, ХС ЛПНП – на 8,3%, также была отмечена тенденция к снижению АлАТ и АсАТ на 7,8% и 6,9% по сравнению с исходным уровнем. При этом в группе пациентов, принимавших только статины, у 12 пациентов (40%) было отмечено умеренное повышение исходного уровня АлАТ и АсАТ [57].

Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного дженерика УДХК – препарата Урдокса® повышает доступность эффективной и безопасной терапии заболеваний гепатобилиарного тракта и ряда других заболеваний и состояний.



ЛИТЕРАТУРА

- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 880 с. / Ilchenko A.A. Diseases of the gall bladder and biliary tracts: Guidance for doctors. 2nd edition, revised and supplemented. M.: Publishers Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo, 2011. 880 p.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит, 2011. 127 с. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lyalyukova E.A. Diseases of the gall bladder and biliary tracts. SPb: SpetsLit. 2011. 127 p.
- Трухан Д.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей: пассивное ожидание или активное наблюдение? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 3: 26-30. / Trukhan D.I. Diseases of the gall bladder and biliary tracts: passive expectation or active observation? *Clinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*, 2012, 3: 26-30.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Целесообразность активного ведения пациента с желчнокаменной болезнью в практике врача-терапевта: анализ клинического случая. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 4: 68-72. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Advisability of active management of patient with gallstone disease in practice of the therapist: analysis of the case study. *Guide of the polyclinic doctor*, 2013, 4: 68-72.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Патология желчевыводящей системы у женщин: особенности патогенеза, течения, коррекции и профилактики. *Consilium Medicum*, 2013, 6: 51-4. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Pathology of the bile excreting system in women: peculiarities of pathogenesis, course, correction and prevention, *Consilium Medicum*, 2013, 6: 51-4.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Заболевания билиарного тракта у женщин. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014, 5: 85. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diseases of the biliary tract in women. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2014, 5: 85.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Новокузнецк: Полиграфист, 2013. 111 с. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Clinical pattern, diagnostics and therapy of major diseases of the gall bladder and bile-excreting tracts. Novokuznetsk: Polygraphist. 2013. 111 p.
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с. / Ilchenko A.A. Gallstone disease. M.: Anakharsis, 2004. 200 p.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1262-79.
- Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130 (5): 1377-90.
- Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3rd edition. 2006. 1048 p.
- Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Методические рекомендации. СПб.: Фармпроект. 2010. 28 с. / Simanenkova V.I., Sablin O.A., Ilchishina T.A. et al. Use of ursodeoxycholic acid (Urdoxa) in patients with dyskinesias of urine-excreting tracts. Methodical guidance. SPb. Farmproekt. 2010. 28 p.
- Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта. *Лечащий врач*, 2013, 4: 52-59. / Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Algorithm of management of patients with functional disturbances of the biliary tract. *Lechaschiy Vrach*, 2013, 4: 52-59.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант. 2010. 264 с. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Hepatic diseases. SPb. Foliant. 2010. 264 p.
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. *Терапевт*, 2012, 7: 23-32. / Plotnikova E.Y., Sukhikh A.S. Ursodeoxycholic acid yesterday and today. *Terapevt*, 2012, 7: 23-32.
- Тарасова Л.В., Диомидова В.Н., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний билиарного тракта: учебное пособие. Чебоксары – Омск: Изд-во Чуваш. ун-та, 2014. 112 с. / Tarasova L.V., Diomidova V.N., Trukhan D.I. Clinical pattern, diagnostics and therapy of major diseases of the biliary tract: Textbook. Chboksary-Omsk: Publishing House of Chuvashsky University, 2014. 112 p.
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2016, 1: 5-11. / Plotnikova E.Y., Sukhikh A.S. Lipids: hepatoprotectors, points of applications, pharmacological effects. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*, 2016, 1: 5-11.
- Ильченко А.А. Диагностика билиарного сладжа в практике врача-терапевта поликлиники. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 10: 59-63. / Ilchenko A.A. Diagnostics of biliary sludge in practice of the polyclinic therapist. *Reference book of the polyclinic doctor*, 2009, 10: 59-63.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуленченко Ю.С. Актуальность терапии пациентов с билиарным сладжем. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 1: 3-10. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gulenchenko Y.A. Urgency of therapy of patients with biliary sludge. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*, 2013, 1: 3-10.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*, 2016 Jul, 65(1): 146-81. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 232 с. / Ilchenko A.A., Morozov I.A., Khomeriki S.G., Orlova Y.N. Cholesterosis of the gallbladder. M.: GEOTAR-Media. 2007. 232 p.
- Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2012. 52 с. / Butorova L.I. Cholesterosis of gall bladder: pathogenesis, clinical pattern, diagnostics, principles of conservative therapy: reference guide for doctors. M.: Forte Print. 2012. 52 p.
- Драпкина О.М. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 10: 64-7. / Drapkina O.M. Components of metabolic syndrome: focus on non-alcoholic fatty hepatic disease. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2009, 10: 64-7.
- Федосына Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 20 (30): 29-36. / Fedosyina E.A., Maevskaya M.V. Application of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2010, 20(30): 29-36.
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 3-9. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease in practice of first-contact doctor. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*, 2012, 1: 3-9.

26. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Справочник врача общей практики*, 2013, 3: 58-68. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. Role of general practitioner in diagnostics and therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Reference book of general practitioner*, 2013, 3: 58-68.
27. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: Полиграфист, 2013. 154 с. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Clinical pattern, diagnostics and therapy of major diseases of liver and pancreas. Novokuznetsk: Polygraphist. 2013. 154 p.
28. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2014, 2: 10-5. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and nutritional recommendations of first contact doctor. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*, 2014, 2: 10-5.
29. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Медицинский совет*, 2015, 17: 78-84. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and nutritional recommendations at the stage of primary medical and sanitary aid provision. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 17: 78-84.
30. Негода В.В., Сковрцов В.В., Сковрцова З.С. К вопросу о синдроме внутрипеченочного холестаза у беременных. *Лечащий врач*, 2003, 6: 58-61. / Negoda V.V., Skvortsov V.V., Skvortsova Z.S. About syndrome of intrahepatic cholestasis in patients. *Lechaschiy Vrach*, 2003, 6: 58-61.
31. Григорьева Г., Успенская Ю. Внутрипеченочный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения). *Врач*, 2008, 12: 24-7. / Grigorieva G., Uspenskaya Y. Intrahepatic pregnancy cholestasis (modern state of the problem and own observations). *Vrach*, 2008, 12: 24-7.
32. Lorente S, Montoro MA. Cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Hepatol*, 2007, 30(9): 541-8.
33. Pust T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 26.
34. Трухан Д.И. Урсодезоксихолевая кислота при патологии билиарного тракта у женщин. *Гастроэнтерология СПб*, 2014, 1: 31-5. / Trukhan D.I. Ursodeoxycholic acid in pathology of the biliary tract in women. *Gastroenterologia SPb*, 2014, 1: 31-5.
35. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 9-16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational drug therapy in gastroenterologic practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2013, 5: 9-16.
36. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 4: 81-7. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2013, 4: 81-7.
37. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9. / Trukhan D.I. Choice of drug from positions of rational drug therapy. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
38. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 4: 32-6. / Trukhan D.I. Originals and generics: reloading in light of economic crisis. *Reference book of polyclinical doctor*, 2012, 4: 32-6.
39. Викторова И.А., Трухан Д.И. Опыт применения препарата Урдокса в лечении билиарного сладжа. *Ремедиум Приволжье*, 2011, 9: 33. / Viktorova I.A., Trukhan D.I. Experience of application of Urdox drug in therapy of biliary sludge. *Remedium Privolzhye*, 2011, 9: 33.
40. Мишушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2012, 3: 10-2. / Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I., Shaposhnikova O.F. Ursodeoxycholic acid in therapy of biliary sludge patients. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologia*, 2012, 3: 10-2.
41. Викторова И.А., Трухан Д.И., Волкова И.С. Опыт применения препарата Урдокса в лечении билиарного сладжа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2011; 11: 24. / Viktorova I.A., Trukhan D.I., Volkova I.S. Experience of Urdox application in therapy of biliary sludge. *Mezhdunarodny Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2011, 11: 24.
42. Топчий Н.В., Топорков А.С. Решение проблемы билиарного сладжа. *iDoctor*, 2013, 3: 12-7. / Topchiy N.V., Toporkov A.S. Solution of biliary sludge problem. *iDoctor*, 2013, 3: 12-7.
43. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Желчно-каменная болезнь у детей: старая новая болезнь. *Terra Medica*, 2012, 4: 29-31. / Privorotsky V.F., Lupnova N.E. Cholelithiasis in children: an old new disease. *Terra Medica*, 2012, 4: 29-31.
44. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита. *Журнал инфектологии*, 2011, 3: 42-45. / Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Dunaeva N.V. et al. Experience of application of ursodeoxycholic acid (Urdoxa) in complex therapy of chronic viral hepatitis. *Zhurnal Infektologii*, 2011, 3: 42-45.
45. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза. *Terra Medica*, 2012, 2: 9-17. / Sologub T.V., Osinovets O.Y. Experience of application of Urdox drug in patients of chronic hepatitis in the cirrhosis stage. *Terra Medica*, 2012, 2: 9-17.
46. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В., Солоницын Е.Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени. *Лечащий врач*, 2012, 7: 43-9. / Baranovsky A.Y., Raykhelson K.L., Semenov N.V., Solonitsyn E.G. Principles of therapy of cholestatic liver disease. *Lechaschiy Vrach*, 2012, 7: 43-9.
47. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2011, 2: 36-40. / Zinovieva E.N., Mekhtiev S.N., Sokolovsky S.V. Endothelial dysfunction as factor of progressing of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic methods. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologia*, 2011, 2: 36-40.
48. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 26: 24-9. / Zinovieva E.N., Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Modern aspects of pathogenetic therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2012, 26: 24-9.
49. Веселова Е.Н., Алексеев Е.Е., Мкртчян Л.С. Место урсодезоксихолевой кислоты в современной гепатологии. *Медицинский вестник Юга России*, 2012, 1: 36-9. / Veselova E.N., Alexeev E.E., Mkrtychyan L.S. Place of ursodeoxycholic acid in modern hepatology. *Meditsinsky Vestnik Uga Rossii*, 2012, 1: 36-39.
50. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказыаева Е.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 11: 26-30. / Avalueva E.B., Tkachenko E.I., Skazyeva E.V. et al. Effectiveness of ursodeoxycholic acid in therapy of non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2013, 11: 26-30.
51. Зубрицкий В.Ф., Гибадулин Н.В., Костюченко М.В. Профилактика послеоперационного гепаторенального синдрома. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2013, 7: 42-48. / Zubritsky V.F., Gibadulin N.V., Kostyuchenko M.V. Prevention of post-surgical hepatorenal syndrome. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologia*, 2013, 17(7): 42-48.
52. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка при постколрезекционном (постколэктомическом) синдроме: что нового? *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2013, 3(31): 10-14. / Kostyuchenko L.N. Nutritional support at post-colresection (post-colectomic) syndrome: what is new? *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologia*, 2013, 3: 3(31): 10-14.
53. Багешева Н.В., Трухан Д.И., Гришечкина И.А. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при билиарном сладже у женщин. *Современные наукоемкие технологии*, 2014, 12(1): 98-9. / Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Grishchikina I.A. et al. Effectiveness of ursodeoxycholic acid in biliary sludge in women. *Sovremennyye Naukoemkiye Tekhnologii*, 2014, 12(1): 98-9.
54. Багешева Н.В., Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Бусс Н.Н. Урсодезоксихолевая кислота и итوپрида гидрохлорид в лечении билиарного сладжа. *Международный журнал экспериментального образования*, 2015, 6: 91-2. / Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Grishchikina I.A., Buss N.N. Ursodeoxycholic acid and itopride hydrochloride in therapy of biliary sludge. *Mezhdunarodny Zhurnal Experimentalnogo Obrazovaniya*, 2015, 6: 91-2.
55. Павлова Е.В., Речапова Л.А. Урсодезоксихолевая кислота в лечении билиарного сладжа. Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста: материалы Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов. Рязань: РИО РязГМУ, 2015: 117-8. / Pavlova E.V., Rechapova L.A. Ursodeoxycholic acid in therapy of biliary sludge. Urgent issues of modern medicine: a view of the young specialist: materials of the All-Russian Scientific Conference of Students and Young Specialists. Ryazan: RIO RyazGMU. 2015: 117-8.
56. Trukhan D.I. Ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. Riga Stradiņš University. Research articles in medicine & pharmacy 2015. Supplement I: Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation. Rīga: RSU, 2016. P. 28.
57. Гришечкина И.А., Трухан Д.И., Багешева Н.В., Соболев Л.Н. Кардиологическая помощь в условиях дневного стационара терапевтического профиля. *Международный журнал экспериментального образования*, 2014, 12: 35-6. / Grishchikina I.A., Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Sobol L.N. Cardiologic help in conditions of day inpatient clinic of therapeutic profile. *Mezhdunarodny Zhurnal Experimentalnogo Obrazovaniya*, 2014, 12: 35-6.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

