ЕРМЖ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Мультитаргетная терапия синдрома раздраженного кишечника

Профилактика осложнений при трансоральной гастроскопии: модификации и альтернативы

Helicobacter pylori: проблемы антибиотикорезистентности и выбора схем эрадикации

№ 7(I), 2018

ISSN 2587-6821

# Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

***Титульный лист*** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

***Резюме*** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

***Текстовая часть статьи*** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц.

***Список литературы*** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: *postmaster@doctormedia.ru*


**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Каприн А.Д.,** академик РАН

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Л.И.,** д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

**Алексеев Б.Я.,** д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Балязин В.А.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

**Вербовой А.Ф.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

**Винник Ю.С.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

**Гиляревский С.Р.,** д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Доброхотова Ю.Э.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Емельянов А.В.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Кульчавеня Е.В.,** д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

**Лукушкина Е.Ф.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Ненашева Н.М.,** д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Овчинников А.Ю.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**Снарская Е.С.,** д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Терещенко С.Н.,** д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

**Фазылов В.Х.,** д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

**Шемеровский К.А.,** д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко А.Ю.,** д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Баткаев Э.А.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО РУДН, Москва

**Визель А.А.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

**Верткин А.Л.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**Восканян С.Э.,** д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

**Гаврилова С.И.,** д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

**Гамидов С.И.,** д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Горелов А.В.,** член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Драпкина О.М.,** член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Каратеев А.Е.,** д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

**Кунельская Н.Л.,** д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

**Маев И.В.,** академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, Москва

**Недогода С.В.,** д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России

**Руднов В.А.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

**Спирин Н.Н.,** д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России

**Ткачева О.Н.,** д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Юренева С.В.,** д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**РМЖ. Медицинское обозрение**
№ 7(I), 2018
**ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»**
105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

**директор**
А.М. Шутая

**главный редактор**
А.Д. Каприн

**шеф-редактор**
Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**
Ж.Г. Оганезова
С.Н. Привалов

**редактор-корректор**
В.Н. Калинина

**коммерческий директор**
О.В. Филатова

**отдел рекламы**
Е.Л. Соснина
С.А. Борткевича

**дизайн**
Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

**отдел распространения**
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка и версия в Интернет**
К.В. Богомазов

Адрес редакции:
105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 75 000 экз. Заказ № 245302

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-53569
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции*

*Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов*

*Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается*

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ и входит в Перечень ВАК

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

24.09.2018

# Содержание

## Актуальные проблемы

**Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза**
*Л.Б. Лазебник* ..... 2

**Лекарственные повреждения печени**
*Т.Е. Полунина* ..... 7

**Устойчивость к антибиотикам Helicobacter pylori: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии**
*Д.Г. Ахметова, А.Ж. Балтабекова, А.В. Шустов* ..... 13

## В помощь практикующему врачу

**Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии**
*С.А. Алексеенко, Е.А. Агеева, О.П. Полковникова* ..... 19

**Когда нужно назначить эффективный пробиотик**
*Е.Ю. Плотникова, Ю.В. Захарова* ..... 24

**Сравнительная эффективность лечения различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника в реальной практике**
*С.С. Вялов* ..... 26

## Клиническая фармакология

**Сравнительная характеристика эффективности препаратов эссенциальных фосфолипидов и урсодезоксихолевой кислоты в терапии хронических заболеваний печени**
*И.В. Зверков, О.Н. Минушкин* ..... 33

**Безопасность использования домперидона в клинической практике**
*В.Б. Гриневич, Е.И. Сас* ..... 37

## Смежные проблемы

**Безопасность проведения трансоральной гастроскопии у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях анестезиологической защиты (обзор литературы)**
*Р.Е. Лещенко, Н.С. Давыдова* ..... 40

**Проблема констипации и метаболический синдром**
*Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, К.А. Шемеровский, Ю.П. Успенский, Р.М. Ниязов* ..... 46

# Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза

**Профессор Л.Б. Лазебник**

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**РЕЗЮМЕ**

*Здоровье человека определяется индивидуальными особенностями взаимодействия его кишечной микробиоты и собственно клеток макроорганизма. Нарушения функционирования микробиоты (дисбиоз, дисбактериоз, синдром избыточного бактериального роста) могут являться патогенетической причиной множества соматических и психоневрологических заболеваний, а также последствием активной фармакотерапии. Метабиотик Бактистатин показан как базисное средство восстановления нарушенного биобаланса населяющих кишечник микроорганизмов. Состав данного метабиотика включает: метаболиты Bacillus subtilis (сенной палочки), пребиотик — гидролизат соевой муки и природный дезинтоксицирующий сорбент цеолит. Их сочетание позволяет использовать Бактистатин при лечении различных заболеваний органов пищеварения, и прежде всего при синдроме раздраженной кишки. Положительное влияние метабиотика Бактистатин на синдром раздраженного кишечника как сопутствующую патологию отмечалось и в более ранних наблюдениях, в т. ч. при проведении химиотерапевтического лечения онкологических больных, язвенном колите, дисбиотических расстройствах при атеросклерозе, панкреатите, кандидозе органов пищеварения, кишечном дисбиозе у больных с атопическим дерматитом и экземой. Многонаправленные эффекты метабиотика Бактистатин, восстанавливающего «гибкость» микробиоты на 2–3-й неделе лечения, показывают необходимость широкого его применения при дисбиотических расстройствах любого генеза.*

**Ключевые слова:** *микробиота кишки, дисбиоз, дисбактериоз, метабиотики, Бактистатин, сенная палочка, цеолит.*

**Для цитирования:** *Лазебник Л.Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 2–6.*

**ABSTRACT**

**Innovations in correction of intestinal dysbiosis of various origins**

**L.B. Lazebnik**

*A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*Human health is determined by the individual characteristics of the interaction of its intestinal microbiota and the cells of the macroorganism. Disruptions in the functioning of the microbiota (dysbiosis, dysbacteriosis, small bowel bacterial overgrowth syndrome) may be a pathogenetic cause of a large number of somatic and neuropsychiatric diseases, as well as a consequence of active pharmacotherapy. The metabiotic Bactistatin is described as a basic means of restoring the disturbed biobalance of microorganisms inhabiting the intestines. This is a three-component preparation consisting of metabiotics — Bacillus subtilis (hay bacillus) metabolites, prebiotic — soy flour hydrolyzate and zeolite — natural detoxifying sorbent. Their combination allows to use Bactistatin in the treatment of various diseases of the digestive system, and, first of all, the irritable bowel syndrome. The positive effect of Bactistatin on the course of irritable bowel syndrome was also noted in earlier observations, including chemotherapy in oncological patients, ulcerative colitis, dysbiotic disorders in atherosclerosis, pancreatitis, candidiasis of digestive organs, intestinal dysbiosis in patients with atopic dermatitis and eczema. Multitargeted effects of the medication, which restores the "flexibility" of microbiota on the 2nd-3d week of treatment, prove the need for its wide use in the treatment of dysbiotic disorders of any origin.*

**Key words:** *intestinal microbiota, dysbiosis, dysbacteriosis, metabiotic, Bactistatin, Bacillus subtilis, zeolite.*

**For citation:** *Lazebnik L.B. Innovations in correction of intestinal dysbiosis of various origins // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 2–6.*

## Введение

В начале XX в. И.И. Мечников выдвинул положение о связи ряда соматических заболеваний (онкологических, артериосклероза и сахарной болезни) с деятельностью кишечных микроорганизмов: «...Со временем, вероятно, удастся открыть участие микроорганизмов не только при болезнях типично инфекционного характера, но и при болезнях совершенно другого рода» [1].

К настоящему времени уже известно, что микрофлора человека по количеству клеток на порядок ($10^{14}$) выше количества собственных клеток макроорганизма ($10^{13}$), количество обнаруженных видов микроорганизмов превышает 1000, которые включают более 3 млн генов, что превосходит суммарный геном человека в 150 раз [2].

Организм человека, представляет собой сложнейшую саморегулирующуюся систему, неразрывными компонентами которой являются макроорганизм и его микрофлора («надорганизм» или «суперорганизм»).

Микробиота кишки играет одну из основных ролей в поддержании жизнеспособности макроорганизма при взаимо-

действии с факторами окружающей среды: способствует созданию и сохранению иммунитета, обеспечению колонизационной резистентности, синтезу иммуноглобулинов, созреванию и функционированию иммунокомпетентных комплексов и пр. Помимо этого, именно микробиота регулирует моторику кишки — время транзита, объем, консистенцию и частоту стула, обеспечивая тем самым продвижение по кишке пищевого гумуса и его поэтапное разложение, а затем всасывание и синтез необходимых организму молекул: короткоцепочечных жирных кислот, витаминов, бактерицидов, антиоксидантов, стероидов, газов, нейротрансмиттеров и т. д.

Таким образом, выделяемая клетками пищеварительной системы слизь, обрабатывающая компоненты пищевого гумуса и находящаяся в теснейшем взаимодействии с печеночными метаболитами, микрофлора кишки (ось «печень — кишка»), взаимодействующая с клетками кишечной стенки — энтероцитами, представляют собой единый целостный орган, управляющий жизнедеятельностью макроорганизма.

Желудочно-кишечный тракт является самым крупным эндокринным органом человека, обеспечивающим многие функции гипофиза и гипоталамуса посредством взаимной передачи информации через блуждающий нерв, гуморальную систему организма и сигнальные молекулы, тропные исключительно к определенным toll-рецепторам.

Термин «нормофлора» применим по отношению к такому качественному и количественному составу микробиоты, который поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма, т. е. здоровье человека.

Способность кишечной микробиоты к активному сопротивлению внешним воздействиям и быстрое ее восстановление после нанесенного ей повреждения (так называемая гибкость микробиоты), в настоящее время принимается как один из показателей здоровья человека [3, 4].

## Кишечная микрофлора, активные метаболиты и кишечный дисбиоз

В 2012 г. консорциум американских ученых опубликовал результаты пятилетней работы над проектом Национальных институтов здоровья «Микробиом человека» (Human Microbiome Project).

Целью проекта было охарактеризовать все микроорганизмы, присутствующие в организме человека.

По результатам генетического анализа биоматериала было установлено, что в человеческом организме обитают свыше 10 тысяч видов различных микроорганизмов. И на уровне видов и штаммов различие в микробной культуре между людьми очень высоко.

Так, если геном человека содержит около 22 тысяч генов, кодирующих белки для регуляции метаболизма, микробиом добавляет еще около 8 млн уникальных бактериальных генов.

Эти бактерии не являются «пассажирами» в нашем теле — они метаболически активны и организованы так, чтобы выполнять определенные функции, необходимые для нормальной жизнедеятельности человека.

### Кишечная микрофлора

Назовем известные в настоящее время микроорганизмы, входящие в состав кишечной микрофлоры здорового человека [3, 4].

1. Грамположительные облигатно-анаэробные бактерии:
   - бифидобактерии — присутствующие в кишечнике на протяжении всей жизни антагонисты патогенных микроорганизмов грамположительные строгие анаэробы, синтезируют аминокислоты (молочную, уксусную, пантотеновую, фолиевую), белки, витамины группы В, К, РР, обеспечивают резорбцию кальция, железа, витамина D и т. д.;
   - лактобактерии — подавляющие гнилостные и гноеродные бактерии грамположительные микроаэрофилы;
   - эубактерии — грамположительные строгие неспорообразующие анаэробы, участвующие в деконъюгации желчных кислот и трансформации холестерина в копростанол;
   - пептострептококки — строгие грамположительные анаэробы, потенциальные факторы инфицирования;
   - клостридии — строгие грамположительные спорообразующие анаэробы, принимающие участие в деконъюгации желчных кислот, поддерживающие колонизационную резистентность, но способные стать причиной эндогенной инфекции.
2. Грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии:
   - бактероиды — неспорообразующие полиморфные строгие анаэробные палочки, принимающие участие в расщеплении желчных кислот, обладают факторами патогенности, секретируют гиалуронидазу, гепариназу, нейроминазу, фибринолизин, бета-лактамазу и энтеротоксин;
   - фузобактерии — неспорообразующие полиморфные строгие анаэробы, секретирующие лейкотоксин, гемагглютинины, гемолизины, фактор агрегации тромбоцитов и т. п.;
   - вейлонеллы — облигатно-анаэробные кокки, слабосбраживающие сахара и способные к редукции нитратов.
3. Факультативно-анаэробные микроорганизмы:
   - *Enterobacteriaceae* — условно-патогенные грамотрицательные эшерихии, клебсиеллы, протеи, энтеробактеры, цитробактеры, аррации — поддерживают местный иммунитет, принимают участие в витаминообразовании, имеют ряд патогенных свойств, вызывая энтериты, холероподобные и дизентериеподобные заболевания;
   - стафилококки — грамположительные кокки, присутствуют в кишечнике в небольших количествах, не становятся патогенами до ослабления иммунного биобаланса;
   - стрептококки — грамположительные кокки, вырабатывающие в процессе сбраживания углеводов молочную кислоту, закисляющую среду обитания;
   - бациллы — грамположительные палочковидные почвообитающие спорообразующие бактерии. При попадании в кишечник в больших количествах способны вызывать пищевые токсикоинфекции.

Академик А.М. Уголев, разработавший трехзвенную схему пищеварения (полостное пищеварение — пристеночное (мембранное) пищеварение — всасывание), считал, что истинная ценность пищи определяется не только ее составом (жирами, белками, углеводами и калорической ценностью), но и индивидуальными особенностями аутолиза, определяющими качественный состав пищевого гумуса [5].

Поступающая в полость рта пища (фактически пребиотик) немедленно начинает обрабатываться ферментами

слюны и обитающими там микроорганизмами, в желудке окончательно превращаясь в пищевой гумус, компоненты которого являются субстратом для переработки кишечной микробиотой сначала в тонкой, а затем и в толстой кишке. К настоящему времени достаточно хорошо изучены локусы микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) на всем ее протяжении и обеспечивающих поэтапность переработки компонентов пищевого гумуса.

Взаимодействие собственных клеток человеческого тела и микробиоты осуществляется осями «мозг — кишка» и «печень — кишка» [6–8].

Объединенные в составе биопленок микроорганизмы проявляют совершенно новые, «осмысленные» свойства, отличающиеся от наблюдаемых в лабораторных условиях свойств представителей данного типа.

Это биосоциальное поведение объединенных в огромную биомассу живых организмов, *quorum sensing* (QS) — «чувство кворума», достаточно хорошо известно в биологии (муравьи, пчелы, косяки рыб и т. п.), но сравнительно недавно стало применяться к кишечной микробиоте человека [9].