В статье представлены сравнительные результаты лечения железодефицитной анемии специализированным продуктом лечебно-профилактического питания на основе комбинации липосомного железа и витамина С в суточной дозе 30 (1 капс.) и 60 мг (2 капс.) и комбинированного препарата двухвалентного железа и витамина С в суточной дозе 100 (1 табл.) и 200 мг (2 табл.) в течение 2-х мес. Получены приблизительно схожие результаты, но достигнутые меньшими дозами препарата липосомного железа при отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, липосомное железо, двухвалентное железо, витамин С.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., G.A. ELIZAVETINA, PhD in medicine, O.I. IVANOVA, PhD in medicine, Y.S. BARKALOV
FSBI CSMS of the RF President Affairs Management
NEW TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF IRON-DEFICIENT ANEMIA

The article presents the comparative results of treatment of iron-deficient anemia by a specialized therapeutic and preventive product based on a combination of liposomal iron and vitamin C at a daily dosage of 30 (1 capsule) and 60 mg (2 capsules) and a combination drug of bivalent iron and vitamin C at a daily dose of 100 (1 capsule) and 200 mg (2 capsules) for 2 months. The approximately similar results were obtained but they were achieved by lower dosages of drug contained combination of liposomal iron and vitamin C in the absence of side effects.

Keywords: iron-deficient anemia, lyposomic iron, bivalent iron, vitamin C.

По определению Л.И. Идельсона (1981), ЖДА – это заболевание, при котором снижается уровень железа в сыворотке крови, костном мозге и других депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина, эритроцитов, возникает гипохромная анемия и развиваются трофические расстройства в тканях.

По данным литературы, ЖДА наблюдается у 30% населения планеты, а скрытый дефицит железа встречается в 2 раза чаще [3]. В некоторых российских регионах (Север, Северный Кавказ, Восточная Сибирь) латентный дефицит железа достигает 50–60%.

Баланс железа в организме поддерживается количеством поступающего железа и его потерями. Организм обеспечивает баланс железа, регулируя процесс его всасывания в кишечнике. В случае развития дефицита железа увеличивается процент всасываемого железа, при его избытке – уменьшается. В этом процессе ключевое значение придается гепсидину – белку, синтезируемому в печени [6, 11, 18]. Гепсидин – аминокислотный пептид, является прямым медиатором в патогенезе анемии при хронических заболеваниях, непосредственно снижая абсорбцию железа в тонкой кишке, блокируя его выход из макрофагов [4–6].

Увеличение количества железа в организме ведет к стимуляции синтеза гепсидина, что уменьшает абсорбцию железа в кишечнике, транспорт и циркуляцию. В свою очередь, уменьшение абсорбции железа в кишечнике ведет к угнетению синтеза гепсидина в печени и по обратной связи – к восстановлению захвата железа из пищи и кишечника. Пока не получены антитела против гепсидина и нет возможности измерения его уровня в клинических условиях. Работы в этом направлении ведутся. Следует признать, что гепсидин – ведущий фактор регуляции обмена железа, и модуляция его биологиче-

ской активности открывает широкие клинические возможности при лечении больных с анемиями, связанными с нарушением обмена железа [5, 7].

Есть надежды, что с открытием возможности определения уровня гепсидина будут синтезированы новые лекарства для больных, страдающих анемией. Если причиной нехватки железа является избыток гепсидина в организме, то синтез антигепсидина поможет этим больным.

В настоящее время выделяют 3 глобальные причины дефицита железа в организме:

- недостаточное поступление с пищей (вегетарианство, анорексия), повышенная потребность в железе вследствие возрастания его утилизации (период роста и полового созревания ребенка, беременность, лактация);
- нарушение всасывания железа в кишечнике (резецированные желудок и кишечник, целиакия, синдром мальабсорбции, синдром слепой петли кишечника, применение гормональных контрацептивов);
- острые или хронические потери крови:
- прежде всего из ЖКТ (скользящие диафрагмальные грыжи, варикоз вен пищевода, язвы, злокачественные опухоли, дивертикулез, геморрой);
- из органов мочевыделительной системы;
- мено- и метроррагии;
- кровотечения вследствие применения НПВП, ГКС, антикоагулянтов, длительное донорство, программный гемодиализ, травмы.

Помимо ЖДА у больных выделяют анемию хронических заболеваний (АХЗ), которая отличается достаточными запасами железа в ретикулоэндотелиальной ткани организма, но сниженным уровнем сывороточного железа и насыщения им главного носителя и распределителя железа – трансферрина (транспортный белок, который доставляет железо в костный мозг из тканевых депо).

У больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (язвенным колитом (ЯК), болезнью Крона) наиболее часто комбинируются АХЗ и ЖДА [2].

На сегодняшний день главным звеном в патогенезе АХЗ считается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, интерлейкины 1, 6, 10, гамма-интерферон. Они приводят к угнетению синтеза эритропоэтина и значительно снижают его эффекты, направленные на усиление пролиферации и созревания эритроидных предшественников, а также усиливают свободнорадикальные реакции и процессы апоптоза [8–11]. Выраженность анемии при ВЗК может усиливаться вследствие действия других факторов (повторных эпизодов кровопотерь, влияния лекарственных средств, дефицита витаминов и др.).

Таким образом, достижение успеха в лечении ЖДА невозможно без терапии основного заболевания, устранения, по возможности, этиологического фактора, снижения активности патологического процесса и коррекции самой анемии. Лечение анемии должно быть комплексным и включать оптимизацию питания и назначение современных препаратов железа, эффективность которых зависит от выбора препарата и способа его введения.

Основным источником железа для человека являются продукты животного происхождения. В природе железо существует в двух химических формах: закисное 2-валентное (гемовое) и окисное 3-валентное (негемовое). Гемовое железо хорошо всасывается в кишечнике. Наиболее богаты гемовым железом мясо, особенно говядина, кровяная колбаса. В птице и рыбе гемового железа меньше. Печень (свиная и телячья), почки, сердце, ливерная колбаса богаты ферритином и гемосидерином, содержащими негемовое железо (последнее плохо всасывается в ЖКТ). Много негемового железа содержится в некоторых марках красного вина, фруктовых соках, яблоках, гранатах, гречневой крупе, молочных продуктах, яйцах, орехах и шоколаде. Биодоступность такого железа минимальна, и все эти продукты не являются источником железа [18]. Вегетарианство является мощным фактором риска ЖДА в любом возрасте. При этом в рацион должны входить зелень, овощи, фрукты, т. к. усвоение железа улучшается при наличии в пище витамина С. Аскорбиновая кислота препятствует окислению железа, тем самым способствуя его всасыванию. Всасывание железа ухудшают танин (содержащийся в чае и кофе), фитин (содержащийся в рисе, соевой муке), молоко и творог из-за высокого содержания кальция.

Поскольку усвоение железа из пищи ограничено, медикаментозная терапия анемии является основной. Гемотрансфузии в лечении тяжелой анемии могут использоваться только по жизненным показаниям, т. к. железо плохо утилизируется из перелитых эритроцитов. Показанием к проведению трансфузии крови является не столько уровень гемоглобина, сколько состояние гемодинамики.

Принципы лечения ЖДА были сформулированы Л.И. Идельсоном в 1981 г. и сегодня остаются основополагающими. Они включают следующие положения:

- эффекта невозможно добиться только с помощью диеты;

- препараты железа следует назначать преимущественно внутрь, до еды;

- исключение для инъекционных форм железа делается в случаях выраженного нарушения всасывания железа в ЖКТ и при абсолютной непереносимости энтерального железа;

- улучшение показателей крови еще не означает, что в организме восстановлен запас железа;

- после нормализации уровня гемоглобина следует продолжить прием железа еще 1–2 мес. с уменьшением суточной дозы наполовину, чтобы наполнить депо.

Лечение препаратами железа должно быть длительным и зависит от исходной тяжести анемии (уровня гемоглобина и дефицита железа).

Существенным недостатком парентерального применения железа является то, что необходимо использовать строго рассчитанное количество препарата. Врач может назначать инъекционные препараты только в условиях стационара. При применении инъекционных форм чаще наблюдаются побочные эффекты вплоть до анафилактического шока, возможны аллергические реакции, передозировка железа, системный и локальный сидероз, высок риск лекарственного отравления. Предпочтение следует отдавать внутривенному пути введения. В настоящее время чаще всего используют венофер (100 мг в 5 мл), космофер, ликферр 100. Препараты железа для парентерального введения находятся в 3-валентной форме в отличие от пероральных препаратов.

Основой патогенетической терапии ЖДА является применение препаратов железа внутрь. Безопасность этого способа приема достоверно выше, чем безопасность парентерального. При этом целесообразно, чтобы суточная доза 2-валентного железа составляла 100–300 мг/сут (Идельсон Л.И., 1981). В связи с этим при выборе препарата железа и определении его суточной дозировки клиницисты ориентируются не только на общее содержание в нем соли железа, но и на количество элементарного железа, содержащегося в данном препарате [13]. В настоящее время имеется большой выбор железосодержащих препаратов. Для повышения биодоступности и улучшения переносимости железа фармакологическими фирмами используются различные методические подходы: поддержание железа в 2-валентном состоянии, использование «носителей», усиление гемопоэза, утилизации и абсорбции железа, обеспечение независимости абсорбции от pH среды и активности ферментов.

Лекарственные препараты железа различаются количеством содержащихся в них солей железа, в т. ч. 2-валентного, наличием дополнительных компонентов (аскорбиновая и янтарная кислоты, витамины, фруктоза и т. д.), лекарственными формами (таблетки, драже, сиропы, растворы), переносимостью, стоимостью.

При выборе лекарственного препарата и оптимального режима дозирования необходимо помнить, что адекватный прирост показателей гемоглобина при ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг 2-валентного железа. Учитывая, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается на

25–30% (при нормальных запасах железа в организме – всего 3–7%) [11], назначают от 100 до 300 мг 2-валентного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается.