К настоящему времени известно более 25 000 биологически активных метаболитов кишечной микробиоты:

- лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации феномена QS;
- белки, аденозинтрифосфат и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях;
- летучие жирные и другие органические кислоты;
- белки, пептиды и аминокислоты;
- простейшие метаболиты — нейрогазотрансмиттеры ($CH_4$, $H_2S$, NO, CO, $H_2O_2$, $NH_3$ и пр.);
- нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды;
- витамины;
- амины, полиамины, гормоноподобные субстанции;
- поли- и олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, мурамилдипептиды, гликопептиды, липополисахариды, фосфолипиды и др.;
- антимикробные соединения;
- лектины, биосурфактанты, пигменты и т. д.

Поступающие в организм чужеродные вещества — ксенобиотики (в т. ч. фармакобиотики), неорганические и органические токсины и пр. могут не только привести к развитию дисбаланса микрофлоры, но и вызвать генетические изменения составляющих ее микроорганизмов с формированием так называемых патобионтов — индигенных микроорганизмов с новыми биологическими свойствами, и тогда функционирующее по законам QS сообщество собственных микроорганизмов становится причиной развития многих болезней [10].

К настоящему времени известно множество факторов внешней среды, изменяющих состав индигенной микрофлоры:

- нарушение вертикального и горизонтального переноса микробиоты у детей раннего возраста, роды через кесарево сечение, искусственное вскармливание, искусственное питание в любом возрасте, пожилой возраст;
- острые и хронические инфекционные и системные заболевания;
- употребление некачественных пищевых продуктов, содержащих несвойственные природе человека компоненты — технологические пищевые добавки (эмульгаторы, карбометилцеллюлоза, полисорбат-80 и т. п.);
- антибиотики и антисептики при длительном использовании;
- лекарственные средства (противоопухолевые, антигистаминные, антидепрессанты и др.);
- голодание, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон;
- соли тяжелых металлов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- индустриальные загрязнители окружающей среды;
- пестициды;
- лучевые воздействия;
- стрессовые ситуации (космические полеты и дальние авиационные перелеты, пребывание в новой географической местности, длительная биоизоляция, операционные вмешательства и т. п.).

Следствием указанных выше воздействий является развитие у человека дисбактериоза (дисбиоза, касательно тонкой кишки — синдрома избыточного бактериального роста, СИБР) [10–12].

Утвержденный приказом Минздрава России отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» утверждает: «Под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств» [13].

Дисбиотические расстройства являются патогенетическими звеньями ряда онкологических (рак толстой кишки), кишечных (болезнь Крона и язвенный колит), метаболических (ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулиннезависимый сахарный диабет), сердечно-сосудистых (атеросклероз), психических (аутизм, депрессия), сомато-психоневрологических заболеваний, синдрома раздраженной кишки, висцеральной боли, депрессии, тревоги, навязчивых состояний, ревматической полимиалгии, аутоиммунных и аллергических заболеваний (атопическая бронхиальная астма, пищевая аллергия («дырявый кишечник»)) и т. п.

Таким образом, современный взгляд на патогенетический подход к лечебному процессу требует обязательной коррекции кишечного дисбиоза, являющегося как причиной страдания, так и следствием его активного лечения.

## Коррекция кишечного дисбиоза

Коррекция дисбиотических нарушений достигается с помощью управляемого микробиоценоза — традиционными обязательными диетическими мерами, деконтаминацией патогенной или условно-патогенной микрофлоры антисептиками или невсасывающимися антибиотиками, биотической терапией про-, пре- и метабиотиками, а также широко изучаемой сейчас внутрикишечной трансплантацией живой донорской микробиоты.

**Пробиотиками**, по определению ВОЗ, называются непатогенные для человека микроорганизмы, способные восстанавливать нормальную микрофлору органов, в т. ч. кишечника, и подавлять рост патогенных и условно-патогенных бактерий. К пробиотикам относят лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. jonsonii*, *L. gassed*); бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescents*); непатогенные разновидности *Escherichia*

*coli*; непатогенные разновидности *Bacillus* (*B. subtilis*); непатогенные разновидности *Enterococcus* (*Enterococci faecium*, *E. salivarius*); дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*; молочнокислый стрептококк (*Str. thermophylus*).

**Пребиотиками**, по определению ВОЗ, являются вещества, не всасывающиеся в тонкой кишке, но стимулирующие рост собственной нормальной микрофлоры толстой кишки. Это олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды, парааминобензойная кислота, пантотенат кальция, лактулоза, лактитол, олигосахариды грудного молока, пищевые волокна (клетчатка), экстракты водорослей и дрожжей, картофеля, моркови, риса, тыквы, кукурузы и чеснока, ксилит, раффиноза, сорбит, ксилобиоза, декстрин, пектины, хитозан, валин, аргинин, глутаминовая кислота, глутатион, убихинон, каротиноиды, витамины А, Е и С, селен, эйкозапентаеновая кислота, лектины.

Большое количество пребиотиков содержится в натуральных продуктах питания (молоко и молочные продукты, соя, крупы, кукуруза, хлеб, артишок, лук, чеснок, фасоль, горох, аспарагус, бананы и пр.).

**Симбиотики** — это комбинация нескольких видов живых микроорганизмов-пробиотиков или нескольких штаммов одного и того же типа микроорганизма.

**Синбиотики** — это комбинация про- и пребиотиков.

К настоящему времени в нашем распоряжении имеются международные и национальные рекомендации по применению про- и пребиотических препаратов при различных нозологических формах [3, 14–17]. Однако широкое применение пробиотических препаратов вызывает целый ряд серьезных возражений [18]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Safety Authority) запретило использование на продуктах питания обозначений положительных медицинских эффектов содержащихся в этих продуктах пробиотиков [19].

Тем не менее современный этап развития биотической терапии предполагает все более широкое применение нового класса биотических препаратов — метабиотиков. Как класс метабиотики выделены в документах Экспертного комитета Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН и ВОЗ, в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации еще в 2008 г. [10].

**Метабиотики** являются биологически активными структурными компонентами пробиотических штаммов бактерий, его метаболитами, сигнальными молекулами, способными оказывать известный заданный эффект на макроорганизм. Перспектива их применения представляется весьма широкой, т. к. фактически это новый класс лекарств. Искусственно созданные вещества с известной биологической активностью позволяют оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, связанные с деятельностью его симбионтной микробиоты [20].

Комплекс **Бактистатин** представляет собой продукт, состоящий из трех компонентов: метабиотиков-метаболитов *Bacillus subtilis* (грамположительной, спорообразующей аэробной почвенной бактерии — сенной палочки), природного дезинтоксицирующего сорбента цеолита и пребиотика-гидролизата соевой муки.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Реклама

Первый метабиотический компонент — это стерилизованная высушенная культуральная жидкость природной бактерии *Bacillus subtilis*. Субстрат содержит комплекс биологически активных метаболитов: бактериоцины, разрушающие клеточную стенку патогенных микроорганизмов; лизоцим, оказывающий мощное нормализующее воздействие на нарушенный метаболизм; комплекс каталаз и протеаз, помогающих нормальному пищеварению; различные органические кислоты, отвечающие за энергообеспечение энтероцитов, остатки клеточной стенки, активизирующие активность макрофагов, блокирующие адгезию патогенов к энтероцитам и стимулирующие синтез интерферона.

Второй компонент — это природный биологически интактный сорбент цеолит, обладающий весьма важным двойным эффектом. Прежде всего, при печеночной, почечной недостаточности и бактериальных пищевых отравлениях он сорбирует на своих частицах шлаки, токсины и аллергены, в т. ч. газы (метан, сероводород, аммиак), и выводит их, тем самым ослабляя интоксикацию, что устраняет метеоризм, спазмы, абдоминальную боль, нормализует частоту и характер стула. В то же время весьма важным свойством цеолита является адресная доставка им биологически сорбированных на его поверхности метабиотических компонентов в *locus minoris resistentia* с пролонгированным высвобождением фиксированных на этом уникальном носителе активных компонентов комплекса.

Третий компонент — это пребиотик в виде гидролизата соевой муки, который способствует быстрейшему восстановлению индигенной микрофлоры, т. к. является естественным источником полноценного белка и аминокислот.

Сочетание метабиотического, дезинтоксикационного и пребиотического компонентов позволяет использовать Бактистатин при лечении различных заболеваний органов пищеварения [21].

А.В. Агафоновой с соавт. проведено открытое исследование по оценке эффективности метабиотика Бактистатин в лечении 40 пациентов с постинфекционным синдромом раздраженной кишки. К концу 4-недельного курса лечения у всех больных, получавших препарат, отмечалось значительное улучшение клинических показателей. У 26 (65%) больных стихла боль в животе, у остальных 14 (35%) ее интенсивность значительно уменьшилась, составив 3±1 балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У большинства больных прекратилось (85%) или значительно уменьшилось (15%) вздутие живота. Среди больных с диареей (n=31) нормализация стула была достигнута у 29 человек, у остальных стул стал более оформленным, снизилась его частота до 1–2-х раз в сутки. У больных с запором нормализовались консистенция и частота стула. Примесь слизи в стуле сохранялась только у 5% больных, но не при каждой дефекации. После лечения наблюдалось уменьшение лабораторных признаков дисбиоза кишечника. В повторных посевах кала снизились уровни условно-патогенной микрофлоры и повысилось до нормы количество бифидо- и лактобактерий. Водородный дыхательный тест сохранялся положительным только у 2-х (5%) пациентов [22].

М.К. Бехтерева с соавт. считают наиболее значимым эффектом применения метабиотика Бактистатин при инвазивных острых кишечных инфекциях у детей. В группе пациентов, получавших его, отмечалось достоверное уменьшение длительности лихорадочного периода, раньше купировались боли в животе и диарейный синдром, по сравнению с детьми группы сравнения.

Наблюдалось сокращение частоты назначения стартовой антимикробной терапии до 48% против 76% в группе сравнения ($p<0,05$).

Также при лечении метабиотиком Бактистатин в период ранней реконвалесценции наблюдалась нормализация показателей анаэробного звена микробиоценоза слизистой толстой кишки. Уровни бифидо- и лактобактерий в 1 г испражнений, выраженные в логарифмах, достоверно увеличивались на 1–2 порядка. Наряду с этим в просвете толстой кишки наблюдалось достоверное увеличение ($p<0,05$) представителей индигенной аэробной микрофлоры с полной элиминацией возбудителя и условно-патогенных микроорганизмов (клебсиеллы, протея, золотистого стафилококка и грибов *Candida*) [23].

А.Е. Шкляев констатировал, что у больных с синдромом раздраженной кишки через 2 нед. от начала приема метабиотика Бактистатин значительно ослабевали болевой и диарейный синдромы, а через 3 нед. было отмечено достоверное уменьшение выраженности запоров. Динамика общего балла опросника GSRS у больных синдромом раздраженной кишки, получавших препарат, была однонаправленно положительной и имела достоверный характер уже к концу первой недели лечения, максимально благоприятные изменения общего балла произошли к концу второй недели. Согласно ответам пациентов на опросник SF-36, на фоне лечения метабиотиком Бактистатин получена достоверная положительная динамика по шкалам «социальное функционирование» и «эмоциональное функционирование», а также по психологическому компоненту здоровья [24].

Положительное влияние метабиотика Бактистатин на синдром раздраженного кишечника как сопутствующую патологию отмечалось и в более ранних наблюдениях, в т. ч. при химиотерапевтическом лечении онкологических больных [25], при язвенном колите, дисбиотических расстройствах при атеросклерозе [28, 29], панкреатите [30], кандидозе органов пищеварения [31], кишечном дисбиозе у больных с атопическим дерматитом [32] и экземой [33].

## Заключение

Даже из короткого списка приведенной литературы становится ясно, что понятие «кишечный дисбиоз» (он же дисбактериоз, он же СИБР) по отношению к тонкой кишке является комплексным и отражает лишь конечный этап внутрикишечного микробиотического дисбаланса.

В одной из работ употреблено понятие «феномена Анны Карениной» [34], где взятая за основу первая фраза известнейшего романа экстраполируется на феномен идентичности клинических проявлений, обусловленных абсолютно отличающимися друг от друга, весьма индивидуальными дисбиотическими сдвигами.

Многонаправленные эффекты уникального метабиотика Бактистатин, восстанавливающего «гибкость» микробиоты на 2–3-й неделе лечения, показывают необходимость широкого его применения при дисбиотических расстройствах любого генеза.

### *Литература*

1. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1987. 327 с. [Mechnikov I.I. Jetjudy optimizma. M.: Nauka, 1987. 327 s. (in Russian)].
2. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Эксп. клин. гастроэнтерология. 2016. №12(136). С.3–12 [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vahitov T.Ja. Metabolicheskij disbioz kishechnika i ego biomarkery // Jeksp. klin. gastrojenterologija. 2016. №12(136). S.3–12 (in Russian)].