Степень абсорбции 2-валентных солей железа в несколько раз выше, чем 3-валентного, поэтому препараты, содержащие 2-валентное железо, дают быстрый эффект и нормализуют уровень гемоглобина в среднем через 1–2 мес., а нормализация уровня железа в депо происходит через 3–4 мес. от начала лечения и зависит от степени тяжести анемии и дозы препарата. Требуется более длительное применение препаратов, содержащих железо в 3-валентном состоянии, в случае дефицита меди в организме они будут неэффективны. Нормализация уровня гемоглобина при лечении препаратом 3-валентного железа наступит только через 2–4 мес., а восполнение дефицита железа в депо – через 5–7 мес. от начала терапии [14, 15]. Степень абсорбции отражается и на частоте развития побочных эффектов. Уменьшить нежелательное влияние таблетированных препаратов железа на слизистую оболочку ЖКТ можно, принимая их во время еды, но при этом уменьшается всасывание железа.

Основные требования к проведению лечения препаратами железа:

- достаточное содержание элементарного железа в препарате;
- использование соли железа, обеспечивающей его наибольшую биодоступность;
- введение с препаратом железа аскорбиновой кислоты, повышающей биодоступность препарата, а также витаминов: фолиевой кислоты, цианокобаламина, играющих важную роль в гемопоэзе; недостаток этих витаминов вызывает нарушение синтеза ДНК в кроветворных клетках, что негативно влияет на скорость синтеза гемоглобина.

В настоящее время пероральные препараты железа разделены на две основные группы: ионные и неионные [16] (последние представлены протеиновым и гидроксиполимальтозным комплексом 3-валентного железа). Ионные препараты представлены солями 2-валентного железа, в т. ч. сульфатом железа (тардиферон, фенюльс, ферроплекс, сорбифер, ферро-фольгамма и др.); хлоридом железа (гемофер); полисахаридными соединениями – глюконат-фумаратными комбинациями (хеферол, ферронал, мегаферрин). Хелаты 2-валентного железа (цитрат, лактат, глюконат, сукцинат) всасываются лучше, чем сульфат железа. В случае непереносимости солевых препаратов 2-валентного железа, являющихся на сегодняшний день наиболее эффективными в лечении анемии и восполнении депо железа, возможно использование неионных препаратов 3-валентного железа в виде гидроксиполимальтозного комплекса (мальтофер, биофер, феррум лек и др.) [14].

При приеме препаратов в достаточной дозе на 7–10-й день от начала лечения наблюдается повышение количества ретикулоцитов. Нормализация уровня гемоглобина отмечается через 3–4 нед. от начала лечения, а в ряде

случаев затягивается до 6–8 нед. Общая длительность лечения зависит от исходной тяжести анемии. Стандартные сроки проведения ферротерапии ЖДА: при легкой степени тяжести – 3–4 нед., при средней степени – 8–12 нед., при тяжелой – 16 нед. и более.

На фоне применения ферропрепаратов внутрь наиболее часто возникают тошнота, рвота, анорексия, запоры (т. к. железо связывает сероводород, являющийся физиологическим стимулятором моторики), реже – поносы, металлический привкус во рту, окрашивание слизистых оболочек и зубов в черный цвет, аллергические реакции, головная боль. Эти побочные эффекты приводят к частым отказам пациентов от лечения.

В 2014 г. на фармацевтическом рынке России зарегистрирован специализированный продукт в качестве лечебно-профилактического питания при анемии на основе комбинации липосомного железа и витамина С. В 1 капсуле содержатся 30 мг пиррофосфата железа в липосомальной форме, 70 мг аскорбиновой кислоты.

Преимущества препарата [17]:

- высокая биодоступность;
- хороший профиль безопасности – минимум побочных эффектов, хорошая переносимость, отсутствие риска передозировки;
- нетоксичен, показан к применению у беременных женщин;
- альтернатива инъекционным формам железа, что подтверждено европейскими клиническими испытаниями;
- рекомендован при железодефицитных состояниях любой степени тяжести;
- препарат железа с пролонгированным действием – прием 1 капс. 1 р/сут, что повышает комплаентность пациентов;
- отсутствие проокисляющего действия железа;
- снижает уровень воспалительных маркеров (СРБ).

В 2015 г. на кафедре терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ [19] проводилось сравнительное исследование эффективности липосомного железа и 2-валентного железа при ЖДА у разных категорий больных.

Больные с ЖДА легкой и средней степени тяжести получали препараты в течение 2-х мес. Оценивались скорость наступления эффекта, динамика уровня гемоглобина и эритроцитов, а также переносимость препаратов.

Лечение осуществлялось в режиме монотерапии. Эффективность препаратов оценивалась по следующим критериям:

- динамика уровня гемоглобина через 2 нед., 1 и 2 мес. лечения по сравнению с исходным значением;
- частота нормализации уровня гемоглобина крови через 2 нед., 1 и 2 мес. приема вышеуказанных препаратов;
- динамика уровня ретикулоцитов крови через 2 нед., 1 и 2 мес. по сравнению с исходным значением;
- динамика уровня сывороточного ферритина, трансферрина, сывороточного железа через 2 мес. лечения по сравнению с исходными значениями;
- переносимость и нежелательные явления применения препаратов.

В исследование были включены 80 пациентов мужского и женского пола с ЖДА легкой и средней степени тяжести (уровень гемоглобина <110 г/л, но не ниже 70 г/л, уровень сывороточного железа < 9 мкмоль/л).

Больные были разделены на 2 группы:

■ 1-я (40 пациентов) получала липосомное железо в комбинации с витамином С, из них 30 – 1 капс./сут, 10 – 2 капс./сут;

■ 2-я (40 пациентов, группа сравнения) получала 2-валентное железо в комбинации с витамином С, из них 30 – 2 табл./сут, 10 – 1 табл./сут.

Продолжительность лечения – 2 мес.

Причинами анемии были, как правило, острые кровотечения (табл. 1). В подгруппу с кровотечением из ЖКТ входили больные с кровоточащими язвами и/или эрозиями желудка и/или двенадцатиперстной кишки; хроническим геморроем в стадии обострения, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, с ЯК в фазе обострения; алиментарной недостаточностью железа; доноры.

Таблица 1. Причины ЖДА в 2 сравниваемых группах больных

Причины анемии	Липосомное железо с витамином С (70 мг) 1-я группа (основная), n = 40	Железа сульфат (II) с витамином С (60 мг) 2-я группа (сравнения), n = 40
Кровотечение из ЖКТ	22	20
Меноррагии	8	13
Алиментарная недостаточность железа	9	4
Проф. донор	1	3

Характеристика больных 1-й (основной) группы, принимавших комбинацию липосомного железа и витамина С: возраст больных – от 25 до 80 лет (средний возраст $47,5 \pm 3,6$ года); женщин – 26, мужчин – 14. Анемия легкой степени тяжести (Hb 90–109 г/л) была у 26 больных, средний уровень Hb у этих больных достигал $106 \pm 2,2$ г/л.

Анемия средней степени тяжести (Hb 70–89 г/л) была у 14 больных, средний уровень Hb в этой группе достигал $83,1 \pm 1,4$ г/л. Средний уровень Hb в целом по группе составил $97,9 \pm 2,2$ г/л. Уровень сывороточного железа исходно по группе в среднем достигал $4,9 \pm 1,2$ мкмоль/л, средний уровень ферритина до лечения – $24,45 \pm 10,6$ мкг/л, трансферрина – $2,72 \pm 0,9$ г/л, ретикулоцитов – $4,0 \pm 2,2$ (табл. 2).

В процессе лечения у 8 пациентов, получавших комбинацию липосомного железа и витамина С по 1 капс./сут, в связи с повторяющимися потерями крови (у 6 женщин – обильные менструации, у 1 мужчины с НЯК – выделение крови в стуле), 1 женщина с язвенной болезнью и глютенчувствительной целиакией) через 1 мес. лечения из-за отсутствия динамики показателей Hb доза липосомного железа была увеличена до 2-х капс./сут.

Величина прироста Hb через 1 мес. в целом по группе составила 19,3 г/л, через 2 мес. – 24,3 г/л (при анемии легкой степени величина прироста – 15,3 г/л, при средней степени – 27,4 г/л). Нормализация уровня Hb в крови через 2 мес. приема препарата отмечена у 24 больных (13 женщин и 11 мужчин). Нарастание уровня Hb на фоне приема липосомного железа сопровождалось повышением показателей сывороточного железа, уровня трансферрина и числа ретикулоцитов в крови. У 23 пациентов через 2 нед. наблюдался выраженный ретикулоцитарный криз.

Достоверных изменений концентрации ферритина в сыворотке крови через 2 мес. лечения не произошло.

Следует учесть, что нормальные показатели ферритина в сыворотке крови колеблются в широких пределах (от 20 до 200 мкг/л). Исходно у 24 пациентов отмечалось снижение концентрации ферритина в сыворотке < 20 мкг/л, однако у отдельных больных его уровень достигал высоких значений, приближаясь к верхней границе нормы. Возможно, это было связано с комбинацией ЖДА и АХЗ, в частности, у больных с ВЗК (2 – с ЯК), у 2-х – с меноррагиями и сальпингоофоритом. Будучи «белком воспаления», ферритин недостаточно специфично отражает запасы железа в организме человека, следствием чего и является отсутствие заметной динамики средних показателей ферритина в нашем исследовании.

Побочных эффектов при приеме комбинации липосомного железа с витамином С зарегистрировано не было. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. В основной группе купирование клинических признаков заболевания (общая слабость, головокружение при физических нагрузках) было констатировано уже ко 2-му визиту (через 2 нед.). Такие объективные признаки, как бледность кожных покровов, тахикардия, гипотония не отмечались на 3-м визите (через 1 мес. от начала лечения).

Характеристика больных 2-й группы (сравнения), принимавшей сорбифер дурулес: возраст больных коле-

Таблица 2. Динамика изученных показателей ферростатуса в 1-й группе (основной)

Показатель	Исходно n = 40	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 2 мес.
Средний уровень Hb (г/л)	$97,9 \pm 2,2$	$109,42 \pm 2,4^*$ $p < 0,001$	$117,2 \pm 1,9^*$ $p < 0,001$	$122,2 \pm 3,2^*$ $p < 0,001$
Ретикулоциты (0/00)	$4,0 \pm 2,2$	$15,1 \pm 2,4^*$ $p < 0,001$	-	$7,4 \pm 1,9$
Ферритин (мкг/л)	$24,45 \pm 10,6$	-	-	$23,5 \pm 19,8$
Трансферрин (г/л)	$2,72 \pm 0,9$	-	-	$3,91 \pm 0,75$ $p < 0,5$
Доля больных с повышением уровня Hb	-	>10 г/л (15 чел.) 37%	≥ 20 г/л (16 чел.) 40%	≥ 20 г/л (24 чел.) 60 %
Сывороточное железо (мкмоль/л)	$4,9 \pm 1,2$	-	-	$7,9 \pm 1,9$ $p < 0,25$

*достоверно по сравнению с исходными данными.

бался от 23 до 80 лет (средний возраст – $47,8 \pm 3,9$ года), женщин – 27, мужчин – 13. Препарат 2-валентного железа в комбинации с витамином С назначался 30 пациентам в количестве 2 капс./сут, что эквивалентно 200 мг 2-валентного железа, 10 пациентов получали 1 капс./сут (100 мг железа).