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

# Лекарственные повреждения печени

**Профессор Т.Е. Полунина**

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**РЕЗЮМЕ**

*Лекарственные повреждения печени (ЛПП) являются одним из наиболее сложных острых или хронических заболеваний данного органа, с которыми встречаются врачи в своей практике. Многие исследователи к ЛПП относят повреждения печени, вызванные прямым или опосредованным воздействием лекарственных препаратов или их метаболитов на печень. ЛПП составляют более 10% всех побочных реакций организма, связанных с применением лекарств. Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных биологически активных добавок (БАД) и препаратов народной медицины. Важно помнить о потенциальной гепатотоксичности этих средств. Даже в развитых странах разработка БАД не контролируется так же строго, как процесс поступления на рынок фармацевтических препаратов. В частности, для их регистрации не нужны доклинические токсикологические испытания и клинические испытания безопасности и эффективности. В качестве гепатопротекторной терапии 1-й линии при ЛПП препаратом выбора можно считать адеметионина 1,4-бутандисульфонат (Гептор). В статье рассматриваются эпидемиология, классификация, алгоритмы диагностики и лечения ЛПП, система дифференциальной диагностики, этапы диагностики, разбираются современные подходы к фармакотерапии ЛПП, приводятся оптимальные варианты медикаментозного лечения.*

**Ключевые слова:** *лекарственные повреждения печени, гепатотоксическое действие, острая печеночная недостаточность, гепатоциты, некроз, стеатоз, холестаз, лекарственная идиосинкразия, желтуха, гепатопротекторы, адеметионин, Гептор.*

**Для цитирования:** *Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 7–12.*

**ABSTRACT**

**Drug-induced liver injury**

**T.E. Polunina**

*A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*Drug-induced liver injury (DILI) is one of the most complex acute or chronic liver diseases that doctors have to deal with while working. According to many researchers, liver injury caused by the direct or indirect effects of drugs or their metabolites on the liver can be referred to DILI. DILI is more than 10% of all adverse reactions of the body associated with use of drugs. It is necessary to pay special attention to those DILI cases which imply the intake of various dietary supplement products (DSP) and traditional medicine. It is necessary to keep in mind the potential hepatotoxicity of these drugs, since even in developed countries the development of dietary supplements is not controlled as strictly as the process of entering the pharmaceuticals market. In particular, preclinical and clinical toxicology safety trials, clinical safety and efficacy trials are not necessary for their registration. Ademetionine 1,4-butanedisulfonate (Heptor) can be considered as the first-line hepatoprotective drugs for DILI. The article considers epidemiology, classification, algorithm for diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. The system of differential diagnostics, the stages of diagnostics of drug-induced liver injury, the modern approaches to pharmacotherapy of drug-induced liver injury, the best options for drug treatment are given.*

**Key words:** *liver injury, hepatotoxic effect, acute hepatic failure, hepatocytes, necrosis, steatosis, cholestasis, drug idiosyncrasy, jaundice, hepatoprotectors, ademetionine, Heptor.*

**For citation:** *Polunina T.E. Drug-induced liver injury // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 7–12.*

## Введение

Лекарственные повреждения печени (ЛПП) являются одним из наиболее сложных острых или хронических заболеваний, с которыми встречаются врачи в своей практике. Многие исследователи относят к ЛПП повреждения, вызванные прямым или опосредованным воздействием лекарственных препаратов (ЛП) или их метаболитов на печень [1–4]. ЛПП составляют более 10% всех побочных реакций организма, связанных с применением лекарств. Известно, что большое количество ЛП, лекарственных трав и биологически активных добавок (БАД) вызывают повреждение печени, а на побочные действия лекарств приходится до 20–40% всех случаев острой печеночной недостаточности (ОПН) [5]. Приблизительно 75% идиосинкразических реакций на ЛП приводят к трансплантации печени или смерти. ЛПП являются наиболее распространенной причиной изъятия одобренного препарата из обращения. Врачи должны проявлять бдительность в выявлении повреждений печени, связанных с лекарствами, поскольку раннее выявление такого повреждения снизит тяжесть последствий. Клиниче-

ские проявления ЛПП варьируют от асимптоматического повышения ферментов печени до фульминантной печеночной недостаточности.

Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных БАД и средств народной медицины [6, 7]. Их способность вызывать структурно-функциональные нарушения печени (гепатотоксичность) обычно недооценивается как пациентами, так и врачами. Между тем частота употребления таких препаратов населением достаточно высока. Только в США более половины жителей страны принимают БАД для поддержания здоровья, моделирования фигуры или лечения симптомов различных заболеваний [7]. Известна гепатотоксичность растений, использующихся в китайской и аюрведической медицине: чистотела, цимицифуги, дубровника, блоховника и многих других. Важное значение имеет взаимодействие между различными фитокомпонентами [8]. Клинические проявления и тяжесть ЛПП, вызванных БАД и фитотерапией, весьма разнообразны, от легкого гепатита до ОПН. Истинная распространенность и заболеваемость ЛПП, ассоциированных с приемом БАД, неизвестны [9].

Важно помнить о потенциальной гепатотоксичности БАД, т. к. даже в развитых странах их разработка не контролируется так же строго, как процесс поступления на рынок фармацевтических препаратов. В частности, для регистрации БАД не нужны доклинические и клинические токсикологические испытания безопасности препарата, клинические испытания безопасности и эффективности [9].

## Эпидемиология

В США ежегодно наблюдаются примерно 2000 случаев ОПН, из них лекарственно обусловленных более 50% (39% из-за ацетаминофена, 13% — идиосинкразические реакции из-за других лекарств). ЛПП составляют 2–5% случаев госпитализации пациентов с желтухой и примерно 10% от всех случаев острого гепатита [10–12].

В большей части стран Западной Европы и в США повреждения печени, вызванные лекарствами, являются наиболее распространенной причиной ОПН. В развивающихся странах в качестве причин ОПН преобладают вирусные инфекции (гепатит А, В и Е), ЛПП там встречается гораздо реже.

На рис. 1 представлены результаты ретроспективного исследования влияния различных групп ЛП и их отдельных представителей (исключая ацетаминофен) на поражение печени [13]. Были отобраны 899 пациентов с ЛПП различной степени тяжести. Для определения показателя тяжести заболевания использовались лабораторные и клинические исследования.

В российских источниках опубликован ряд исследований ЛПП, вызванных противотуберкулезными препаратами [14–16], нестероидными противовоспалительными средствами [14, 17]. В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 2,7% госпитализированных больных. Чаще всего ЛПП связаны с противотуберкулезными, антибактериальными, гормональными, цитостатическими, гипотензивными и антиаритмическими препаратами, анальгетиками, [16, 17]. Во фтизиатрии частота медикаментозных поражений печени составляет от 15 до 20% [15].

Доказано, что при одновременном приеме 5 ЛП вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5–10 ЛП — 10%, 10–16 ЛП — 28%, а 16–20 ЛП — 54% [14].

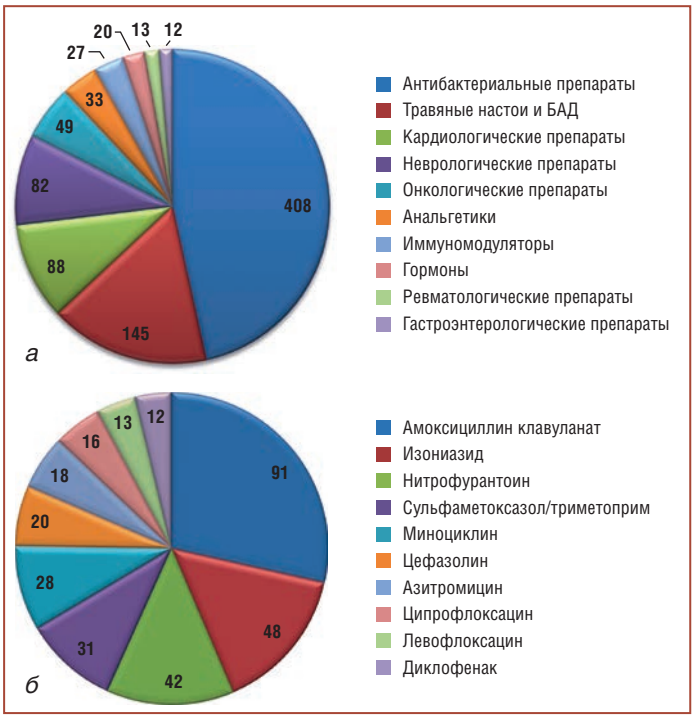



**Рис. 1.** Группы лекарственных препаратов, которые приводили к ЛПП (а) (на диаграмме обозначено число случаев ЛПП, обусловленных приемом лекарственных препаратов в исследуемой группе, всего 877 случаев); б – некоторые лекарственные препараты – лидеры по частоте вызываемых ими идиосинкразических ЛПП (цифры обозначают количество случаев ЛПП, вызванных соответствующим препаратом. Вещества из группы травяных настоев и БАД на рисунке не приводятся) [13]

## Клинические проявления и диагностика ЛПП

### Клинические проявления ЛПП

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. Изменения показателей ферментов могут свидетельствовать о гепатоцеллюлярном повреждении печени при повышении уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы — АЛТ и аспартатаминотрансферазы — АСТ) в качестве преобладающего симптома или о холестатическом повреждении при повышении уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) с гипербилирубинемией или без нее.

ЛПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени: острый гепатит, стеатогепатит, острую печеночную недостаточность, сосудистые реакции, холестатическое поражение и др.

Лекарственные гепатиты, сопровождающиеся желтухой, могут протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту. В ряде случаев развивается псевдохирургическая симптоматика (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь). К ЛП, способным вызвать острую псевдохирургическую симптоматику, относятся цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты. Фактором, способствующим переходу гепатита в хроническое состояние, является длительный прием ЛП.

Классификация повреждений печени представлена в табл. 1.

Международной рабочей группой экспертов было предложено деление ЛПП по степени тяжести (табл. 2).

## Диагностика

Диагностика ЛПП — это диагноз исключения, который опирается на данные анамнеза, клинической картины и течения заболевания, а также на результаты исследований, преимущественно лабораторных. Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- интервал между началом приема ЛП и развитием поражения печени;
- клинические признаки;
- длительность и течение периода восстановления;
- конкретные факторы риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛП.

Дополнительные (но не всегда доступные, а иногда и неуместные) позиции при постановке диагноза:

- реакция на повторное назначение ЛП;
- биопсия печени [21].

Анамнез должен включать дозу, путь введения, продолжительность приема ЛП, предыдущее введение и использование любых сопутствующих ЛП, включая лекарственные травы и БАД. Период латентности идиосинкразических реакций на ЛП сильно варьирует, следовательно, информация о каждом ЛП, принимаемом пациентом в течение последних 3-х месяцев, имеет важное значение. Первые признаки повреждения печени обычно появляются в течение 5–90 дней после начала приема ЛП. Исключение других причин поражения печени является существенным.

Важными диагностическими симптомами являются снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови на 50% в течение 8 дней после прекращения приема ЛП и ранее документированные реакции на ЛП.

При дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного или смешанного ЛПП необходимо исключить следующие заболевания:

- острые инфекции вирусами гепатитов А, В, и С;
- аутоиммунный гепатит;
- острую цитомегаловирусную инфекцию, вирусы Эпштейна — Барр и простого герпеса (при исключении

**Таблица 1.** Классификация ЛПП по консенсусу CIOMS (с коррекцией) [18, 19]

| Тип повреждения | Активность ферментов | | R |
|---|---|---|---|
| | *АЛТ* | *ЩФ* | |
| Гепатоцеллюлярное | >2-х ВПН | <ВПН | >5 |
| Холестатическое | <ВПН | >2-х ВПН | ≤2 |
| Смешанное | >2-х ВПН | >2-х ВПН | 2–5 |
| Острое | Изменения АЛТ и ЩФ, представленные выше, развивающиеся в течение менее 3 мес. | | |
| Хроническое | Стойкое повреждение печени более чем через 1 год после начала ЛПП | | |
| Персистирующее | Сохранение изменений в показателях состояния печени более 3 мес. при гепатоцеллюлярном и более 6 мес. при холестатическом поражении | | |

**Примечание.** *ВПН — верхний предел нормы; R = (АЛТ/ВПН АЛТ) / (ЩФ/ВПН ЩФ)*

**Таблица 2.** Степени тяжести ЛПП [19, 20]

| Категория | Степень тяжести | Определение |
|---|---|---|
| 1 | Легкая | Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, но уровень общего билирубина < 2 × ВПН |
| 2 | Умеренная | Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина > 2 – ВПН или симптомы гепатита* |
| 3 | Тяжелая | Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина > 2 – ВПН и один из следующих показателей:<br>– МНО >1,5;<br>– асцит или энцефалопатия;<br>– недостаточность другого органа вследствие ЛПП |
| 4 | Фатальная или трансплантация | Летальный исход или трансплантация печени |

** Симптомы, характерные для гепатита, включают: усталость, тошноту, рвоту, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожную сыпь, желтуху, слабость, отсутствие аппетита, потерю массы тела*

ГЕПТОР®
Терапия печени шаг за шагом

**УНИКАЛЬНЫЙ[1] ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ:**
Защита печени и улучшение настроя пациента на лечение уже на 7-й день[2]

**СТЕП-ТЕРАПИЯ:**
**Современный подход к лечению заболеваний печени**
Всего 2 курса в год[3,4,5]

**БОЛЬШАЯ УПАКОВКА, ТАБЛЕТКИ № 40:**
Качественное лечение по выгодной цене[6]

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п.
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата «Гептор®».

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Гептор® вы можете найти на сайте:
https://products.veropharm.ru/upload/iblock/483/483b2367a37f26a43c5d5ee5cbd08f7a.pdf (таблетки) РУ № ЛС-001820
https://products.veropharm.ru/upload/iblock/739/73999cdd2f772746a1dc5809b746b7e4.pdf (лиофилизат) РУ № ЛСР-006254/10

1. Только молекула адеметионина из всех гепатопротекторов помимо гепатопротекторного оказывает антидепрессивный эффект согласно ИМП.
2. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis.
3. ИМП по препарату Гептор от 27.07.17.
4. G. Manzillo, I.F. Piccinino, C. Surrenti, M. Frezza, G.A. Giudici and C. Le Grazie Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver DiseaseDrug Investigation 4 (Suppl. 4): 90-100, 1992.
5. Расчетная величина на основании курса терапии и гепатопротекторном эффекте до 3 месяцев после окончания курса.
6. Цена упаковки №40 на 15% выгоднее, чем 2 упаковки №20 в пересчете на 1 таблетку. На основании прайс-листа компании «ВЕРОФАРМ».

veropharm
АО «ВЕРОФАРМ»
107023, Россия, г. Москва, Барабанный пер., д. 3
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28.
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru
VERHPT180666 от 13.09.2018

Производится компанией «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров фармацевтической отрасли

классических вирусных гепатитов либо при таких признаках, как атипичный лимфоцитоз и лимфаденопатия);

- болезнь Вильсона;
- гемохроматоз;
- синдром Бадда — Киари.

У лиц с подозрением на холестатическое ЛПП требуется исключить патологию желчевыводящих путей:

- желчнокаменную болезнь с билиарной обструкцией;
- первичный билиарный цирроз (холангит);
- склерозирующие холангиты;
- онкологические и другие инфильтративные процессы [6].

Основной спектр обследований, которые могут быть использованы при подозрении на различные гепатобилиарные заболевания, указан в табл. 3 [9].

### Биопсия печени

Биопсия печени не является обязательным исследованием для постановки диагноза ЛПП, однако существуют ситуации, когда она необходима [6]:

- продолжающееся нарастание лабораторных печеночных показателей и признаки ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛП;
- отсутствие снижения активности АЛТ на 50% и более через 30–60 дней (при гепатоцеллюлярном повреждении) либо ЩФ на 50% и более от пикового уровня через 180 дней (при холестатическом повреждении), несмотря на отмену подозреваемого ЛП;
- в случаях, когда планируется дальнейшее использование или повторное назначение причинного ЛП;
- сохранение изменений лабораторных показателей состояния печени более 180 дней, для оценки наличия хронического заболевания печени или хронического ЛПП.