Анемия легкой степени тяжести отмечена у 28 пациентов, средний уровень Hb у этих больных составил $99,09 \pm 2,8$ г/л. Анемия средней степени тяжести (Hb 70–89 г/л) наблюдалась у 12 пациентов, средний уровень Hb составил $78 \pm 3,2$ г/л. Средний уровень Hb в целом по группе (40 человек) составил $93,0 \pm 3,1$ г/л. Уровень сывороточного железа исходно по группе достигал в среднем $5,14 \pm 1,3$ ммоль/л. Уровень ферритина до начала лечения был $37,9 \pm 10,2$ мкг/л, трансферрина – $2,59 \pm 1,3$ г/л, ретикулоцитов – $5,0 \pm 1,7$ 0/00 (табл. 3).

Таблица 3. Динамика изученных показателей ферростатуса во 2-й группе (сравнения)

Показатель	Исходно n = 40	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 2 мес.
Средний уровень Hb (г/л)	$93,0 \pm 3,1$	$104,0 \pm 2,67^*$ $p < 0,01$	$114,47 \pm 3,8^*$ $p < 0,001$	$127,0 \pm 2,9^*$ $p < 0,001$
Ретикулоциты (0/00)	$5,0 \pm 1,7$	$18,0 \pm 2,4^*$ $p < 0,001$	-	$6,7 \pm 2,0$
Ферритин (мкг/л)	$37,9 \pm 10,2$	-	-	$56,4 \pm 10,3$ $p < 0,5$
Трансферрин (г/л)	$2,59 \pm 1,3$	-	-	$7,14 \pm 1,8$ $p < 0,05$
Доля больных с повышением Hb	-	> 10 г/л (19 чел.) 47,5%	≥ 20 г/л (21 чел.) 52,5%	≥ 20 г/л (33 чел.) 82,5%
Сывороточное железо (мкмоль/л)	$5,14 \pm 1,3$	-	-	$13,8 \pm 2,4^*$ $p < 0,001$

*достоверно по сравнению с исходными данными

Причинами анемии у больных этой группы были (табл. 1) кровотечения из ЖКТ у 20 больных, меноррагии различного генеза – у 13 женщин, алиментарная недостаточность железа (как следствие вегетарианства) – у 4-х больных, 3-е больных являлись донорами.

Одна пациентка с полименоррагией была исключена из исследования, т. к. в связи с повторными обильными кровотечениями через 12 дней после 3-го визита уровень Hb в крови снизился с 129 до 93 г/л (больная была переведена для лечения к гинекологу). Величина прироста Hb через 1 мес. в целом по группе составила 21,47 г/л, через 2 мес. – 34,0 г/л. При легкой степени тяжести анемии величина прироста Hb равнялась 24,41 г/л, при анемии средней степени – 45,2 г/л.

Нормализация уровня Hb в крови через 2 мес. приема 2-валентного железа в комбинации с витамином С отмечена у 31 больного (24 женщины и 7 мужчин). В результате лечения отмечалось повышение показателей сывороточного железа, трансферрина и ферритина (табл. 4). Через 2 нед. лечения наблюдался выраженный ретикулоцитарный криз.

Купирование клинических признаков анемии происходило в сроки, аналогичные срокам в 1-й группе (ко 2-му и 3-му визитам).

У 7 больных были отмечены побочные реакции на фоне приема 2-валентного железа: 1 пациентка в связи с болями в эпигастрии принимала препарат 1,5 мес. (уровень Hb за этот период повысился с 98 до 122 г/л), затем прекратила лечение; 4 пациентки через 1 мес. лечения уменьшили дозу с 2-х до 1 табл./сут в связи с появлением тошноты, у 2-х пациенток при приеме 1 табл./сут появились жидкий стул и дискомфорт в животе, им к лечению был добавлен энтеросан, побочные реакции были купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем сообщении впервые был оценен новый для отечественной практики препарат, создан-

Таблица 4. Динамика изученных показателей ферростатуса в 2 группах наблюдения

Показатель	Липосомное железо с витамином С (70 мг)				Железа сульфат (II) с витамином С (6 мг)				Референтный интервал
	Исходно	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Исходно	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 2 мес.	
Средний уровень Hb (г/л)	$97,9 \pm 2,2$	$109,42 \pm 2,4^*$	$117,2 \pm 1,9^*$	$122,2 \pm 3,2^*$	$93,0 \pm 3,1$	$104,0 \pm 2,67^*$	$114,47 \pm 3,2^*$	$127 \pm 2,9^*$	120–160 г/л
Ретикулоциты (0/00)	$4,0 \pm 2,2$	$15,1 \pm 2,4^*$	-	$7,4 \pm 1,9$	$5,0 \pm 1,7$	$18,0 \pm 2,4^*$	-	$6,7 \pm 2,0$	
Ферритин (мкг/л)	$24,45 \pm 10,6$	-	-	$23,5 \pm 19,8$	$37,9 \pm 10,2$	-	-	$56,4 \pm 10,3$	30–300 мкг/л
Трансферрин (г/л)	$2,72 \pm 0,9$	-	-	$3,91 \pm 0,75$	$2,59 \pm 1,3$	-	-	$7,14 \pm 1,8$	2–3,6 г/л
Сывороточное железо (мкмоль/л)	$4,9 \pm 1,2$	-	-	$7,9 \pm 1,9$	$5,14 \pm 1,3$	-	-	$13,8 \pm 2,4^*$	11,6–31,3 мкмоль/л
Доля больных с повышением Hb	-	> 10 г/л (15 чел.) 37,3%	≥ 20 г/л (16 чел.) 40%	≥ 20 г/л (24 чел.) 60%	-	> 10 г/л (19 чел.) 47,5%	≥ 20 г/л (21 чел.) 52,5%	≥ 20 г/л (33 чел.) 82,5%	

*достоверно по сравнению с исходными данными.

ный на основе липосомного железа в комбинации с витамином С.

Липосомное железо – это инновационная лекарственная форма железа, где переносчиком железа являются липосомы, которые самопроизвольно образуются в смеси с фосфолипидами и водой и представляют собой замкнутые сферы, способные быть переносчиками лекарственных форм (в данной ситуации – железа). Железо, захваченное липосомой, не контактирует со слизистыми ЖКТ, а связывается с хиломикронами, которые захватываются макрофагами и через лимфу попадают в кровь, где железо освобождается от липосомы. Такой путь усвоения железа ведет к меньшим потерям его всасывания, при этом железо не раздражает слизистую ЖКТ (не дает побочных эффектов), имеет высокую биодоступность при меньших дозах.

Больные с ЖДА легкой и средней степени тяжести получали препараты в течение 2-х мес. Оценивались скорость наступления эффекта, динамика уровня гемоглобина и эритроцитов, а также переносимость препаратов. Лечение осуществлялось в режиме монотерапии

Проведенная оценка комбинированного препарата липосомного железа с витамином С и сравнение итогов лечения им и препаратом 2-валентного железа показали схожий по эффективности результат, но он был достигнут меньшими дозами при лучшей переносимости лечения

(побочные эффекты были зарегистрированы только при использовании препарата 2-валентного железа у 17,5% больных). Назначение липосомного железа заметно расширяет круг лиц, которые смогут эффективно лечиться препаратами железа.

ВЫВОДЫ

Липосомное железо с витамином С является эффективным продуктом для лечения ЖДА. Назначение 1 капсулы (30 мг липосомного железа) обеспечивает в течение 2-х мес. неуклонное нарастание показателей Hb с повышением его уровня ≥ 20 г/л в 60% случаев, в дозе 2 капсулы (60 мг липосомного железа) – в 100% случаев. Нормализация уровня Hb крови (на фоне 2-месячного приема) отмечена у 24 больных (60%), величина прироста Hb через 2 мес. лечения составила 24,3 г/л. Липосомное железо в комбинации с витамином С – безопасный и эффективный препарат, отлично переносился больными и не вызывал побочных эффектов ни в одном случае.

Препарат 2-валентного железа с витамином С, избранный как препарат сравнения, назначаемый по 2 табл./сут (эквивалентно 200 мг 2-валентного железа) в течение 2-х мес. обеспечивал нарастание гемоглобина с повышением его уровня ≥ 20 г/л в 82,5% случаев, в дозе 1 табл./сут – в 80% случаев. Нормализация уровня Hb в крови отмечена у 31 больного (77,5%), величина прироста Hb через 2 мес. лечения составила 34,0 г/л. Частота побочных эффектов составила 17,5% (в виде тошноты, диареи и дискомфорта и более в эпигастрии).



ЛИТЕРАТУРА

- Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М. 1981, с. 190./Idelson L.I. Hypochromic anemias. M. 1981, p. 190.
- Gasche C. Zomar MC, Cavill L, Weiss G Iron, anaemia and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2004, 53: 1190-97.
- Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии. *ПМЖ*, 2009, 17(5): 387-390./Tsetkova O.A. Medical and social aspects of iron-deficient anemia. *RMZ*, 2009, 17(5): 387-390.
- Nemeth E, Valore E. Territo Metal. *Blood*, 2003, 101: 2461-2463.
- Данилов И.П., Цвирко Д.Г. *Медицинские новости*, 2005, 6: 40-42./ Danilov I.P., Tsvetkova D.G. *Meditsinskiye Novosti*, 2005, 6: 40-42.
- Демихов В.Г., Моршакоева Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических заболеваний. *Гематология и трансфузиология*, 2006, 5: 31-34./Demikhov V.G., Morshakova E.F., Pavlov A.D. Role of hepsidin in pathogenesis of chronic diseases anemia. *Gematologia i Transfusiologia*, 2006, 5: 31-34.
- Means RT. Clin. Haematol., 2000, 13: 151-162.
- Анемия при ВЗК. В кн. Анемия – скрытая эпидемия. Пер. с англ. М.: МераПро. 2004, 57-59./Anemia in IBD. In book Anemia – hidden epidemics. Transl. From English. M.: MegaPro. 2004, 57-59.
- Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний. *Анемия*, 2005, 4: 4-10./Pathogenesis and clinical value of chronic states anemia. *Anemia*, 2005, 4: 4-10.
- Friedman S, Blumberg RS et al. Inflammatory bowel diseases New York №4 Me Graw: 112001: 1679-1692.
- Ganz T. Hepsidin a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003, 102: 783-788.
- Цветкова О.А. Ферро-фольгама – препарат выбора при железодефицитных состояниях. *ПМЖ*, 2013, 26: 1271-1273./Tsvetkova O.A. Ferro-folgama – a drug of choice in iron-deficient states. *RMZ*, 2013, 26: 1271-1273.
- Дворецкий Л.И. Гипохромная анемия. *Гематология*, 2001, 3(9)/Dvoretsky L.I. Hypochromic anemia. *Gematologia*, 2001, 3(9).
- Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. *РУДН. Журнал международной медицины*, 2013, 1(2): 47-55./Stuklov N.I., Semenova E.N. Treatment of iron-deficient anemia. *RUDN. Zhurnal Mezhdunarodnoi Meditsiny*, 2013, 1(2): 47-55.
- Стуклов Н.И. Показатели эритроина в дифференциальной диагностике, выборе терапии и оценке эффективности лечения анемии при онкологических заболеваниях. Автореферат дисс. д.м.н., 2011 г./Stuklov N.I. Values of erythrin in differential diagnostics, choice of therapy and evaluation of anemia effectiveness in oncologic diseases. Author's abstract of PhD Thesis in Medicine, 2011.
- Грудницкая Е.А. Железодефицитная анемия. *Вестник семейной медицины*, 2010, 3: 4-8./Grudnitskaya E.A. Iron-deficient anemia. *Vestnik Semeynoy Meditsiny*, 2010, 3: 4-8.
- Материалы 2-го Средиземноморского многодисциплинарного курса по ЖДА, апрель 2014, Барселона. Испания./ Materials of the 2nd Mediterranean Multidisciplinary Course in IDA, April 2014, Barcelona, Spain.
- Абдурахманов Д.Т. Железодефицитная анемия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Фарматека*, 2012, 13: 9-14./Abdurakhmanov D.T. Iron-deficient anemia in disease of the gastrointestinal tract. *Farmateka*, 2012, 13: 9-14.
- Железодефицитная анемия: диагностика. Подходы к лечению, липосомальное железо (Сидерал форте), особенности лечения. Методическое пособие. Москва, 2015, 24 с./ Iron-deficient anemia: diagnostics. Approaches to therapy, liposomal iron (Sideral Forte), peculiarities of therapy. Methodical Guidance. Moscow, 2015, 24 p.