**Таблица 3.** Основные используемые методы при дифференциальной диагностике ЛПП

| Заболевание | Определение |
|---|---|
| Острый вирусный гепатит | анти-HAV-IgM, анти-HCV, HCV-РНК, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG,HEV-РНК; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG |
| Аутоиммунный гепатит | Общий белок и белковые фракции, иммуноглобулин G, АНФ, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA |
| Болезнь Вильсона | Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога |
| Синдром Бадда – Киари | Цветная допплеровская сонография, КТ (МРТ)-ангиография |
| Первичный билиарный цирроз (холангит) | АНФ, АМА |
| Первичный склерозирующий холангит | МРТ-холангиография |
| Желчнокаменная болезнь | Ультрасонография брюшной полости, МРТ (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография |
| Онкологические процессы | Ультрасонография брюшной полости, МРТ (КТ)-томография и холангиография |

**Примечание.** *КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, CMV – цитомегаловирус, EBV – вируса Эпштейна – Барр, HSV – вирус простого герпеса, HEV – вирус гепатита E, HAV – вирус гепатита A, HBV – вирус гепатита B, HCV – вирус гепатита C, HDV – вирус гепатита D, HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B, VZV – вирус Varicella zoster (ветряной оспы), АНФ – антинуклеарный фактор, АМА – антимитохондриальные антитела, анти-SMA – антитела к гладким мышцам, анти-LKM-1 – антитела к почечно-печеночным микросомам типа 1, анти-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену*

## Лечение ЛПП

Специфического лечения ЛПП не существует. В общих случаях проводится симптоматическое лечение. Первым шагом в лечении является немедленное исключение приема подозреваемого ЛП, растительного препарата или БАД. Специфическая терапия против индуцированного лекарством поражения печени ограничивается использованием N-ацетил-L-цистеина на ранних стадиях токсического поражения печени, вызванного ацетаминофеном [22, 23]. L-карнитин применяется в случаях повреждения печени при приеме вальпроата. При развитии гепатотоксической реакции на лефлуномид, в связи с его длительным периодом полувыведения и наличием энтерогепатической циркуляции, показано назначение холестирамина в течение 2-х недель [9]. Глюкокортикостероиды для лечения ЛПП имеют слабые доказательства эффективности.

Однако для подавляющего большинства ЛПП, ассоциированных с приемом различных ЛП, не существует специфических антидотов, и в их терапии часто используются средства группы так называемых гепатопротекторов. Выбор гепатопротектора для лечения ЛПП, в т. ч. хронической формы, диктуется типом повреждения печени. Проводилось очень мало рандомизированных клинических исследований по эффективности применения гепатотропных препаратов (гепатопротекторов) при ЛПП. Это обусловлено редкостью и непредсказуемостью реакций на большинство ЛП.

Наибольший опыт в оценке эффективности гепатопротекторов при повреждениях печени, индуцированных ЛП, накоплен в онкологической практике. При этом целями назначения гепатопротекторов является не только лечение уже возникшего ЛПП, но и его профилактика, а также возможность обеспечить проведение полноценного курса химиотерапии [24–27].

В рекомендациях онкологов акцент делается на препараты S-аденозил-L-метионина (адеметионин) как имеющие наибольшую эффективность и доказательную базу [28].

Благоприятный эффект и безопасность применения адеметионина в терапии ЛПП обусловлены его фармакологическими свойствами. Прежде всего, это естественный метаболит организма, представленный во всех органах и средах. Адеметионин играет ключевую роль в ряде важных биохимических процессов. Реакция трансметилирования обеспечивает биосинтез фосфолипидов, транссульфатирование — синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот и ксенобиотиков; аминопропилирование — синтез полиаминов (путресцин, спермидин, спермин), играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации. ЛПП различных этиологий сопровождается нарушением функции гепатоцитов и холангиоцитов и развитием дефицита адеметионина в организме. Кроме того, указанный

препарат обладает антифибротической активностью, антинейротоксическим и антидепрессивным действием [29].

В российском многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании 105 пациентов с псориазом, получавших иммуносупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин, глюкокортикостероиды), показана эффективность адеметионина при ЛПП, протекавшем с холестазом. В качестве инициации гепатопротективной терапии пациенты получали исследуемый препарат парентерально в дозе 400–800 мг/сут в течение 2-х недель, а на поддерживающем этапе — 800–1600 мг/сут перорально 4 нед., период наблюдения после терапии составил 30 дней. Данная схема позволила достоверно снизить значения лабораторных показателей (уровень общего билирубина, активность

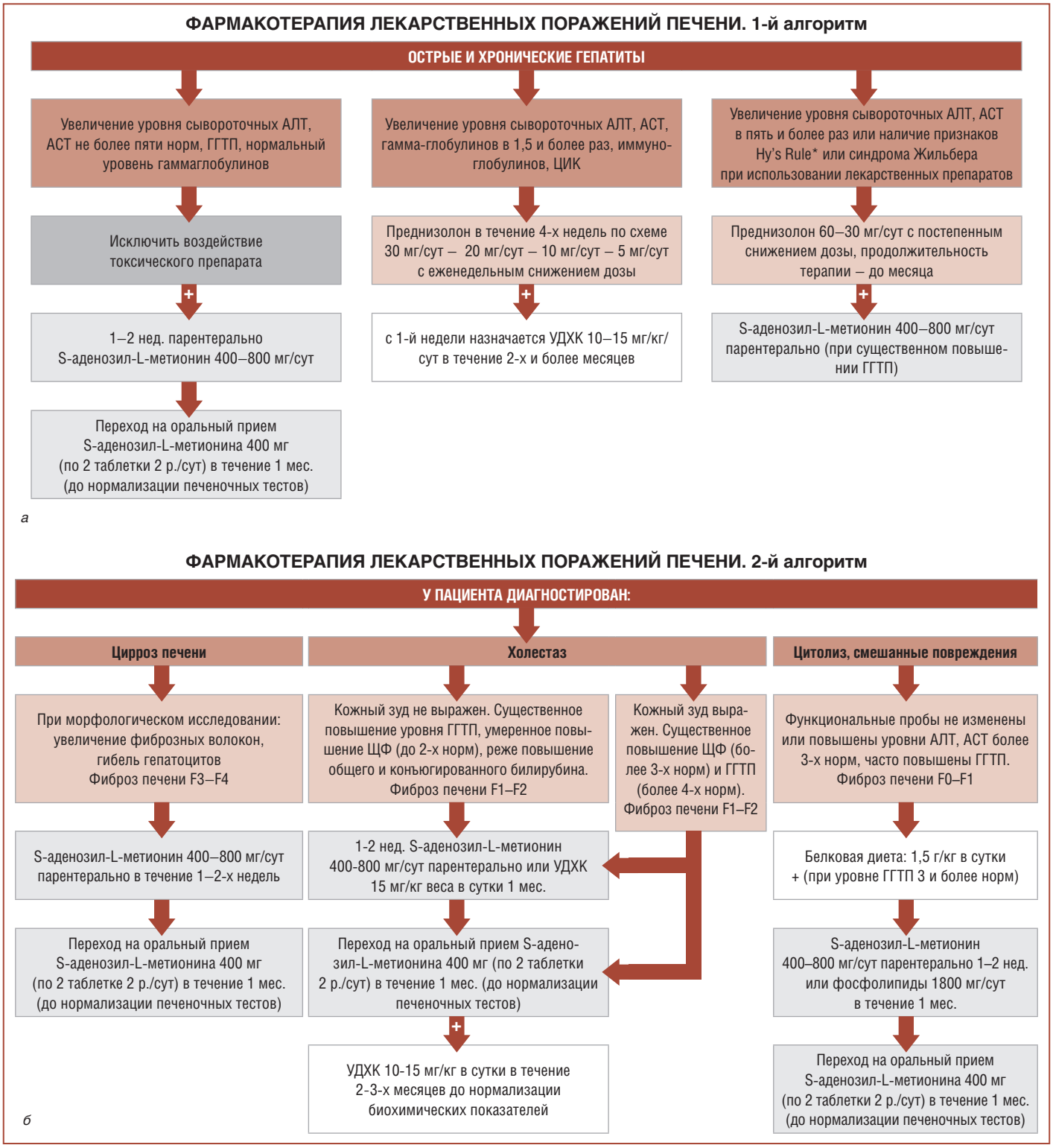



**Рис. 2.** Алгоритмы фармакотерапии лекарственных повреждений печени: а – острых и хронических гепатитов и б – цирроза, холестаза, цитолиза.

**Термин Hy's Rule обозначает более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции (холестаза) или синдрома Жильбера при использовании ЛП; ГГТП – гаммаглутаматтранспептидаза*

ЩФ, гаммаглутамат трансферазы (ГГТ), АСТ, АЛТ), а также симптомы внутрипеченочного холестаза (кожный зуд, желтуха, слабость) [30].

Эффективность адеметионина при холестатических ЛПП была подтверждена и другими авторами [28]. При этом рассматривались и иные схемы назначения данного гепатопротектора. Достоверные позитивные результаты были получены при последовательном назначении парентерально 400 мг/сут в течение 10 дней, далее перорально 800 мг/сут в течение 15 дней [31].

В исследовании, проведенном у детей, введение адеметионина в дозе 20–30 мг/кг/сут в течение 28 дней внутривенно при ЛПП (холестатический и смешанный тип) приводило к достоверному, по сравнению с плацебо, уменьшению зуда, исчезновению или уменьшению желтухи, снижению активности АСТ и ГГТП [32].

В клинической практике предлагаются следующие схемы назначения адеметионина 1,4-бутандисульфоната: при выявлении ЛПП препарат вводится внутривенно в высокой дозе — 1600 мг/сут в течение 2–3-х недель с последующим переходом на пероральный прием в стандартной дозе 800 мг/сут или (при необходимости) в высокой дозе 1600 мг/сут. С целью поддержания ремиссии при хронической форме ЛПП рекомендуется курсовой прием препарата (доза 400, 800, 1600 мг/сут), продолжительность курса не менее 30 дней [24].

Препараты адеметионина зарегистрированы на территории России с показанием к лечению заболеваний печени, в т. ч. ЛПП. Результаты исследований демонстрируют быстрый эффект препарата по снижению биохимических маркеров внутрипеченочного холестаза [33]. Кроме того, существует ряд рандомизированных исследований, демонстрирующих эффекты адеметионина и при цитолитическом синдроме [34].

В России одним из препаратов, содержащим адеметионина 1,4-бутандисульфонат, является препарат **Гептор**. Будучи средством симптоматического лечения пациентов с ЛПП, **Гептор** способен уменьшить проявления холестаза и депрессии, улучшить качество жизни у этих пациентов, но его воздействие на более глобальные показатели (общую смертность, смертность вследствие гепатобилиарной патологии, прогрессирование фиброза) остается малоизученным [9].

Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 13–15 мг/кг возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП, имеющим клинические и биохимические признаки холестаза [35]. Но данные, подтверждающие эффективность УДХК при лечении ЛПП, в настоящее время достаточно ограниченны. По результатам проспективного исследования по оценке ЛПП у 899 пациентов не была доказана эффективность УДХК ни при остром, ни при хроническом ЛПП [13].

Стоит отметить, что в систематическом обзоре данных по профилактике и лечению ЛПП не выявлены доказательства эффективности таких гепатопротекторов, как экстракт расторопши, глицирризиновая кислота и УДХК [36].

Вопросы эффективности эссенциальных фосфолипидов при ЛПП не могли остаться без внимания специалистов, занимающихся доказательной медициной. Однако в большом количестве обзоров по использованию эссенциальных фосфолипидов или фосфатидилхолина при заболеваниях печени исследований, посвященных применению этих ЛП при ЛПП, очень мало. Большинство работ, проведенных с применением этого класса ЛП, включали небольшое количество пациентов, были ограничены по времени, не учитывали частоту рецидивов и причины отсутствия клинического эффекта, а также сопутствующие заболевания [37].

Основные алгоритмы терапии ЛПП, которые, согласно данным [1, 38], являются достаточно эффективными, представлены на рис. 2.

## Заключение

Таким образом, лекарственные повреждения печени могут вызываться как фармакологическими средствами, так и БАД, а также средствами народной медицины. ЛПП могут протекать как бессимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой. Диагностика лекарственных повреждений печени является диагнозом исключения и обычно осуществляется на стадии, проявляющейся желтухой и гепатомегалией. Для подавляющего большинства ЛПП, ассоциированных с приемом различных препаратов, не существует специфических антидотов, и в их терапии используются средства группы так называемых гепатопротекторов. Выбор гепатопротектора для лечения ЛПП, в т. ч. хронической формы, диктуется типом повреждения печени. В качестве гепатопротективной терапии 1-й линии при ЛПП препаратом выбора можно считать адеметионина 1,4-бутандисульфонат (Гептор).

### *Литература*

1. Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Гастроэнтерология, Лечащий врач. 2011. № 2. С.35–41 [Kovtun A.V., Jakovenko A.V., Ivanov A.N. i dr. Lekarstvenno-inducirovannye porazhenija pecheni. Diagnostika i lechenie // Gastrojenterologija, Lechashhij vrach. 2011. № 2. S.35–41 (in Russian)].
2. Заболевания печени и желчных путей / под ред. Ш. Шерлока, Дж. Дули. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 859 с. [Zabolevanija pecheni i zhelchnyh putej / pod red. Sh. Sherloka, Dzh. Duli. M.: GJEOTAR Media,1999. 859 s. (in Russian)].
3. Kaplowitz N., De Leve Laurie D. Drug-induced liver disease // Inform. Healthcare. 2007. P.808.
4. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. 2003.Vol. 349. P.474–485.
5. Ansari J.A. Therapeutic Approaches in Management of Drug-induced Hepatotoxicity // Journal of Biological Sciences. 2010. Vol. 10. P.386–395.
6. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 109. № 7. P.950–966.
7. Navarro V.J., Barnhart H., Bonkovsky H.L. et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network // Hepatology. 2014. Vol. 60 (4). P.1399–1408.
8. Bunchorntavakul C.K., Reddy R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity // Aliment. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 37. № 1. P.3–17.
9. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / под ред. К.Л. Райхельсона, Л.К. Пальговой, Э.А. Кондрашиной и др. СПб.: Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. 2017. 116 с. [Lekarstvennye porazhenija pecheni. Klinicheskie rekomendacii dlja vrachej / pod red. K.L. Rajhel'sona, L.K. Pal'govoj, Je. A. Kondrashinoj i dr. SPb.: Sankt-Peterburgskoe obshhestvo gastrojenterologov, gepatologov i dietologov. 2017. 116 s. (in Russian)].
10. Ichai P., Samuel D. Epidemiology of liver failure // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2011. Vol. 35 (10). P.610–617.
11. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // Mayo Clin. Proc. 2014. Vol. 89. № 1. P.95–106.
12. Bernal W., Wendon J. Acute Liver Failure // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P.2525–2534.
13. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R. et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. P.1340–1352.
14. Медикаментозные осложнения / под ред. Е.С. Белозерова, Е.И. Змушко. СПб.: Питер. 2001. 448 с. [Medikamentoznye oslozhnenija / pod red. E.S. Belozerova, E.I. Zmushko, SPb.: Piter. 2001. 448 s. (in Russian)].
15. Суханов Д.С., Романцов М.Г. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулезом органов дыхания // Успехи современного естествознания. 2008. 10. С.40–50 [Suhanov D.S., Romancov M.G. Jeffekty gepatoprotektora pri porazhenii pecheni u bol'nyh tuberkulezom organov dyhanija // Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2008. 10. S.40–50 (in Russian)].