БОЛЬНЫЕ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

ВСЕГДА ЛИ ЭТО ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ?

В статье анализируются причины рецидива абдоминальной боли и диспепсических явлений у 657 больных после холецистэктомии.

Авторами установлено, что после удаления желчного пузыря 48% больных предъявляют жалобы на боль и диспепсию. Постхолецистэктомический синдром (дисфункция сфинктера Одди) установлена у 15,2% больных. Удельный вес заболеваний пищевода и органов гастродуоденальной зоны составил 36,4%, гепатопанкреатобилиарной – 38,3%. Диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе, и/или тактические – во время холецистэктомии – составили 7,8%.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., L.V. GUSEVA, E.G. BURDINA, MD, S.A. VASILCHENKO, PhD in medicine, N.Y. GUROVA, PhD in medicine, T.N. KONONOVA

FSBI Polyclinic No. 3, Moscow, RF

PATIENTS AFTER RESECTION OF THE GALL BLADDER – IS IT ALWAYS POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME?

The article analyzes the causes of recurrent abdominal pain and dyspeptic phenomena in 657 patients after cholecystectomy. The authors found out that after gall bladder resection 48% of patients complain of pain and dyspepsia. Postcholecystectomy syndrome (dysfunction of Oddi's sphincter) is diagnosed in 15.2% of the patients. The proportion of diseases of the esophagus and organs of the gastroduodenal zone is 36.4%, of the hepato-pancreato-biliary one is 38.3 per cent. Diagnostic errors at the preoperative stage and/or tactical ones during cholecystectomy amounted to 7.8%.

Keywords: cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome.

Желчнокаменной болезнью страдает около 10% населения земного шара, число заболевших возрастает каждое десятилетие в два раза [29, 30].

В мире выполняется свыше 2,5 млн холецистэктомий (ХЭ) в год, в США – более 700 тыс., во Франции – 70 тыс., в Великобритании – 45 тыс., в Германии – 80 тыс., в России до 2012 г. проводилось 340 тыс. холецистэктомий. В последние два года производится до 500 тыс. холецистэктомий [16, 17, 20, 40, 41, 46, 57].

В настоящее время сохраняется вариабельность трактовки причин рецидива боли и диспепсических явлений после холецистэктомии, возникающих у 13–48 и более процентов больных [1, 2, 4, 6, 11, 17, 19, 21, 22, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 45, 49, 56].

В связи с этим появилась необходимость изучения патологии органов пищеварения после удаления желчного пузыря. Перед врачом стоит задача дифференцировать оперативные издержки, а также патологию, связанную с нарушением морфологического и функционального единства органов гепатобилиарной зоны.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ПОГРЕШНОСТИ И ТАКТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ, ДОПУЩЕННЫЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЕРАЦИИ

При проведении холецистэктомии важно учитывать риск органических изменений органов панкреатодуоденальной зоны, возможность травм печени, внепеченоч-

ных желчных протоков, оставление чрезмерной культы пузырного протока, сужение холедоха в зоне перевязки пузырного протока, наложение неудачных обходных билиодигестивных анастомозов, неадекватной санации гнойных процессов в зоне выполненного оперативного вмешательства и др. [11, 26, 31, 44, 52]. По литературным данным, у 20% больных ЖКБ в процессе диагностики и выполнения оперативных вмешательств выявляются камни во внепеченочных желчных протоках, а у 10% имеются органические рубцово-воспалительные изменения большого дуоденального сосочка и терминального отдела холедоха. Исследования в этом направлении должны минимизировать ошибки диагностического плана с целью оптимизации результатов операции.

ОБОСТРЕНИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ, А ТАКЖЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ, ИМЕВШИХ МЕСТО ДО ОПЕРАЦИИ

Установлено, что после холецистэктомии билиарно-зависимый вторичный панкреатит и заболевания органов дуоденогастральной зоны, постепенно прогрессируя, начинают доминировать в клинической картине и ошибочно трактуются врачами и больными как последствия холецистэктомии [15, 18, 49, 50, 53].

Так, частота рефлюкс-гастрита составляет 21,6%, очагового гастрита – 13,7%, мультифокального атрофического гастрита – 5,9%, дуоденогастрального рефлюкса

(ДГР) – 35,3%, хронического дуоденита и папиллита – 21,6 и 17,6% соответственно. Наблюдается прогрессирующее дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка (атрофия желез – 9,8%, кишечная метаплазия – 17,6%, дисплазия I–II степени – 7,8%) [27].

Таким образом, своевременная дооперационная диагностика патологии органов пищеварения и их фармакологическая коррекция способствуют улучшению состояния и адаптации после удаления желчного пузыря.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УДАЛЕНИЕМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Особое место занимает группа больных, у которых основное заболевание не имело каких-либо побочных интра- и послеоперационных осложнений, но имеющийся у них болевой синдром всецело зависит от физиологических реакций, вызванных отсутствием желчного пузыря, и от недостаточности компенсаторных механизмов системы органов пищеварения [32, 55].

Согласно рекомендациям Римского консенсуса II и III (1999, 2006), дисфункция сфинктера Одди (СО) при отсутствии органических препятствий трактуется как постхолецистэктомический синдром, частота которого составляет, по данным литературы, около 20%. Дисфункция СО (гипер- или гипотонус) объясняется нарушением нервно-рефлекторных и гормональных связей между удаленным желчным пузырем и СО. Поскольку желчный пузырь (ЖП) модулирует ответ СО на гормональную стимуляцию холецистокинином, после ХЭ отмечается уменьшение реакции СО на холецистокинин, возникает его дискоординация [1, 37].

Дисфункция СО способствует формированию не только болевого синдрома, но и большинства диспепсических расстройств (чувство переполнения в желудке, отрыжка, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, поносы, запоры).

При выборе тактики лечения следует учитывать факторы риска, влияющие на формирование постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Профессором О.Н. Минушкиным предложено разделить их на две основные группы [40, 41]:

- 1) способствующие: дисфункция сфинктера Одди;
- 2) разрешающие: синдром избыточного бактериального роста, дуоденальная гипертензия, хроническая билиарная недостаточность, кишечная и абдоминальная гипертензия, дуоденогастральный рефлюкс [16].

Продолжение исследований в этом направлении должно не только способствовать пониманию возникших функциональных нарушений, но и выявить пределы функциональных адаптационных механизмов.

Диагностика патологии органов пищеварения после холецистэктомии основана на клинико-анамнестических проявлениях, физикальных и инструментальных данных.

Диагностические методы делятся на скрининговые и уточняющие.

Скрининговые методы:

клинические и лабораторные исследования, УЗИ органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (оценка состоя-

ния общего печеночного, желчного и панкреатического протоков, устанавливается наличие конкрементов, билиарной гипертензии (расширение холедоха более 10 мм) и др.), эндоскопический метод исследования с оценкой состояния Фатерова соска и парафатеральной зоны.

Уточняющие методы:

УЗИ общего желчного протока (ОЖП) с определением функции СО (с пищевой нагрузкой), основанная на измерении диаметра ОЖП натощак и после пищевого завтрака через определенные интервалы времени (сокращение диаметра ОЖП после нагрузки свидетельствует об отсутствии патологии СО, расширение – о спазме СО или органической патологии, при отсутствии изменений диаметра можно предположить гипотонию СО [20, 24, 47].

Динамическая гепатобилисцинтиграфия с меченым радиофармпрепаратом (Tc^{99m} бромезидом) позволяет визуализировать внутри- и внепеченочные желчные протоки, оценить состояние СО, перистальтику двенадцатиперстной кишки, а также наличие рефлюксов желчи [23]. При дисфункции сфинктера Одди замедляется пассаж желчи, на сцинтиграммах отмечается задержка поступления фармпрепарата из желчных путей в двенадцатиперстную кишку и расширение диаметра общего желчного протока.

Дыхательный водородный тест с лактулозой применяется для представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки и диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, формирующегося после ХЭ и характеризующегося явлениями кишечной диспепсии (метеоризм, дискомфорт в животе, диарея и/или запор), похуданием [64]. Чувствительность дыхательного теста с лактулозой 52%, специфичность 86% [63].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) позволяет определить структуру протоковой системы, билиарную гипертензию, причины и уровень блока желчеотведения [34, 54].

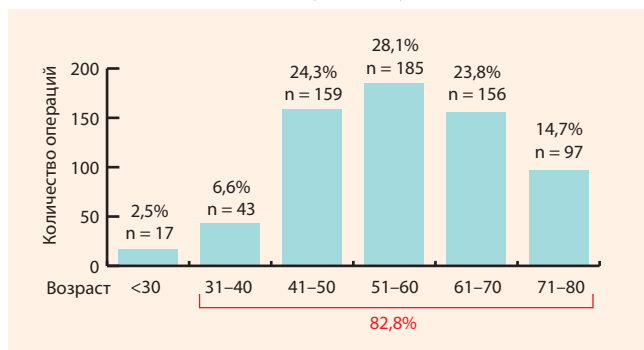
Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) предпочтительна в диагностике опухолевых процессов в паренхиматозных органах гепатопанкреатодуоденальной зоны, однако данное исследование уступает МР-ХПГ, ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) и чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ) в выявлении конкрементов и внутрипротоковой патологии [34, 54].

МР-ХПГ и МСКТ относятся к неинвазивным методам исследования, более информативны в сравнении с УЗИ. Однако МР-ХПГ как метод первичного исследования не может являться обязательным стандартом из-за высокой стоимости оборудования и исследования, малодоступности в экстренных случаях [34].

Цель исследования – изучение состояния органов пищеварения после удаления желчного пузыря.

Материалы и методы: в исследование включено 657 больных, перенесших холецистэктомию, средний возраст $57,2 \pm 8,3$ года, женщин – 74,3% ($n = 479$), мужчин – 26,6% ($n = 178$) в соотношении 2,7:1. Оценивались клинико-анамнестические, физикальные данные, результаты лабо-

Рисунок 1. Количество холецистэктомий, выполненных в зависимости от возраста (n = 657)



раторных исследований, ультразвукового исследования органов гепатобилиарной зоны с оценкой функции сфинктера Одди (СО) [42, 43], эзофагогастродуоденоскопии, дыхательного водородного теста с лактулозой [60], по показаниям проводились гепатобилисцинтиграфия, МРТ, МР-ХПГ, МСКТ органов брюшной полости, позволяющие исключить органическую патологию.