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

# Устойчивость к антибиотикам Helicobacter pylori: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии

**Д.Г. Ахметова[1], А.Ж. Балтабекова[2], к.б.н. А.В. Шустов[2]**

[1] АО «Республиканский диагностический центр», Астана
[2] РГП «Национальный центр биотехнологии», Астана

**РЕЗЮМЕ**
*Helicobacter pylori является одним из самых распространенных глобальных патогенов. У многих инфицированных людей хеликобактерная инфекция приводит к болезням верхнего отдела ЖКТ, включая язвенную болезнь и рак желудка. Распространенность резистентности H. pylori к антибиотикам зависит от географического региона и, по имеющимся данным, растет во многих странах мира. Эффективность лечения хеликобактерной инфекции снижается во всех регионах, по которым есть данные. За последнее десятилетие увеличилась частота встречаемости случаев инфекции H. pylori, устойчивых к кларитромицину, которые в настоящее время составляют 30% от всех случаев в Японии и Италии, 50% в Китае и 40% в Турции. В то же время частота встречаемости резистентности к кларитромицину намного ниже (примерно 15%) в Швеции и на Тайване. Резистентность к другим антибиотикам также растет, хотя и не столь быстро.*
*Эффективная антибиотикотерапия основывается на информации о резистентности патогена к антибиотикам. Во многих регионах мира существует необходимость в описании региональной частоты встречаемости резистентности клинических изолятов H. pylori. Остро ощущается потребность в быстрых тестах для определения антибиотикорезистентности. Увеличение частоты эрадикации возбудителя возможно посредством подбора схем лечения. Обоснованный выбор антибиотиков в перспективе может привести к снижению встречаемости антибиотикорезистентности в популяции патогена.*
**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori, антибиотик, устойчивость, распространенность, лечение, стратегия терапии.*
**Для цитирования:** *Ахметова Д.Г., Балтабекова А.Ж., Шустов А.В. Устойчивость к антибиотикам Helicobacter pylori: обзор эпидемиологических тенденций и проблемы терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 13–18.*

**ABSTRACT**
**Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: review of epidemiological trends and problems of treatment**
**D.G. Ahmetova[1], A.Zh. Baltabekova[2], A.V. Shustov[2]**

*[1] Republican Diagnostic Center, Astana*
*[2] National Center for Biotechnology, Astana*

*Helicobacter pylori (HP) is one of the most common global pathogens. Helicobacter infection leads in many infected people to development of upper GI tract diseases, including peptic ulcers and gastric cancer.*
*Prevalence of HP resistance to antibiotics depends on geographical region and according to available data it is growing in many countries. Effectiveness of HP infection treatment is declining in all region due to available data. Last decade is characterised by growth of incidence of HP resistance to clarithromycin, which currently account for 30% of cases in Japan and Italy, 50% in China and 40% in Turkey. At the same time, the incidence of clarithromycin resistance is much lower (about 15%) in Sweden and Taiwan. Resistance to other antibiotics is also growing, though not so fast.*
*Effective antibiotic therapy is based on data about pathogen resistance to antibiotics. There is a need in describing the regional frequency of antibiotic resistance of clinical isolates of HP in many regions of the world. Rapid test for HP antibiotic resistance assessment is highly anticipated. Increasing of HP eradication frequency is possible through selection of treatment regimens. Reasonable selection of antibiotics in the long term can reduce the prevalence of antimicrobial resistance in pathogen population.*
**Key words:** *helicobacter pylori, antibiotic, resistance, prevalence, treatment, therapeutic strategies.*
**For citation:** *Ahmetova D.G., Baltabekova A.Zh., Shustov A.V. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: review of epidemiological trends and problems of treatment // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 13–18.*

## Введение

Бактерия *H. pylori* является глобально распространенным условно-патогенным микроорганизмом и колонизирует примерно 50% населения мира [1]. Данный патоген был впервые обнаружен в биопсиях желудка в 1983 г. [2]. *H. pylori* — это грамотрицательная бацилла, которая колонизирует слизистую оболочку желудка человека. У многих людей такая инфекция со временем приводит к хроническому гастриту, язвенной болезни желудка, лимфоме лимфоидной ткани слизистой оболочки (MALT) и карциноме желудка. Не так давно было высказано предположение, что *H. pylori* может быть связана

и с внекишечными заболеваниями, такими как тромбоцитопеническая пурпура, железодефицитная анемия и дефицит витамина $B_{12}$ [3, 4].

Современное состояние терапии хеликобактерной инфекции характеризуется большим числом неуспешных случаев лечения, так, в США примерно в 20% случаев не удается добиться эрадикации возбудителя из организма пациента. Процент успешности антибиотикотерапии в некоторых странах ниже — до 60%. Считается, что неуспешные случаи терапии вызваны антибиотикорезистентными изолятами. Значение антибиотикорезистентности будет все более возрастать с учетом того, что лечение назначается все большему количеству больных в мире [5, 6]. В последних Маастрихтских рекомендациях есть положение о том, что в регионах с высокой частотой устойчивости *H. pylori* к кларитромицину необходимо до назначения терапии тестировать восприимчивость возбудителя к антибиотикам [1]. Данная идея получила развитие в решениях Киотского глобального консенсусного совещания по хеликобактерной инфекции: в каждом регионе мира нужно применять только такие схемы лечения, которые обеспечивают эрадикацию не менее чем в 90% случаев. Целью разработки новых схем лечения объявлено достижение 100% эрадикации [7].

## Распространенность инфекции H. pylori

Заражение *H. pylori* происходит во всем мире, но при этом наблюдаются географические различия в распространенности инфекции. Многочисленные исследования показали, что низкий социально-экономический статус ассоциируется с повышенным риском инфекции *H. pylori*. В когортных исследованиях обнаружено, что инфицированность в обследованных популяциях возрастает с возрастом. В Европе распространенность *H. pylori* варьирует от 11% в Швеции до 60,3% в Испании. В Китае сообщили об очень высоком уровне встречаемости — до 83,4% [8]. Во многих странах, включая Китай, Японию и Болгарию, отмечен рост распространенности инфекции *H. pylori* в течение последних 20 лет (рис. 1) [9–13]. В Канаде распространенность инфекции в среднем составляет 30%, однако у коренных народов этой страны превышает 95%. В США серопозитивность на иммунологические маркеры инфекции составляет 30% [14]. Отмечено, что в популяциях с высокой встречаемостью пациенты заражены более чем одним штаммом *H. pylori*.

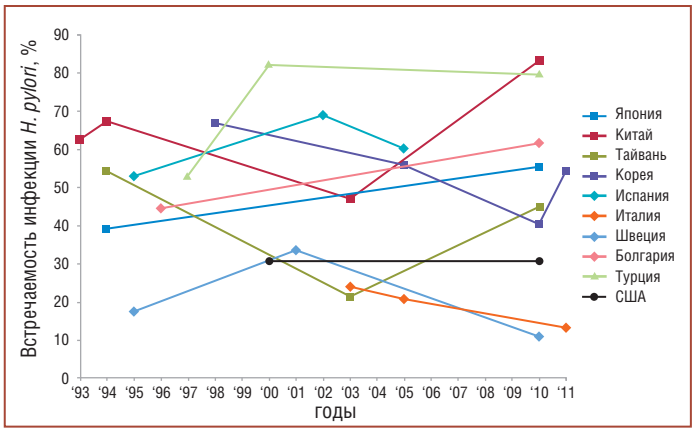



**Рис. 1.** Встречаемость иммунологических маркеров инфекции *H. pylori*

## Распространенность устойчивости к антибиотикам

Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori* разнится по географическим районам [15]. Распространенность хеликобактерной инфекции в США не изменилась с 2000 по 2010 г., но частота успешной эрадикации инфекции снизилась в этот период [1, 6, 13, 16].

Европейское многоцентровое исследование, проведенное с 2008 по 2009 г., показало частоту встречаемости резистентности случаев инфекции *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину: 17,5%, 34,9% и 14,1% соответственно [5]. Исследование, выполненное в Японии в 2002–2005 гг., выявило быстрый рост случаев инфекции, вызванных кларитромицин-устойчивым штаммом *H. pylori*; уровень резистентности к кларитромицину увеличился с 18,9 до 27,7% за указанный 3-летний период. Резистентность к метронидазолу в этот период оставалась на одном уровне (3,3–5,3%), а устойчивость к амоксициллину практически не встречалась. В исследовании консорциума SHARP (Surveillance of *H. pylori* Antimicrobial Resistance Partnership) выполнен метаанализ данных, собранных с 1993 по 1999 г., и показано, что уровень резистентности к кларитромицину, метронидазолу и амоксициллину составил 10,1, 36,9 и 1,4% соответственно. Проспективное многоцентровое исследование HARP (*Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance Monitoring Program) проводилось в период 1998–2002 гг. и продемонстрировало резистентность к кларитромицину, метронидазолу и амоксициллину в 12,9, 25,1 и 0,9% случаев соответственно.

Существует веские данные в пользу того, что встречаемость резистентных штаммов положительно коррелирует с объемом потребления антибиотиков в общей популяции [5]. В работе, посвященной исследованию эпидемиологии инфекции *H. pylori* у коренного населения Аляски, показано, что применение макролидов в анамнезе было статистически связано с повышенной частотой встречаемости резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В обследованной группе 37% были заражены кларитромицин-резистентными *H. pylori*, и из этих пациентов 92% ранее получали лечение макролидами. Более того, наблюдался эффект зависимости от дозы: частота встречаемости резистентности к кларитромицину была тем выше, чем большее количество курсов лечения макролидами было в подгруппах обследованных. В этой популяции подобная связь была найдена между частотой резистентности к метронидазолу и объемом использования метронидазола в индивидуальной истории больных [17].

## Кларитромицин

Распространенность устойчивости к кларитромицину увеличивается во многих странах (рис. 2а) [5, 18–23]. Исследования показали, что в странах, где низок общий уровень серопозитивности к маркерам инфекции *H. pylori*, распространенность антибиотикорезистентности не меняется со временем. Например, указанная серопозитивность в Швеции остается приблизительно постоянной (~20%) с 1995 г. Распространенность кларитромицин-резистентных штаммов в этой стране также остается низкой (менее 5%). Напротив, страны с высокой встречаемостью серологических маркеров *H. pylori* сталкиваются с ростом устойчивости возбудителя

к кларитромицину. Например, распространенность устойчивости к кларитромицину значительно возросла (с 1,8% в 1996 г. до 27,1% в 2008 г.) в Японии; серопозитивность за период 2000–2013 гг. выросла с 40 до 55%, а встречаемость кларитромицин-резистентных случаев достигла 31,1%. Аналогично в Китае с 2000 по 2014 г. встречаемость резистентности *H. pylori* к кларитромицину выросла более чем в 3 раза (!) — с 14,8 до 52,6%; одновременно росла серопозитивность в общей популяции — с 65 до 83% [8, 9, 19]. В Корее встречаемость кларитромицин-резистентных случаев в период с 2005 по 2009 г. выросла еще больше — с 11 до 60%. У населения США в общей популяции распространенность устойчивости к кларитромицину возросла с 6,1% в 1993 г. до 12,9% в 2002 г. [15], в педиатрической популяции распространенность резистентности к кларитромицину значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 50% [24].

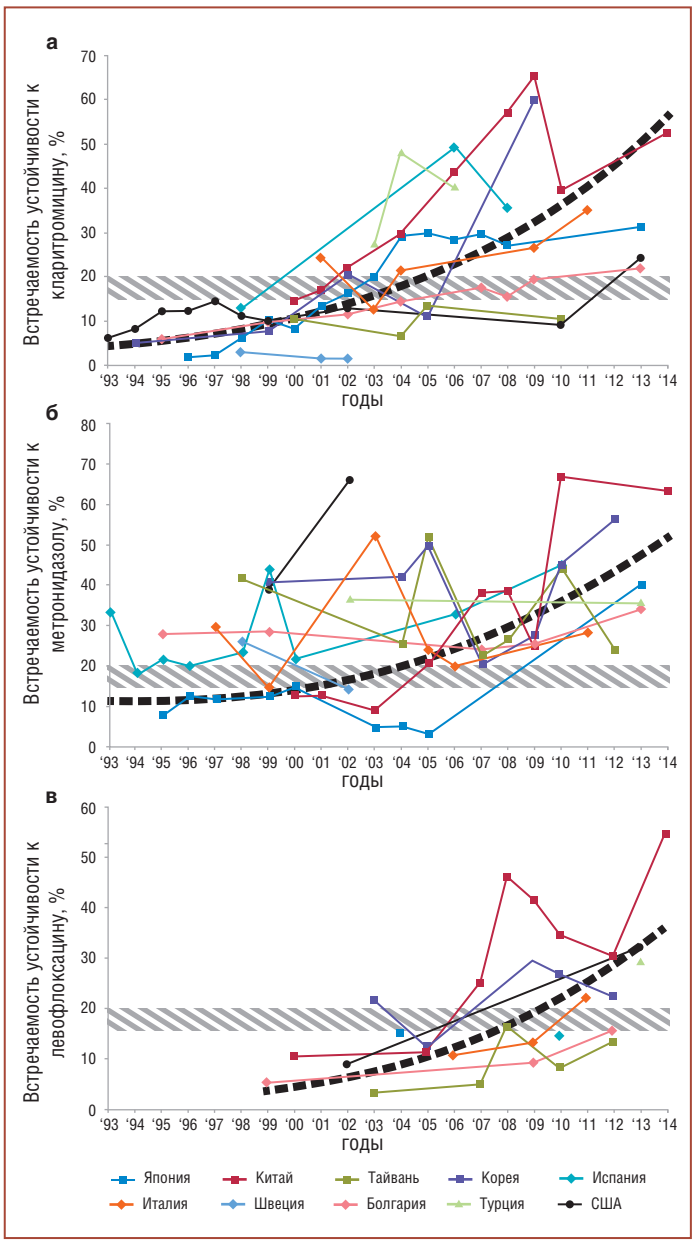



**Рис. 2.** Встречаемость лекарственной устойчивости *H. pylori* к антибиотикам кларитромицину (а), метронидазолу (б) и левофлоксацину (в)

## Метронидазол

Во многих странах мира отмечена резистентность *H. pylori* к метронидазолу, и ее уровень растет (рис. 2б) [18–22, 25–28]. Распространенность резистентности *H. pylori* к метронидазолу в Европе в общей популяции варьирует на уровне от 20 до 40% со средней цифрой 33,1% без явных различий между Южной и Северной Европой. Зато в Центральной и Восточной Европе уровни резистентности ниже. С другой стороны, в развивающихся странах за пределами Европы резистентность *H. pylori* к метронидазолу встречается значительно чаще (50–80%), например в Мексике — 76,3%. В развитых странах за пределами Европы резистентность к метронидазолу в общей популяции встречается реже, чем средняя цифра по Европе: в Японии — 9–12%, в Канаде — 18–22%, в США — 21,5% [23]. Ряд авторов объясняет различия в частоте встречаемости резистентности неодинаковыми объемами предшествующего использования метронидазола в обследованных регионах. Обследование коренных народов Аляски показало статистически значимо бóльшую частоту встречаемости устойчивости среди женщин по сравнению с мужчинами, причем уровни резистентности коррелировали с количеством перенесенных курсов терапии метронидазолом.