УЗИ с определением максимального диаметра холедоха проводили натощак и после приема желчного завтрака (30 г сорбита в 100 мл теплой воды), стимулирующего выработку эндогенного холецистокинина и увели-

чивающего холерез. Диаметр холедоха измеряли до и после приема желчного завтрака через 15, 30, 45 мин.

Результаты исследования. По виду оперативного доступа больные распределялись следующим образом: лапароскопическая (ЛСК) холецистэктомия – 85,2% (n = 560), открытый доступ – 12,8% (n = 84), холецистэктомия из мини-доступа – 2% (n = 13), что свидетельствует о преимуществе малоинвазивных технологий в структуре операций, позволяющих сократить сроки послеоперационной реабилитации и адаптации [61, 62].

Лица трудоспособного возраста (от 30 до 70 лет) составили 82,8% (рис. 1), что подтверждается литературными данными [7].

Анализ клинических проявлений показал наличие абдоминальной боли, признаков желудочной и кишечной диспепсии у 46,3% (n = 304) больных после холецистэктомии. В 53,7% случаев (n = 353) жалобы после удаления желчного пузыря отсутствовали (рис. 2а, б).

Жалобы на абдоминальную боль предъявляли 48,3% (n = 319) больных: в эпигастриальной области – 29,5% (n = 194), в правом подреберье – 19,0% (n = 125).

Признаки желудочной диспепсии установлены у 34,5% (n = 226): тошнота – 6,8% (n = 45), рвота – 4,7% (n = 31), горечь во рту – 15,4% (n = 101), отрыжка – 7,5% (n = 45).

Симптомы кишечной диспепсии зарегистрированы в 35,9% (n = 239) наблюдений: метеоризм – 24,9% (n = 31),

нарушение стула (склонность к запорам) – 5,2% (n = 11), диарея – 4,3% (n = 9), смена запоров диареей – 11% (n = 75). Наши данные не противоречат результатам исследований И.В. Козловой и соавт. [27, 35], согласно которым среди 290 (46,4%) больных после ХЭ диспепсические симптомы при целенаправленном анкетировании были выявлены у 10,4% (n = 65) и отсутствовали у 36,5% (n = 225).

УЗИ ОЖП с определением функции СО выполнено у 112 больных. По данным УЗИ органов гепатобилиарной зоны (ГБЗ), у большинства лиц – 86,6% (n = 97) ширина общего желчного протока натощак варьировала в интервале от 6 до 10 мм, более 10 мм установлено у 11,6% (n = 13), более 12 мм – у 1,8% (n = 2).

Дисфункция СО выявлена у 15,2% (n = 17) больных: гиподисфункция СО (или недостаточность) установлена у 11,6% (n = 13) больных, спазм СО – 3,6% (n = 4). У остальных больных функция СО была квалифицирована как нормальная – 84,8% (n = 95) (рис. 3а, б).

Признаки дуоденостаза: расширение просвета ДПК более 20 мм, сокращение частоты перистальтических волн менее 10 в минуту по данным

Рисунок 2. Анализ клинических проявлений и жалоб у больных с удаленным желчным пузырем (n = 657)

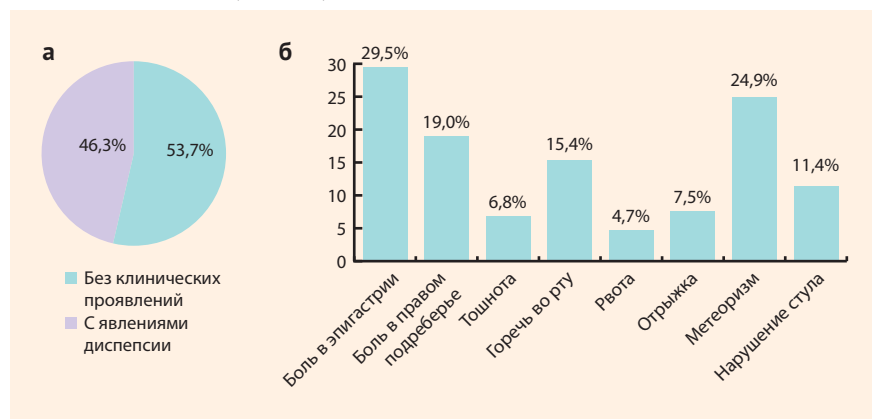
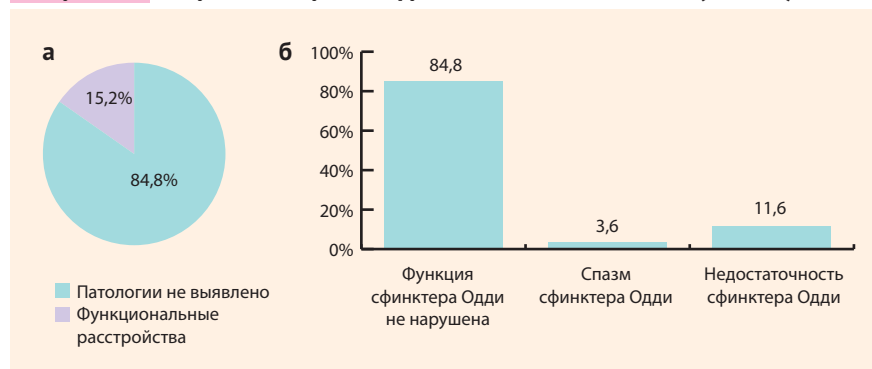


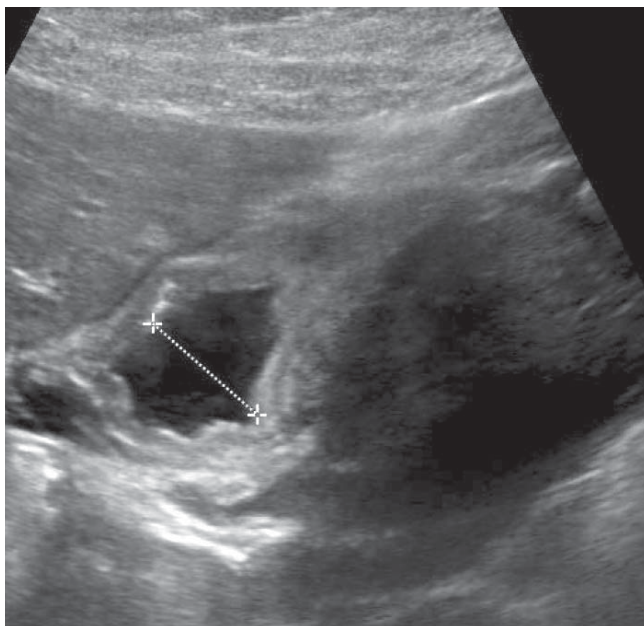
Рисунок 3. Результаты изучения функции СО по данным УЗИ (n = 112)



УЗИ и/или рентгенологического исследований – выявлены у 51,8% ($n = 29$) больных, что свидетельствует о гипертензии в ДПК (рис. 4) [13, 14, 42, 43, 48, 51].

Рисунок 4. Больная Д., 62 года. ЖКБ (холецистэктомия):

ультразвуковые признаки дуоденостаза: расширение просвета ДПК до 25 мм, частота фазовых сокращений 1–2 в минуту (норма 10–12 в минуту)



Эзофагогастродуоденоскопия была проведена 657 больным. Анализ результатов эндоскопического исследования показал, что частота патологии органов гастродуоденальной зоны составила 64,1% ($n = 421$). Из них удельный вес гастродуоденита, в т. ч. с ДГР, составил 69,1% ($n = 291$), ГЭРБ – 10,2% ($n = 43$); язвенная болезнь желудка – 7,6% ($n = 32$) и ДПК – 9,5% ($n = 40$); папиллит – 3,6% ($n = 15$) (рис. 5 а, б, в) [8–10].

Дуоденогастральный рефлюкс и папиллит могут затруднять отток желчи.

У 35,9% ($n = 236$) больных, перенесших холецистэктомию, патологии органов эзофагогастродуоденальной зоны выявлено не было. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым [27] частота патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после ХЭ составляет 64,1%.

Дыхательный водородный тест (ВДТ) с лактулозой с целью диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) выполнен у 112 больных. Синдром избыточного микробного роста в тонкой кишке зарегистрирован у 30,4% ($n = 14$) больных. Наши результаты (рис. 6а, б, в) подтверждают мнение других авторов, установивших СИБР у 28–52% лиц после холецистэктомии [8, 33, 38, 39, 58].

МР-холангиопанкреатография была проведена у 42 больных в связи с расширением общего желчного протока более 10 мм (по данным УЗИ) для исключения органической патологии. Так, сужение терминального отдела общего желчного протока выявлено у 12 больных, избыточная культя пузырного протока – у 2, резидуальный

Рисунок 5. Результаты эзофагогастродуоденоскопии у больных после холецистэктомии ($n = 421$)



Рисунок 6. Результаты дыхательного водородного теста с лактулозой у больных после холецистэктомии ($n = 112$)

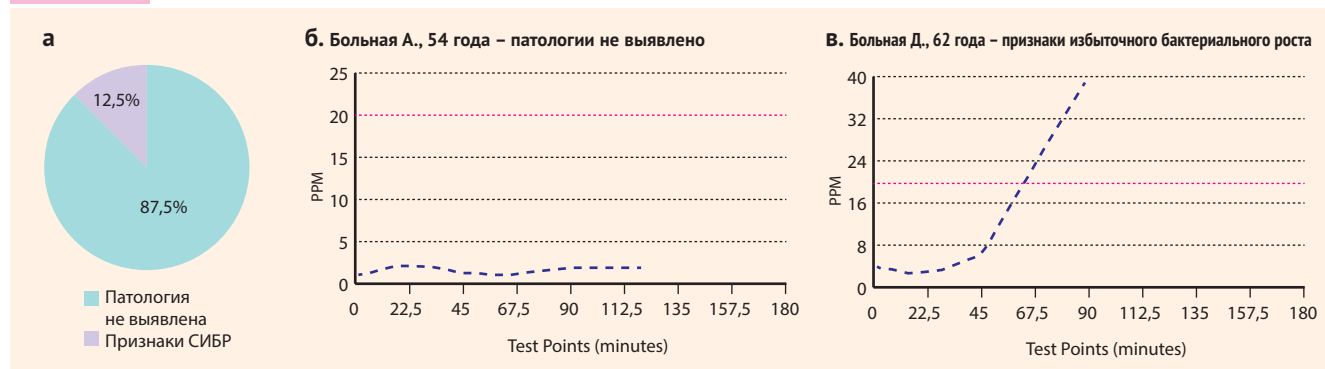


Рисунок 7. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: больная М., 56 лет. Состояние после холецистэктомии. Расширение общего желчного протока более 10 мм (стрелка)

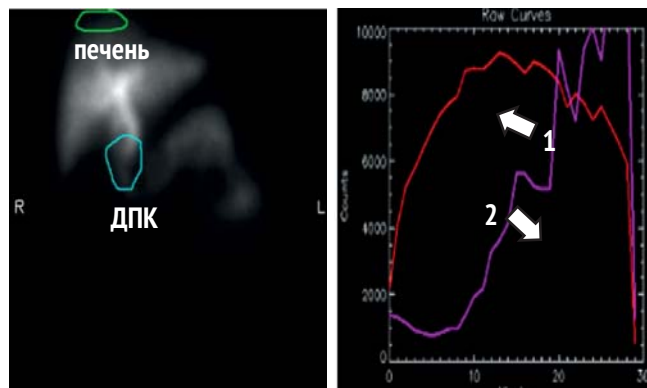


холедохолитиаз – у 10 больных, у остальных патологии не выявлено (рис. 7). Полученные данные свидетельствуют о диагностической ценности МР-холангиографии у больных после холецистэктомии как неинвазивного метода, проводимого в амбулаторных условиях. По данным исследований В.П. Башилова и соавт. [3], чувствительность и специфичность данного метода составляет 100 и 100%, соответственно; по данным А.С. Данилова, чувствительность составила 100%, специфичность – 95% [12, 54].