## Другие антибиотики

Частота встречаемости устойчивости *H. pylori* к тетрациклину низкая: 0,7% в Испании, 0,5% в Великобритании, 0,5% в Гонконге, причем в ряде стран сообщили об отсутствии выявления случаев резистентности к тетрациклину [5]. Некоторые исследования определяли распространенность устойчивости к фторхинолонам [1]. В Китае, Италии и США резистентность к левофлоксацину обнаружена в 34,5, 22,1 и 31,9% случаев соответственно [19, 21, 23]. Распространенность резистентности к левофлоксацину в Европе известна на примере Португалии — 20,9%. Эпидемиология резистентности к левофлоксацину изучена гораздо хуже, чем к другим упомянутым препаратам, однако ряд авторов указывает на тенденцию к увеличению встречаемости устойчивости *H. pylori* к левофлоксацину со временем (рис. 2в) [5, 19, 21–23, 25, 27, 28]. В Нидерландах обнаружено, что в 4,7% случаев выделенные штаммы *H. pylori* устойчивы к терапевтическим концентрациям нового антибиотика тровафлоксацина. Во Франции резистентность к фторхинолонам описана в 3,3% случаев, в странах Восточной Европы — в 3,9%. Также описано, что новый фторхинолоновый антибиотик ситафлоксацин, по-видимому, не обладает выраженной кросс-резистентностью с другими фторхинолонами (которые уже имеют историю использования в популяции) и поэтому эффективно эрадицирует *H. pylori* [29, 30].

Устойчивость *H. pylori* к амоксициллину в европейских странах встречается редко (от 0 до <2%) [31], но выявлена с существенной частотой (до 38%) в Азии и Южной Америке [32].

## Диагностика инфекции H. pylori

Тестирование пациентов с болями в эпигастральной области и диспепсией на инфекцию *H. pylori* стало распространенной диагностической практикой. Важность хеликобактерной инфекции значительно возросла в связи с обнаружением статистической связи между данной

инфекцией и раком желудка. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) считает *H. pylori* канцерогеном I группы [2].

Способы обследования на инфекцию *H. pylori* делятся на инвазивные и неинвазивные. Неинвазивные методы рекомендованы для пациентов <55 лет, которые обращаются впервые с диспепсией, но без так называемых сигнальных симптомов. Эти тесты включают серологическое исследование; уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченной изотопом углерода $^{13}C$; тест на антигены *H. pylori* в стуле пациента. Серологическое тестирование обнаруживает иммуноглобулины IgG к антигенам *H. pylori* в сыворотке; впрочем, есть и рекомендации не использовать серологический метод для диагностики данной инфекции из-за того, что уровень сероконверсии существенно ниже 100% [1]. Серологический тест не пригоден для мониторинга эффективности терапии, поскольку успешное лечение не изменяет уровня IgG в краткосрочной перспективе. Альтернативный серологический метод предусматривает обнаружение антител другого класса — IgM к антигенам *H. pylori*, которые появляются в период острой фазы инфекции сразу после заражения, однако период времени, в течение которого IgM присутствуют в определяемых концентрациях, слишком короткий.

Уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченной $^{13}C$, в настоящее время является «золотым стандартом» для диагностирования инфекции *H. pylori*. Этот тест использует мочевину, в молекулу которой включен нерадиоактивный, но редкий изотоп углерода $^{13}C$, для выявления активности фермента уреазы (у человека нет эндогенной уреазы, но этот фермент производят многие бактерии, и в частности *H. pylori*). Наличие изотопа $^{13}C$ в выдыхаемом воздухе статистически связано с инфекцией *H. pylori*. Еще один неинвазивный тест обнаруживает антиген *H. pylori* в стуле больного с помощью реакции с соответствующими антителами и последующей детекции образовавшихся комплексов антиген — антитело. Важное преимущество дыхательного теста с мочевиной и теста на антиген в стуле больного заключается в пригодности указанных методов для контроля полноты эрадикации патогена в результате лечения [33, 34].

**Рис. 3.** Стратегии терапии *H. pylori*

Гастроэндоскопия (инвазивная процедура) рекомендована для пациентов с впервые выявленной диспепсией, сопровождаемой сигнальными симптомами, среди которых непреднамеренная потеря веса, желудочно-кишечные кровотечения, железодефицитная анемия или дисфагия. Для больных с впервые выявленной диспепсией в отсутствие сигнальных симптомов гастроэндоскопия показана, если возраст больного >54 лет (впрочем, граничный возраст, при котором следует назначать гастроэндоскопию, является предметом дискуссий и может варьировать в зависимости от популяционной группы, а именно от локальной частоты рака желудка в данной группе) [1]. Если при обследовании больного можно быстро получить биопсию, рекомендовано проведение быстрого уреазного теста. В быстром уреазном тесте исследуют биоптаты антрального отдела и тела желудка для обнаружения активности уреазы. Уреазный тест быстрее гистологического исследования, но на практике если есть возможность взять биопсию, то образец также отправляется на гистологическое исследование из-за его высокой диагностической ценности — оно позволяет оценить тяжесть воспаления и обнаружить присоединяющиеся патологии, в т. ч. лимфому или карциному желудка [7]. Для микроскопического выявления *H. pylori* в биопсиях предложены несколько методов окрашивания (например, модифицированный метод Гимза или окрашивание по Уортину — Старри, или иммуногистохимические методы).

## Стратегии антибиотикотерапии

Для лечения инфекции *H. pylori* разработано много протоколов терапии (рис. 3). В том случае если не удается достигнуть эрадикации, предложены протоколы консервативного поддерживающего лечения.

### Тройная терапия

Эффективность применения антибиотиков зависит от ряда факторов, таких как эффективность антимикробного действия выбранного препарата с учетом возможной резистентности, способа применения, продолжительности курса. При назначении лечения также следует учитывать эффекты, определяющие приверженность больного протоколу лечения, которые связаны со стоимостью препарата, его побочными действиями и переносимостью. В настоящее время стандартный протокол лечения инфекции *H. pylori* в регионах, где распространенность резистентности к кларитромицину ниже 15%, представляет собой тройную терапию, которая включает ингибиторы протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин [35]. Эта терапевтическая схема широко используется в мире уже более 10 лет, однако ее эффективность постепенно снижается. В случае аллергии к пенициллинам у больного амоксициллин можно заменить метронидазолом без потери эффективности тройной терапии. Основной причиной неудачи эрадикации для стандартного протокола тройной терапии считается

повышенная устойчивость изолята *H. pylori* у больного к кларитромицину. Другие факторы, которые могут повлиять на показатели эффективности лечения, включают приверженность терапии (соблюдение пациентом назначений), повышенную массу тела, генотип *H. pylori*, уровень бактериальной нагрузки, кислотность желудочного сока и наличие у пациента атрофического гастрита. Некоторые авторы предлагают в регионах, где высока встречаемость резистентности к кларитромицину, избегать стандартного протокола (включающего кларитромицин) для проведения терапии первой линии [16, 36]. В соответствии с Маастрихтским консенсусом рекомендуется тестирование чувствительности до назначения лечения в регионах, где уровень резистентности превышает 20% в популяционной группе (например, выделенной по полу и возрасту), к которой относится пациент [1]. Кроме этого, рекомендовано учитывать индивидуальную историю применения макролидных антибиотиков, потому что такой анамнез повышает вероятность обнаружить устойчивость к кларитромицину [17].

Европейские рекомендации предусматривают назначение тройной терапии с 7-дневным курсом в районах, где встречаемость устойчивости к кларитромицину <15%; эти же рекомендации предусматривают тройную терапию с 14-дневным курсом в районах, где встречаемость указанной резистентности >20% [1]. Рандомизированное исследование, проведенное Paoluzi et al., посвящено сравнению частоты эрадикации *H. pylori* в группах пациентов, получавших стандартную тройную терапию (амоксициллин, кларитромицин и омепразол) в течение 7 или 14 дней. Уровень резистентности в обеих группах в данном исследовании не определяли и не сравнивали, однако результаты показали, что 14-дневный курс приводит к лучшим результатам по эрадикации по сравнению с 7-дневным (77% против 66%).

### 4-компонентная терапия, включающая соли висмута

4-компонентная терапия включает ИПП, препараты висмута и 2 антибиотика (обычно 2 из следующего перечня: тетрациклин, кларитромицин и метронидазол) [1]. Эффективность данного протокола в качестве терапии первой линии была проверена в регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину или метронидазолу, а также в группах пациентов с историей недавнего или многократного предшествующего лечения указанными антибиотиками [1]. Основным преимуществом этой схемы является то, что она позволяет преодолеть устойчивость к кларитромицину или метронидазолу, и с этой целью данный протокол предусматривает одновременное применение кларитромицина и метронидазола. Метаанализ, выполненный Fisch и Evans, показал лучшую эффективность 4-компонентной терапии по сравнению со стандартной тройной терапией в регионах с повышенной частотой встречаемости резистентности к кларитромицину или метронидазолу.

Доксициклин или амоксициллин можно применять как замену для тетрациклина и солей висмута в регионах, где последние препараты недоступны. Однако данные об эффективности такой замены неоднозначны [37]. При назначении 4-компонентной терапии следует учитывать пониженную приверженность лечению у пациентов в связи с увеличением количества наименований препаратов и более частым приемом.

### Последовательная терапия

Последовательная терапия была впервые проведена по протоколу, описанному Zullo et al., она состоит из 10-дневного лечения, включающего 5 дней комбинации ИПП + амоксициллин, затем 5 дней тройной терапии сочетанием ИПП + кларитромицин + метронидазол [1]. Левофлоксацин может быть использован у пациентов с аллергией на пенициллины или в районах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину. Хотя последовательная терапия включает кларитромицин, она считается альтернативой стандартной тройной терапии, пригодной для использования в местностях с высокой встречаемостью устойчивости к кларитромицину [1]. Этот терапевтический режим использует назначение амоксициллина перед применением кларитромицина с целью преодоления устойчивости к кларитромицину. Амоксициллин разрушает клеточные стенки *H. pylori* и препятствует работе мембранных каналов экспорта кларитромицина из бактериальной клетки (один из механизмов устойчивости данной бактерии). Недостатком этой схемы терапии является ее сложность в отношении режима приема препаратов, которая снижает приверженность [16]. Если пациент не соблюдает протокол лечения, есть вероятность развития множественной лекарственной устойчивости. Последовательная терапия использует основные антибиотики, эффективные против *H. pylori*, и это означает, что неуспех последовательной терапии ограничивает возможности терапии второй линии.

### Сопутствующая терапия

Сопутствующая терапия представляет собой назначение курса лечения с использованием ИПП, кларитромицина, амоксициллина и метронидазола в течение по крайней мере 10 дней. В рандомизированных клинических испытаниях сопутствующая терапия превзошла по эффективности стандартную тройную терапию [38]. Метаанализ данных, полученных в Японии, Великобритании, Германии, Испании и Италии, показал уровень эрадикации >90%. Исследование в Тайване сравнило эффективность сопутствующей терапии и последовательной терапии с эффективностью использования одного и того же сочетания препаратов: ИПП, левофлоксацина, амоксициллина и метронидазола. Распространенность резистентности в группе больных до начала лечения была следующей: резистентность к левофлоксацину — 10,2%, к амоксициллину — 0,6%, к кларитромицину — 6,6% и к метронидазолу — 33,5%. Эффективность эрадикации с использованием 2-х терапевтических схем оказалась сравнимой: 92,2% для сопутствующей терапии и 93,3% для последовательной терапии [39].

Теоретически преимуществом сопутствующей терапии может быть эффективность против штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [40], однако на практике встречаемость даже двойной устойчивости (устойчивости клинических изолятов *H. pylori* одновременно к 2 антибиотикам разных классов) не изучена.

### Гибридная терапия (последовательно-сопутствующая)

В одной из работ предложена гибридная терапевтическая схема, которая представляет собой комбинацию ступенчатой и сопутствующей терапии [41]. Гибридная схема включает первоначальный курс ИПП + амоксициллин в течение 7 дней, после которого назначается 4-ком-

понентная терапия сочетанием ИПП, амоксициллина, метронидазола и кларитромицина в течение 7 дней. Частота эрадикации была отличная — 99% (!), причем отмечена эрадикация штаммов с двойной устойчивостью (к кларитромицину и метронидазолу) [42]. Авторы указанного исследования предполагают, что высокая эффективность гибридной терапии связана с более длительным приемом амоксициллина (в течение 14 дней) по сравнению с последовательной или сопутствующей терапевтическими схемами. Действительно, одно рандомизированное клиническое испытание показало, что гибридная терапия эквивалентна по уровням эрадикации удлиненному (14-дневному) курсу сопутствующей терапии [43].

### Терапия второй линии на основе хинолонов

В случаях, когда не удается эрадицировать *H. pylori* с использованием стандартной тройной терапии, предложено использовать терапию второй линии (salvage therapy): ИПП + левофлоксацин + амоксициллин в течение 10 дней [44]. Ряд исследований в Европе и Тайване продемонстрировал варьирующие конечные (после прохождения терапии первой и второй линии) уровни эрадикации (65–96%) что, вероятно, отражает различную встречаемость устойчивости к левофлоксацину в разных географических регионах [44].

Другой режим терапии второй линии (так называемый LOAD (от Levofloxacin, Omeprazole, Nitazoxanide, Doxycycline)) включает прием комбинации левофлоксацина, омепразола, нитазоксанида и доксициклина в течение 7 или 10 дней. Исследование эффективности лечения когорты из 653 пациентов показало, что применение схемы LOAD привело к более высоким конечным уровням эрадикации (90%) по сравнению с таковым при применении стандартной тройной терапии (73%), независимо от продолжительности курса [45]. Кроме этого, данное исследование показало, что у пациентов на фоне LOAD-терапии статистически значимо реже наблюдались рецидивы в течение 1-летнего периода наблюдения [45].

### Терапия третьей линии: левофлоксацин, рифабутин, фуразолидон

Для пациентов, у которых не произошло эрадикации возбудителя после курсов терапии первой и второй линии, предлагается использование левофлоксацина. В одном исследовании в качестве терапии третьей линии предложено использование левофлоксацина в сочетании с рабепразолом, субцитратом висмута и амоксициллином. В данном исследовании, несмотря на наличие множественной лекарственной устойчивости, 10-дневный курс лечения привел к конечному уровню эрадикации в 84%. При этом в подгруппе пациентов, у которых была обнаружена резистентность возбудителя к амоксициллину или левофлоксацину, конечный уровень эрадикации был ниже.

Выбор терапии с использованием хинолонов должен быть основан на результатах испытаний антибиотикочувствительности или хотя бы на данных о встречаемости резистентности в данном географическом регионе. Частота встречаемости резистентности к хинолонам возрастает по мере роста использования хинолонов для лечения инфекций дыхательных и мочеполовых путей [1]. Таким образом, описанный режим лечения на основе хинолонов не рекомендуется в качестве первой линии терапии. Иногда этот режим используется в качестве терапии второй линии в популяциях, где уровень устойчивости к кларитромицину >15–20%, к хинолонам <10%.

#### Терапия на основе рифабутина

На основании результатов исследований *in vitro* была предложена стратегия терапии на основе рифабутина (антибиотик, изначально нашедший терапевтическое применение для лечения туберкулеза), которая включает курс сочетанием ИПП + амоксициллин + рифабутин. Оптимальная продолжительность лечения по указанному протоколу не ясна (предложены курсы 7, 10 или 14 дней). Важным, но не частым осложнением при применении рифабутина является миелотоксичность [46]. В связи с потенциалом развития резистентности к рифабутину у возбудителя туберкулеза, циркулирующего в человеческой популяции, применение рифабутина не должно быть рутинным, вышеуказанная терапевтическая схема предложена только как терапия третьей линии. Кроме того, данная терапевтическая схема рекомендована для использования в случаях, когда невозможно использовать соли висмута и тетрациклин [1, 46].

#### Терапия на основе фуразолидона

Схема с применением фуразолидона включает недельный курс терапии сочетанием лансопразола, висмута трикалия дицитрата, тетрациклина и фуразолидона. Данная схема используется в случае неуспеха терапии второй линии. Конечная эффективность эрадикации достигает 90%. Проблемами, возникающими при применении этой схемы, являются высокая частота побочных эффектов и влияние существующей в популяции патогена перекрестной резистентности с метронидазолом.

### Двухкомпонентная терапия высокими дозами

Двухкомпонентная терапия высокими дозами была использована в регионах с высокой частотой встречаемости резистентности к кларитромицину. Эта схема включает применение ИПП и амоксициллина 3 р./сут в течение 14 дней [47]. Уровень эрадикации составил 78,4%, что несущественно ниже эффективности стандартной тройной терапии.

## Заключение

Инфекция *H. pylori* повсеместно распространена в мире, однако встречаемость устойчивости к антибиотикам у изолятов *H. pylori* сильно варьирует между географическими регионами и, по имеющимся данным, имеет тенденцию к росту. Во многих странах встречаемость устойчивости *H. pylori* к антибиотикам перешагнула порог в 15–20%. В течение последних 20 лет эффективность эрадикации в ходе терапии упала ниже уровня 80–90%. Важнейшими причинами неуспеха терапии являются устойчивость к антибиотикам и несоблюдение режима приема препаратов из-за недостаточной приверженности пациентов лечению. Распространение резистентности у микроорганизмов коррелирует с объемом потребления антибиотиков, что показано и на примере хеликобактерной инфекции. С течением времени растет необходимость определения антибиотикорезистентности перед назначением терапии. По всей видимости, в будущем следует ожидать изменения парадигмы терапии — перехода от стандартной схемы лечения к индивидуально подобранной терапии.

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

# Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии

**Профессор С.А. Алексеенко[1], Е.А. Агеева[2], О.П. Полковникова[2]**

[1] ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск
[2] КГБУЗ «ГКП № 3», Хабаровск

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** *оценка частоты выявления гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, проведение сравнительного исследования уровня аммиака в крови человека двумя различными методами, оценка эффективности пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.*

**Материал и методы:** *обследованы 120 пациентов, из них у 85 уровень аммиака в крови был определен одновременно двумя методами: энзиматическим на биохимическом анализаторе SAT-450 и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140. У 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с гипераммониемией и I–II стадией фиброза проведено лечение LOLA в суточной дозе 9 г в течение 4-х недель. У больных с вновь выявленной гипераммониемией проводили второй курс лечения LOLA в течение 3-х месяцев.*

**Результаты исследования:** *у 63 (52,5%) из 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени, впервые сдавших кровь на этот анализ, была выявлена гипераммониемия. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови при использовании двух разных методов (энзиматического и микродиффузии) показал высокую степень корреляции (коэффициент корреляции 0,97), что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов. После первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до 34,7±4,2 мкмоль/л ($p_2$<0,01).*

**Выводы:** *гипераммониемия нередко встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Определение уровня аммиака в крови методом микродиффузии с помощью экспресс-анализатора PocketChem BA PA-4140 имеет важные преимущества в сравнении с энзиматическим методом (быстрота, достоверность, ценовая доступность, возможность диагностики у постели больного). Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения эффективно снижает уровень аммиака в крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.*

**Ключевые слова:** *хронические заболевания печени на доцирротической стадии, методы определения уровня аммиака в крови, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат, Гепа-Мерц.*

**Для цитирования:** *Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии //РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 19–23.*

**ABSTRACT**

**Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage**

**S.A. Alekseenko[1], E.A. Ageeva[2], O.P. Polkovnikova[2]**

*[1] Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk*
*[2] City clinical polyclinic № 3, Khabarovsk*

**Aim:** *to evaluate frequency of hyperammonemia detection in patients with chronic liver diseases, to conduct a comparative study of a blood ammonia level of a person by two different methods, to evaluate efficacy of an oral form of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in the hyperammonemia in the patients with the chronic liver diseases at a precirrhotic stage.*

**Patients and Methods:** *120 patients were examined, in 85 of them the blood ammonia level was determined simultaneously by two methods — an enzymatic method on the biochemical analyzer SAT-450 and a microdiffusion method on the apparatus PocketChem BA PA-4140. In 37 patients with the chronic liver diseases with hyperammonemia, at a fibrosis stage I–II, the LOLA was used at a daily dose of 9g for 4 weeks (a first course). In patients with newly diagnosed hyperammonemia, a second course of the LOLA treatment was administered for 3 months.*

**Results and Discussion:** *63 (52.5%) of 120 patients with the chronic liver diseases who had first donated blood for this analysis had the hyperammonemia. A comparative analysis of obtained results of the blood ammonia level using these two different methods (enzymatic and microdiffusion) showed a high degree of correlation (correlation coefficient 0.97), which indicates comparability and significance of these methods. After the first course of LOLA treatment, the blood ammonia level decreased to 34.7±4.2 μmol/l ($p_2$<0.01).*

**Conclusions:** *hyperammonemia is often found in patients with the chronic liver disease at the precirrhotic stage. Determination of the blood ammonia level by the microdiffusion using the PocketChem BA PA-4140 express analyzer has important advantages in comparison with the enzymatic method (rapidity, significance, affordability, diagnostics near the patient's bedside). The oral form of LOLA in different variants of the course treatment effectively reduces the blood ammonia level in the patients with chronic liver diseases at the precirrhotic stage.*
**Key words:** *chronic liver diseases at a precirrhotic stage, methods of determining blood ammonia level, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate, Hepa-Merz.*
**For citation:** *Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 19–23.*

## Введение

Аммиак — токсичное соединение, содержится в крови в норме в относительно небольших концентрациях (11,0–35,0 мкмоль/л). Основной диагностический признак гипераммониемии — повышение уровня аммиака в крови. Существуют различные методы определения аммиака: титриметрические, ионометрические, ферментативные (уреазные, энзиматические), микродиффузия. Недостатками наиболее широко используемого в лабораторной диагностике энзиматического метода определения аммиака в крови являются:

- трудоемкость;
- необходимость хранения в охлажденном состоянии;
- проведение измерения уровня аммиака в крови в кратчайшие сроки после забора крови, т. к. концентрация аммиака в пробирке увеличивается прямо пропорционально времени хранения пробы [1].

Центральная роль в метаболизме аммиака принадлежит печени. Снижение способности печени к образованию мочевины, а также шунтирование аммиака из портального кровотока по коллатералям у больных с циррозом печени приводит к выраженной гипераммониемии. Вариациями прохождения аммиака через гематоэнцефалический барьер можно объяснить отсутствие строгой взаимосвязи между уровнем аммиака в артериальной крови и степенью тяжести печеночной энцефалопатии, которая, однако, наблюдается при сравнении больших групп пациентов [2–4]. К повышению уровня аммиака в крови могут приводить инфекции, обусловленные уреазопродуцирующими бактериями (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* и др.), онкогематологические заболевания (множественная миелома), трансплантация органов, лекарственные препараты (5-фторурацил, вальпроевая кислота, салицилаты, глюкокортикоиды и др.), желудочно-кишечные кровотечения, тотальное парентеральное питание, тяжелые физические нагрузки, наследственные заболевания [2, 5].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко отмечается гипераммониемия при отсутствии клинических признаков печеночной энцефалопатии [6]. Гипераммониемия может развиваться у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии [2, 7]. Раннее выявление гипераммониемии имеет важное клиническое значение. Гипераммониемия является причиной не только развития печеночной энцефалопатии. Получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на звездчатые клетки печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [8].

В связи с этим представляет интерес использование препаратов, снижающих уровень аммиака в крови, с целью предупреждения прогрессирования фиброза в печени, обусловленного гипераммониемией. Пероральная форма L-орнитина-L-аспартата (LOLA) снижает уровень аммиака в крови и имеет потенциальное антифибротическое действие в печени [2, 9–14].

**Цель исследования:** оценка частоты выявления гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, проведение сравнительного исследования уровня аммиака в крови человека двумя различными методами: энзиматическим и методом микродиффузии, оценка эффективности пероральной формы LOLA (**Гепа-Мерц**) при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

## Материал и методы исследования

Для установления частоты выявления гипераммониемии нами проанализированы методом сплошной выборки показатели аммиака в крови у 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 18 до 70 лет (38 мужчин, 82 женщины), впервые сдавших кровь на этот анализ в ГКП № 3 (Хабаровск). Стадию фиброза определяли методом эластографии на аппарате «Фиброскан».

В 95 случаях (10 здоровых добровольцев: 2 мужчины и 8 женщин; 85 пациентов с хроническими заболеваниями печени: 21 мужчина и 64 женщины в возрасте от 25 до 70 лет) проведены одновременные параллельные исследования уровня аммиака в крови двумя различными методами: энзиматическим (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония). Для исследования уровня аммиака в плазме крови на биохимическом анализаторе SAT-450 энзиматическим методом забор крови проводился из вен без стаза в пробирку через дренажную трубку, затем закупоренная пробирка помещалась на лед и центрифугировалась в течение 15 мин. В полученной плазме немедленно выполнялось определение уровня аммиака. При энзиматическом методе обязательно ежедневно проводилась калибровка прибора. Для измерения уровня аммиака в крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 бралась капля капиллярной крови из пальца, время получения результата составляло 3 мин 20 с. Работа прибора основана на методе микродиффузии. Метод измерения изменения окраски тест-полоски — фотометрический. В анализаторе выполнялась автоматическая калибровка.

Также нами были обследованы 37 пациентов (11 мужчин и 26 женщин, средний возраст 42,5±6,8 года) с хроническими заболеваниями печени (16 — с хроническим вирусным гепатитом С, 21 — с жировой болезнью печени) с гипераммониемией, минимальной степенью активности, стадией фиброза I–II (по данным эластометрии), находившихся на лечении в поликлинике № 3 (Хабаровск) [2]. Дли-

# Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

## КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ*

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**

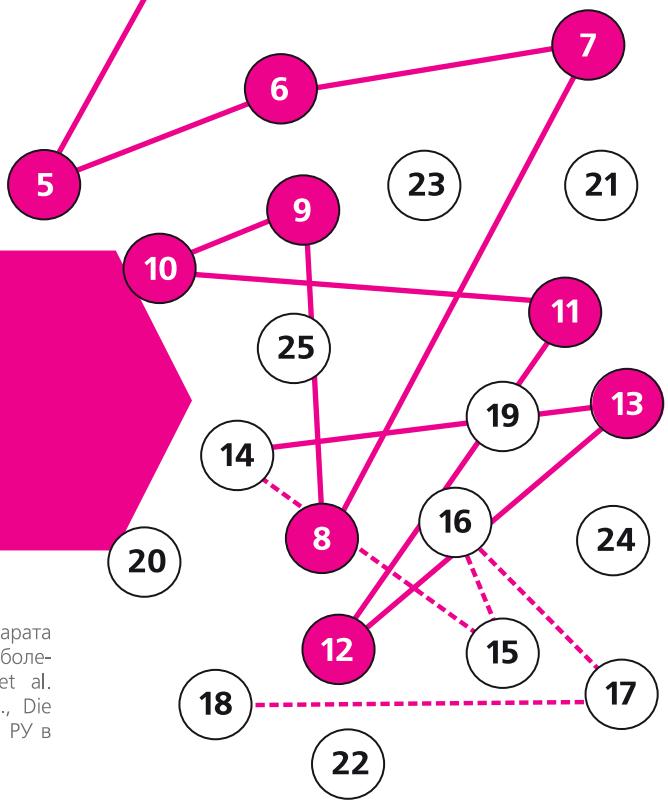
1 **ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

2 **НОРМАЛИЗУЕТ**
«ПЕЧЕНОЧНЫЕ» ПРОБЫ (АЛТ, АСТ, ГГТП)***

3 **СНИЖАЕТ**
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

4 **УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рекомендован Научным обществом гастроэнтерологов России при жировой болезни печени (НАЖБП)




Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ

*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». **R.Jalan, F.De Chiara et al. J.Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. ***Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

Реклама

тельность первого курса лечения LOLA (Гепа-Мерц) в дозе 3 г *per os* 3 р./сут составила 4 нед. Концентрацию ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом (Biolabo Reagents, Франция) (норма: 11–35 мкмоль/л) до и после первого курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев, у которых определяли уровень аммиака в крови.

Через 6 мес. после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией провели второй курс лечения LOLA (Гепа-Мерц) в дозе 3 г *per os* 3 р./сут по 10 дней каждого месяца в течение 3-х месяцев. Контрольное определение уровня аммиака в крови проводили через 3 мес. от начала второго курса лечения LOLA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Biostat-2000. Достоверность разности двух средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента, в случае повторных измерений использован парный критерий. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($x \pm mx$).