Динамическая гепатобилисцинтиграфия с Тс^{99m} бромезидом, проведенная трем больным, установила наличие дуоденостаза у одного из них (рис. 8).

Органическая патология, установленная после удаления желчного пузыря, представлена в таблице. В структуре органической патологии преобладает резидуальный

Рисунок 8. Больной Д., 51 год. ЖКБ. Состояние после холецистэктомии: динамическая гепатобилисцинтиграфия. По данным ГБС – секреторно-выделительная функция печени не нарушена (стрелка 1). Кривая в области 12-перстной кишки отражает задержку РФП, что свидетельствует о дуоденостазе (стрелка 2)



холедохолитиаз – 2,9% (n = 26), стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов – 1,03% (n = 12), что не противоречит литературным данным [10, 21].

Таблица. Диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе и/или тактические во время ХЭ

Органическая патология, установленная после холецистэктомии	% (n)
Резидуальный холедохолитиаз	2,9% (n = 26)
Стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов	1,03% (n = 12)
Избыточная культя пузырного протока	0,3% (n = 2)
Образование фатерова соска	0,2% (n = 1)
Рак терминального отдела холедоха	0,9% (n = 5)
Опухоль головки поджелудочной железы	0,2% (n = 2)
Псевдокиста холедоха	0,2% (n = 1)
Парафатеральный дивертикул ДПК	0,3% (n = 2)
Всего	7,8% (n = 51)

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные и анализ 657 больных с произведенной холецистэктомией показал, что далеко не всегда боли в правом подреберье и симптомы желудочно-кишечной диспепсии связаны с холецистэктомией. В целом постхолецистэктомический синдром, как дисфункция сфинктера Одди формируется у 15% оперированных. У значительной части больных (30–35%) они связаны с патологией сформировавшейся и недиагностированной до операции, у 35–40% больных они являются проявлением патологии, сформировавшейся после операции, и также не связанной с дисфункцией сфинктера Одди. Представленные данные заставляют проводить тщательное дооперационное обследование больных, а динамическое послеоперационное наблюдение заставляет констатировать и лечить ту органическую патологию, которая развивается в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. После холецистэктомии 48% больных предъявляют жалобы на боль и диспепсию. Удельный вес абдоминальной боли составил – 48,3 %. Симптомы желудочной диспепсии установлены у 34,5%, кишечной диспепсии диагностированы в 35,9% наблюдений.
2. Признаки дисфункции сфинктера Одди (постхолецистэктомический синдром) установлен у 15,2% больных.
3. Удельный вес заболеваний пищевода и органов гастродуоденальной зоны составил 36,4%, гепатопанкреатобилиарной – 38,3%.
4. Диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе и/или тактические, во время холецистэктомии, составили 7,8%.

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова Н.А. Билиарная боль: причины и механизмы развития, возможности медикаментозной коррекции. *Consilium Medicum*, 2010, 12: 3-9. / Agafonova N.A. Biliary pain: reasons and mechanisms of development, possibilities of drug correction. *Consilium Medicum*, 2010, 12: 3-9.
- Ананьян П.П. К вопросу классификации постхолецистэктомического синдрома и сопутствующих ему заболеваний. М. Рязань. 1980: 102-103. / Ananyan, P.P. On the issue of classification of postcholecystectomy syndrome and related diseases. M. Ryazan. 1980: 102-103.
- Башилов В.П., Василенко О.Ю., Харламов Б.В. Дифференцированный подход к выбору метода лечения острого калькулезного холецистита у пациентов старшей возрастной группы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2011, 4: 19-24. / Bashilov, V.P., Vasilenko O. Yu., Kharlamov B. V. Differentiated approach to the choice of treatment of acute calculous cholecystitis in patients of older age group. *Kremlevskaya Meditsina. Klinichesky Bulletin*, 2011, 4: 19-24.
- Виноградов В.В., Нифантьев О.Е., Вишневский В.А. Послеоперационные заболевания желчных путей. Красноярск: Изд-во Красноярского ун-та. 1989. 179 с. / Vinogradov V.V., Nifantev O.E., Vishnevsky V.A. Post-operative diseases of biliary tracts. Krasnoyarsk: Publishing House of the Krasnoyarsk University. 1989. 179 p.
- Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е издание. Видар. М: 2009. 560 с. / Galperin E. I., Vetshev P. S. Manual of surgery of the biliary tract. 2nd edition. Vidar. M: 2009. 560 p.
- Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. М., 1998. 272 с. / Galperin E. I., Volkova N. In. Diseases of the biliary tract after cholecystectomy. M., 1998. 272 p.
- Григорьева И.Н., Романова Т.И. Качество жизни у больных желчнокаменной болезнью в отдаленный период после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 9: 38-43. / Grigorieva I. N., Romanova T. I. Quality of life in patients with cholelithiasis in the remote period after cholecystectomy. *Experimentalnaya I Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2010, 9: 38-43.
- Гусева Л.В., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Сравнительная характеристика причин постхолецистэктомического синдрома. Материалы XVIII Ежегодного конгресса «Гепатология сегодня». 2013, 1(XVIII): 74. / Guseva L. V., Minushkin O. N., Burdina E. G. Comparative characteristic of the reasons of postcholecystectomy syndrome. Materials of the XVIII Annual Congress «Hepatology Today». 2013, 1(XVIII): 74.
- Гусева Л.В., Бурдина Е.Г. Постхолецистэктомический синдром в практике хирурга на этапе первичной медико-санитарной помощи. Научно-практическая конференция «Амбулаторная медицина XXI века». 2013. С. 16. / Guseva L. V., Burdina E. G. Postcholecystectomy syndrome in the practice of the surgeon in primary health care. Scientific-practical conference «Ambulatory Medicine of the XXI Century». 2013. p. 16.
- Гусева Л.В., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Тактика ведения больных после холецистэктомии в амбулаторных условиях. Материалы Девятнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. 2013. С. 80. / Guseva L. V., Minushkin O. N., Burdina E. G. Tactics of treatment of patients after cholecystectomy as an outpatient procedure. Materials of the Nineteenth Russian Gastroenterological Week. 2013. p. 80.
- Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 178 с. / Davvani S. A., Vetshev P. S., A. M. Shulutko, Prudkov M. I. Cholelithiasis. GEOTAR-Media. 2009. 178 p.
- Данилов А.С. Современный подход к диагностике и лечению холецистохоледохолитиаза. Автореферат. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2012. 27 с. / Danilov A. S. Modern approach to the diagnosis and treatment of cholecystolithiasis. Abstract from PhD Thesis in Medicine. Saint-Petersburg. 2012. 27 p.
- Дибина Т.В. Эффективность ультразвукового метода исследования в оценке функциональной состоятельности двенадцатиперстной кишки до и после холецистэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2007. 196 с. / Dibina T. V. Effectiveness of ultrasound studies in the evaluation of functional capability of the duodenum before and after cholecystectomy. PhD Thesis in Medicine. Tomsk. 2007. 196 p.
- Жерлов Г.К., Соколов С.А., Рудая Н.С., Дибина Т.В., Жерлова Т.Г. Способ оценки функциональной состоятельности двенадцатиперстной кишки. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2008, 4: 90. / Zherlov G. K., Sokolov S. A., Ruda N., Dibina T. V., Gorlova T. G. Method of estimation of a functional solvency of the duodenum. *Ultrazvukovaya I Funktsionalnaya Diagnostika*, 2008, 4: 90.
- Жигаев Г.Ф., Кривогина Е.В. Оценка эффективности полифитохола для устранения болей и диспепсических расстройств у больных с дуодено-гастральным рефлюксом. Современные проблемы гастроэнтерологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Под редакцией А.Н. Калягина. Иркутск. 2008. С. 94. / Zhigaev, G. F., Krivulina E. V. assessment of the effectiveness of polyphytochol to eliminate the pain and dyspeptic disorders in patients with duodenogastric reflux. Current problems of gastroenterology. Materials of the interregional scientific-practical conference. Edited by A. N. Kalyagin. Irkutsk. 2008. p. 94.
- Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди. *Ліки України*, 2011, 2(148): 100-106. / Zvyagintseva T. D., Shargorod I. Postcholecystectomy syndrome: sphincter of Oddi dysfunction. *Liki Ukraini*, 2011, 2(148): 100-106.
- Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди. *Сучасна гастроентерологія*, 2012, 6(68): 81-91. / Zvyagintseva T.D., Chernobay A.I. Pathogenetic correction of biliary pain in postcholecystectomy syndrome is a dysfunction of the Oddi's sphincter. *Suchasna Gastroenterologia*, 2012, 6(68): 81-91.
- Иванченкова Р.А. Правомочен ли термин «постхолецистэктомический синдром»? *РЖГТК*, 1998, 5 (прил. 5): 185-188. / Ivanchenkova R.A. Is the term «postcholecystectomy syndrome» viable? *RZGGK*, 1998, 5 (App. 5): 185-188.
- Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы. *Consilium medicum (Приложение. Гастроэнтерология)*, 2006, 2: 49-53. / Ilchenko A. A. Postcholecystectomy syndrome: clinical aspects of the problem. *Consilium medicum (Appendix. Gastroenterologia)*, 2006, 2: 49-53.
- Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. *Гастроэнтерология*, 2009, 2: 26-28. / Ilchenko A.A. Tactics of conducting the patient with postcholecystectomy syndrome. *Gastroenterologia*, 2009, 2: 26-28.
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.: ООО «МИА». 2011. 152 с. / Ilchenko A. A. diseases of gall bladder and biliary tract. M.: LLC «MIA». 2011. 152 p.
- Ильченко А.А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? *Фарматека*, 2012, 17: 23-29. / Ilchenko A.A. Why cholecystectomy doesn't always improve the quality of life? *Farmateka*, 2012, 17: 23-29.
- Ильченко А.А., Шибаева Л.О., Ходаев Н.Н. и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни. *РЖГТК*, 2000, 2: 13-20. / Ilchenko A.A., Shibaeva L.O., Khodarev N.N. Value of dynamic choleoscintigraphy in cholelithiasis. *RZGGK*, 2000, 2: 13-20.
- Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение. *Клинические перспективы гастроэнтерологии*, 2002, 3: 25-34. / Kalinin A.V. the Functional disorders of the biliary tract and their treatment. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii*, 2002, 3: 25-34.
- Канищев П.А., Береза Н.М. О генезе постхолецистэктомического синдрома и его лечении. *Врачебное дело*, 1986, 10: 77-81. / Kanishev P.A., Bereza N.M. On the genesis of postcholecystectomy syndrome and its treatment. *Vrachebnoye Delo*, 1986, 10: 77-81.
- Ковалев А.И. Соколов А.А., Аккуратова А.Ю. Постхолецистэктомический синдром: причины и тактика хирургического лечения. *Новости хирургии*, 2011, 19(1): 20-21. / Kovalev A.I., Sokolov A.A., Akkuratova A.Y. Postcholecystectomy syndrome: causes and surgical treatment. *Novosti Khirurgii*, 2011, 19(1): 20-21.
- Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С.В. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии. *Врач*, 2010, 9: 72-76. / Kozlova I.V., Graushkina E.V., Volkov S.V. Clinical and functional and structural disturbances of gastroduodenal zone after cholecystectomy. *Vrach*, 2010, 9: 72-76.
- Костюченко М.В. Дисфункция сфинктерного аппарата желчных путей после холецистэктомии: современные аспекты лечения. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*, 2013, 3: 24-30. / Kostyuchenko M.V. Dysfunction of the sphincter apparatus of biliary tract after cholecystectomy: modern aspects of treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Gastroenterologia*, 2013, 3: 24-30.
- Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом. Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург». *Гастро*, 2003, 2-3: 93. / Lazebnik L.B., Kopaneva I.M., Ezhova T.B. Comparative study of quality of life in patients with cholelithiasis and postcholecystectomy syndrome. Materials of the 5th Slavic-Baltic Scientific Forum «Saint-Petersburg». *Gastro*, 2003, 2-3: 93.
- Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (Обзор лит. и собств. наблюдения). *Терапевтический архив*, 2004, 2: 83-87. / Lazebnik L.B., Kopaneva, I.M., Ezhova T. B. Need for medical care after surgery on the stomach and gall bladder (Review of references and own observations). *Terapevtichesky Arkhiv*, 2004, 2: 83-87.
- Лаптев В.В., Цкаев А.Ю., Пивирская Н.Е., Овчинников С.В., Мортазави М.К. Методы диагностики и лечение больных с постхолеци-

- стэктомическим синдромом. *РМЖ. Гастроэнтерология*, 2009, 5: 357. / Laptev V.V., Скаев А.У., Navirovska N.E. Ovchinnikov S.V., Mortazavi M. K. Methods of diagnosis and treatment of patients with postcholecystectomy syndrome. *RMZ, Gastroenterologia*, 2009, 5: 357.
32. Левин М.Д., Мендельсон Г., Коршун З. Сфинктер Одди и его роль в патогенезе заболеланий желчно-пакреатической зоны. *Новости хирургии*, 2011, 19(6): 139-145. / Levin M.D., Mendelson G., Korshun Z. Oddi's sphincter and its role in the pathogenesis of diseases of the gall-pancreatic zone. *Novosti Khirurgii*, 2011, 19(6): 139-145.
 33. Лялюкова Е.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. *Лечащий врач*, 2013, 1: 813. / Lyalyukova E.A. Dysfunction of Oddi's sphincter and bacterial overgrowth syndrome in the bowel. *Lechaschiy Vrach*, 2013, 1: 813.
 34. Лимончиков С.В., Кононенко С.Н., Ерофеева Т.А., Мкртумян А.М. Оптимизация диагностического и лечебного алгоритма при механической желтухе. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2011, 4: 10-14. / Limonchikov S.V., Kononenko S.N., Erofeev, T.A., Mkrtyumyan A. M. Optimization of diagnostic and therapeutic algorithms in obstructive jaundice. *Kremlevskaya Meditsina. Klinichesky Vestnik*, 2011, 4: 10-14.
 35. Лопатина Е.Ю. Роль *Helicobacter pylori* инфекции в формирование диспепсических расстройств у больных желчнокаменной болезнью до и после лапароскопической холецистэктомии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М., 2007: 2-24. / Lopatina E.Y. Role of *Helicobacter pylori* infection in the formation of dyspeptic disorders in patients with cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy. PhD Thesis in Medicine: M., 2007: 2-24
 36. Маев И.Б., Самсонов А.А. и соавт. Консервативная терапия желчекаменной болезни. *Фарматека*, 2010, 12: 61. / Maev I.V., Samsonov A.A. et al. Conservative therapy of cholelithiasis. *Farimateka*, 2010, 12: 61.
 37. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта. *Лечащий врач*, 2013, 4: 19. / Mehtiyev S.N., Mehtiyev O.A. Algorithm for the management of patients with functional disorders of the biliary tract. *Lechaschiy Vrach*, 2013, 4: 19.
 38. Мечетина Т.А. Ильченко А.А. Лычкова А.Э. Применение рифаксимина при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных, перенесших холецистэктомию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2011, 3: 93-99. / Mechetina T.A., Ilchenko A.A., Lychkova A.E. effect of rifaximin Use in the syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine in patients undergoing cholecystectomy. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2011, 3: 93-99
 39. Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 22 с. / Mechetina T.A. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine after the cholecystectomy. Abstract from PhD Thesis in Medicine. M., 2011. 22 p
 40. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач*, 2015, 2: 40-47. / Minushkin O.N. Syndrome after cholecystectomy in the practice of the therapist and the gastroenterologist. *Lechaschiy Vrach*, 2015, 2: 40-47.
 41. Минушкин О.Н. Современные представления о постхолецистэктомическом синдроме в свете рекомендаций Римского консенсуса II–III. *Медицинский Совет*, 2015, (13): 70-75. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-70-75. / Minushkin O.N. Modern ideas about postcholecystectomy syndrome in light of the recommendations of the Rome consensus II–III. *Medical Advice*, 2015, (13): 70-75. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-70-75.
 42. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в 2-х томах. М.: Видар. 1996. 1: 33. / Mitkov V.V. Clinical manual ultrasonic diagnosis in 2 volumes. M.: Vidar. 1996. 1: 33.
 43. Лемешко З.А., Пиманов С.И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Миткова В.В. Ультразвуковое исследование двенадцатиперстной кишки. IV том. II часть. М.: Видар, 1997: 40-48. / Lemeshko Z.A., Pimanov S.I. Clinical manual of ultrasound diagnostics. Mitkova under the editorship of Mitkov V.V. Ultrasound examination of the duodenum. Volume IV. Part II. M.: Vidar, 1997: 40-48.
 44. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Цкаев А.Ю. и соавт. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных микрохоледохолитиазом. *Анналы хирургической гепатологии*, 2007, 12(2): 62-68. / Nesterenko Y.A., Laptev V.V., Ckaev A.Y. et al. Topical issues of diagnosis and treatment of patients with microgametocytes. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2007, 12(2): 62-68.
 45. Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром. *Анналы хирургической гепатологии*, 2006, 11(1): 28-33. / Nechay A.I. Postcholecystectomy syndrome. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2006, 11(1): 28-33.
 46. Орлов С.В. Сравнительный анализ качества жизни у больных калькулезным холециститом, оперированных традиционным и лапароскопическим методами. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Саратов. 2008. С. 12. / Orlov S.V. Comparative analysis of quality of life in patients with calculous cholecystitis, operated traditional and laparoscopic methods. Abstract from the PhD Thesis in Medicine. Saratov. 2008. P.12.
 47. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Паньков А.Г., Бабокова И.В., Орлов С.Ю., Зубова Н.В. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии. *РЖГГК*, 2011, 21(3): 28-34. / Pantsyrev Y.M., Shapovalyants S.G., Chernjakevich S.A., Pankov A.G., Babkova I.V., Orlov S.Y., Zubova N.V./ In. Functional disorders of the Oddi's sphincter after cholecystectomy. *RZGGK*, 2011, 21(3): 28-34.
 48. Пиманов С.И., Шиленок А.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки: Метод. рекомендации. Мн., 1996. 29 с. / Pimanov S.I., Shilenok V.A. Ultrasonic diagnostics of diseases of stomach and duodenum: Method. recommendations. Mn., 1996. 29 p.
 49. Суздальцев И.В., Золотухин Т.Ф., Архипов О.И. и др. Постхолецистэктомический синдром: причины, факторы риска, современные методы диагностики и лечения. М.: АНМИ. 2003. 118 с. / 49. Suzdaltsev I.V., Zolotukhin, T.F., Arkhipov O.I. et al. Postcholecystectomy syndrome: causes, risk factors, modern diagnostics and treatment methods. M.: ANMI. 2003. 118 p
 50. Суздальцев И.В., Коротко Г.Ф., Пылева Е.Г. Эвакуаторная деятельность гастроуденального комплекса и ее энзимокоррекция при желчнокаменной болезни и после холецистэктомии. *РЖГГК*, 2003, XIII(6): 38-43. / Suzdaltsev I.V., Korot'ko G.F., Pyleva E.G. Evacuation activity of the gastroduodenal complex and its enzyme correction in cholelithiasis and after cholecystectomy. *RZGGK*, 2003, XIII(6): 38-43.
 51. Ткач С.В. Моторно-эвакуационная функция желудка у больных с язвенным пилородуоденальным стенозом. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXIII междунар. науч.-практ. конф. №9(23). Новосибирск: СибАК, 2013. / Tkach S.V. Motor-evacuation function of the stomach in patients with ulcer pyloroduodenal stenosis. Modern medicine: current issues: collection of articles in mater. XXIII of International Scientific and Research Conference No.9(23). Novosibirsk: SibAC, 2013.
 52. Токин А.Н. Миниинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни и ее осложнений. Дис. ... д-ра мед.наук. Москва. 2008. 284 с. / Tokin A.N. Minimally invasive technologies in treatment of cholelithiasis and their complications. Doctor of Medicine Thesis. Moscow. 2008. 284 p.
 53. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. Пермь. 2002. 96 с. / 53. Tsimmerman Y.S. Chronic cholecystitis and chronic pancreatitis. Perm. 2002. 96 p.
 54. Шейко С.Б., Басос С.Ф., Ратников В.А., Азимов Ф.Х., Скульский Ф.К., Зорин Я.П. Значение и эффективность МРТ в диагностике острого холецистита и его осложнений. XVI Съезд Российского общества эндоскопических хирургов (РОЭХ). 25-28 февраля 2013 г. / Sheiko S.B., Basos S.F., Ratnikov V.A., Asimov F.H., Lazarev F.K., Zorin Y.P. Value and effectiveness of MRI in the diagnosis of acute cholecystitis and its complications. XVI Congress of the Russian society of endoscopic surgeons (ROACH). February 25-28, 2013.
 55. Шептулин А.А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы. *РЖГГК*, 2005, 4: 70-74. / Sheptulin A.A. Roman criteria of functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter: controversial and unresolved issues. *RZGGK*, 2005, 4: 70-74
 56. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *РМЖ*, 2009, 11(2): 48-53. / Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A. et al. Abdominal pains: mechanisms of formation, rational approach to the selection of therapy. *RMZ*, 2009, 11 (2): 48-53.
 57. Birke ER. Article on the problems of biliary tract diseases and their therapy. Summary report. *Therapiewoche*, 1974, 16: 1803-1806.
 58. Bures J., Cyran J., Kohoutova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World. J. Gastroenterol.*, 2010, 16: 2978-2990.
 59. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
 60. Gasbarrini A., Corazza GR, Gasbarrini G., Montalto M. 1 st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 29(suppl.1): 1-49.
 61. Kellert MJ, Wickham JEA, Russell RCG. Percutaneous cholecystolithotomy. *Br. Med. J.*, 1988, 296: 453-455.
 62. Werner KJF, Gooszen HG. Randomized clinical trial on small-incision and laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic cholelithiasis: primary and clinical outcome. *J. Med. Sci.*, 2005, 21: 378-382.
 63. Parodi A, Capurso G, Perri F et al. H2-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 29(suppl. 1): 18-22.
 64. Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B. Gut microflora: Digestive physiology and pathology. Paris. John Libbey. Eurotext. 2006: 19-32.