## Результаты исследования и их обсуждение

У 63 (52,5%) из 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени, впервые сдавших кровь на этот анализ, была выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза 0–II выявлена у 79 (65,8%) из 120 пациентов. Из них у 33 пациентов (41,8%) выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза III–IV установлена у 41 (34,2%) пациента из 120. Из них у 30 (73,2%) выявлена гипераммониемия. Большой интерес представляет группа пациентов со стадией фиброза 0. Из 57 пациентов со стадией фиброза 0 у 20 (35,1%) выявлена гипераммониемия. Полученные нами результаты подтверждают возможность развития гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, что согласуется с данными других авторов [2, 6, 15].

Таким образом, мы видим, что гипераммониемия встречается достаточно часто, более чем у половины обследованных больных, и служит фактором риска развития осложнений и прогрессирования заболевания. Эта категория больных нуждается в более глубоком обследовании с целью выявления причин гипераммониемии и проведения обоснованного лечения.

В связи с высокой частотой выявления гипераммониемии возник вопрос о возможной лабораторной ошибке в проведении исследования уровня аммиака в крови энзиматическим методом. Для исключения этого фактора нами в 95 случаях (10 здоровых добровольцев и 85 пациентов с хроническими заболеваниями печени) были проведены одновременные параллельные исследования уровня аммиака в крови двумя различными методами: энзиматическим и методом микродиффузии. У здоровых добровольцев уровень аммиака при определении двумя методами был в пределах нормы. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови у 85 пациентов при использовании двух разных методов (энзиматического и микродиффузии) показал высокий коэффициент корреляции — 0,97, что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.

Для изучения возможностей коррекции гипераммониемии нами было проведено исследование с оценкой эффективности LOLA у 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени. У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил 24,0±2,5 мкмоль/л (в пределах нормы), у 37 пациентов с гипераммониемией уровень аммиака исходно был повышен до 56,1±6,2 мкмоль/л (различия показателей аммониемии между этими группами статистически достоверны: $p_1<0,01$). После проведенного в течение 4-х недель первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у 37 пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до 34,7±4,2 мкмоль/л ($p_2<0,01$) (рис. 1) [2]. Пероральная форма LOLA показала эффективность при проведении курса лечения в дозе 3 г 3 р./сут в течение 4-х недель.

Через 6 мес. после проведенного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранился в пределах нормы у 25 пациентов. У 12 (32,4%) пациентов выявлена гипераммониемия — 46,2±2,4 мкмоль/л.

Гипераммониемия является ведущим фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии, и, возможно, по полученным экспериментальным данным британских ученых, существенным фактором прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени [2, 4, 5, 8, 14, 16].

У 12 больных с вновь выявленной гипераммониемией был проведен второй курс лечения LOLA в дозе 3г *per os* 3 р./сут по 10 дней каждого месяца в течение 3-х месяцев.

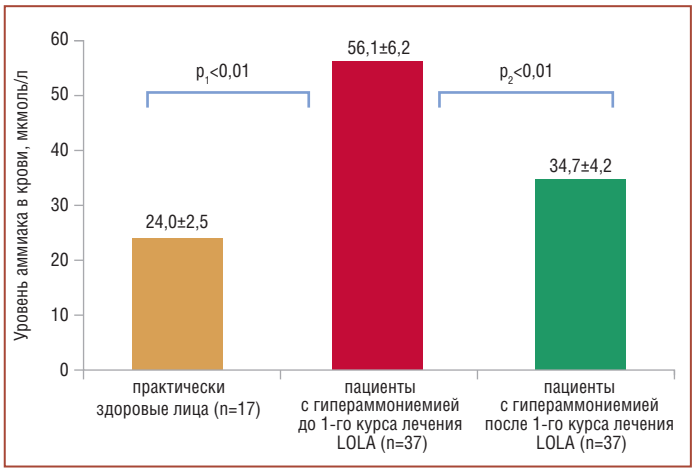



**Рис. 1.** Уровень аммиака в крови: первый курс лечения LOLA (Гепа-Мерц) [2]

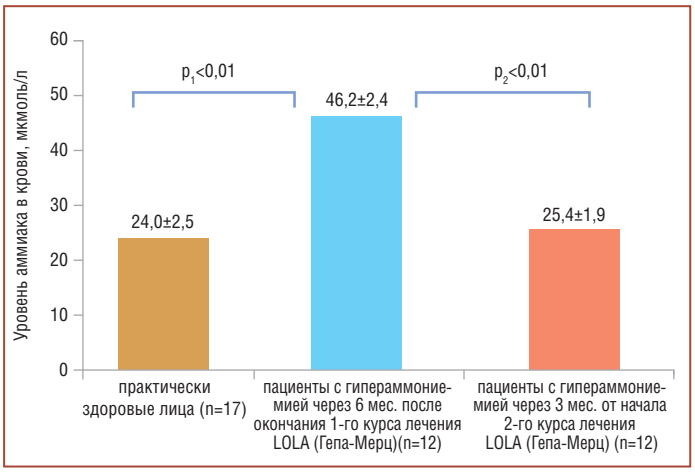



**Рис. 2.** Уровень аммиака в крови: определение в динамике [2]

При контрольном определении через 3 мес. от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до 25,4±1,9 мкмоль/л ($p_4$<0,001) (рис. 2) [2]. Результаты согласуются с данными других авторов [2, 7, 9].

Таким образом, применение гипоаммониемических средств (LOLA) при хронических заболеваниях печени получает новое обоснование. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения раннего выявления гипераммониемии, контроля уровня аммиака в крови в динамике и коррекции гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA с целью предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени.

## Выводы

1. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.
2. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови при использовании двух разных методов (энзиматического и микродиффузии) показал высокий коэффициент корреляции — 0,97, что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.
3. Определение уровня аммиака в крови методом микродиффузии с помощью экспресс-анализатора имеет важные преимущества в сравнении с энзиматическим методом (быстрота, достоверность, ценовая доступность, возможность диагностики у постели больного).
4. Пероральная форма LOLA (Гепа-Мерц) в разных вариантах курсового лечения (в течение 4-х недель и по 10 дней каждого месяца в течение 3-х месяцев) эффективно снижает уровень аммиака в крови.
5. У 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии.
6. Раннее выявление гипераммониемии, контроль уровня аммиака в крови в динамике и его коррекция повторными курсами лечения LOLA (Гепа-Мерц) представляет интерес для дальнейшего изучения возможности предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени у больных с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии.

### *Литература*

1. Mondzac A., Ehrlich G.E., Seegmiller J.E. An enzymatic determination of Ammonia in biological fluids // J Lab Clin Med. 1965. Vol. 66(3). P.526–531.
2. Е.А. Агеева, С.А. Алексеенко. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2017. №16. С.6–8. [E.A. Ageeva, S.A. Alekseenko Primenenie peroral'noj formy L-ornitin-L-aspartata (LOLA) pri giperammoniemii u pacientov s hronicheskimi zabolevanijami pecheni na docirroticheskoj stadii // Jeffektivnaja farmakoterapija. Gastrojenterologija. 2017. №16. S.6–8 (in Russian)].
3. Schiff's diseases of the liver. 12th edition. By E.R Schiff, W.C. Maddrey, K.R. Reddy (ed's.). Wiley Blackwell, 2018. 1226 p.
4. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the European association for the study of the liver // Hepatology. 2014. Vol. 60(2). P.715–734.
5. Laish I., Ari Z.B. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy // Liver Int. 2011. Vol. 31(9). P.1259–1270.

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

5–7 ОКТЯБРЯ 2018 ГОДА

110 Международная Осенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

5.10.18 пятница — Боль в животе. Дифференциальный диагноз и выбор лечения

6.10.18 суббота — Заболевания толстой и тонкой кишки. Успехи диагностики и терапии

7.10.18 воскресенье — Актуальная гастроэнтерология

РФ, Москва, пл. Европы д.2, гостиница Рэдиссон Славянская, конференц-зал

GASTROHEP.RU

НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ГЕПАТОЛОГИИ РГА

# Когда нужно назначить эффективный пробиотик

**В каждом из нас:**

- 5–10% энергии из пищи получается за счет бактерий
- Несколько тысяч видов бактерий (большинство некультивируемые)
- Бактериальных клеток в 10 раз больше, чем собственных человеческих клеток
- Бактериальных генов в 100 раз больше, чем генов человека
- Общий вес бактерий может достигать 3–4 кг

## НОРМА

### Микрофлора кишечника

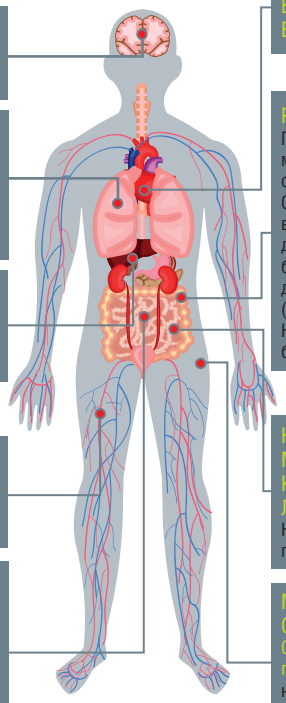
Мукозная флора взаимодействует со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, образуя микробно-тканевой комплекс – микроколонии бактерий и их метаболиты, эпителиальные клетки, муцин бокаловидных клеток, фибробласты, иммунные клетки Пейровых бляшек, фагоциты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки.

Просветная флора находится в просвете желудочно-кишечного тракта, не взаимодействует со слизистой оболочкой. Субстратом для ее жизнедеятельности являются неперевариваемые пищевые волокна, на которых она и фиксируется.

**Человеческий микробиом желудочно-кишечного тракта**

| | |
|---|---|
| **Желудок и 12-перстная кишка:** | • содержат очень небольшое количество микроорганизмов: менее $10^3$ клеток на 1 г содержимого;<br>• в основном лактобактерии и стрептококки;<br>• кислота, желчь и панкреатическая жидкость подавляют большинство попадающих в организм микробов;<br>• фазовая пропульсивная перистальтика мешает стабильной колонизации просвета (это также верно для тонкого кишечника) |
| **Тощая и подвздошная кишки:** | • количество прогрессивно возрастает от $10^4$ в тощей кишке до $10^7$ клеток на 1 г содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки |
| **Толстый кишечник:** | • сильно заселен анаэробами: до $10^{12}$ клеток на 1 г содержимого просвета;<br>• имеются свободноживущие бактерии; бактерии, жизнь которых связана с химусом; бактерии, живущие в слизи |

## ПАТОЛОГИЯ



**АУТИЗМ, ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА**

**АСТМА/АТОПИЯ**
Врожденные нарушения иммунного ответа, нарушения Т-иммунитета, снижение бифидобактерий, повышение клостридий

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ**
Изменение внутрипеченочной циркуляции желчи

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ**
Метаболический синдром – нарушение липидного обмена

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА**
Гигиена (режим стула), TLR-иммунные реакции, снижение разнообразия микрофлоры, СИБР

**ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

**РАК КИШЕЧНИКА**
Проблемы питания (красное мясо, животные жиры), снижение КЦЖК/бутирата. Снижение абсорбции витаминов, повышение 7α дегидроксилирующих бактерий: холевая кислота – дезоксихолевая кислота (карциногены), снижение $H_2S$ метаболизирующих бактерий

**НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ/ЛЕКАРСТВ**
Например: метаболизм парацетамола и др.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ/ОЖИРЕНИЕ**
Снижение Bacteroides, повышение Actinobacteria, нарушение метаболизма липидов, TLR опосредованные реакции

Рис. 1. Нарушения микрофлоры приводят к многочисленным заболеваниям [1]

## ЛЕЧЕНИЕ

### Пробиотики

Использование пробиотиков осуществлялось на протяжении всей истории человечества. Термин «пробиотик» (от лат. ***pro bio*** – «для жизни») был предложен D.M. Lilly и R.H. Stilwell в 1965 г. как альтернатива термину «антибиотики», означающему «против жизни». L. Richard и R. Parker в 1977 г. использовали термин «пробиотик» для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре [2].

**Микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны [3]:**

- быть непатогенными и нетоксичными
- выживать в кишечнике
- состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам)
- не угнетать нормальную микрофлору кишечника
- сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения

Согласно отечественному ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения», пробиотические микроорганизмы – живые непатогенные, нетоксигенные микроорганизмы, поступающие в кишечник человека с пищей, благотворно воздействующие на организм человека и нормализующие состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта (микроорганизмы родов ***Bifidobacterium***, ***Lactobacillus***, ***Propionibacterium***, а также используемые в ассоциациях с ними бактерии рода ***Lactococcus***, вида ***Streptococcus thermophilus***) [4].

Основные пробиотики – микроорганизмы: продуценты молочной кислоты (бифидобактерий и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, бифидобактерии – облигатными анаэробами.

Основные штаммы пробиотиков:

***Lactobacillus* – *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatum*, *L. delbrueckii*** подтип ***bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. Johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*** (LGG), ***L. salivarius***.

***Bifidobacterium* – *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. adolescentis***.

Другие микроорганизмы – ***Escherichia coli Nissle*, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus thermophilus**, *S. salivarius*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*, *Bacillus subtilis**, *Bacillus cereus**, *Propionibacterium acnes*, *Lactococcus spp. cremonis*, *L. lactis spp. lactis*, *Clostridium butiricum***.

* Пробиотическая активность микроорганизма точно не установлена [5].

**Механизмы действия пробиотиков сложны и различаются по видам [6–9]**

- Поддерживают нормальный уровень короткоцепочечных жирных кислот
- Повышают иммунный ответ кишечника
- Блокируют адгезию патогенных бактерий к кишечному эпителию и продуцируют ингибирующие агенты
- Улучшают абсорбцию электролитов в кишечнике
- Подавляют рост патогенных бактерий путем прямого антагонизма с грамотрицательными бактериями
- Модулируют функции иммунной системы, подавляют кишечные провоспалительные цитокины
- Уменьшают проницаемость кишечника

Рис. 2. Технология MURE® производства Максилак®

## Пробиотики при различных заболеваниях

Нынешние взгляды на клиническое применение различных пробиотиков или пребиотиков в гастроэнтерологии обобщены в руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) (табл. 1) [10].

**Таблица 1.** Рекомендации по назначению пре- и пробиотиков при различных заболеваниях, основанные на уровнях доказательности

| Заболевание | Уровень доказательности | |
|---|---|---|
| | *у взрослых* | *у детей* |
| Профилактика колоректального рака | 2–3 | |
| Лечение и профилактика диареи | | |
| Лечение острой диареи | 2–3 | 1–3 |
| Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи | 1 | 1 |
| Профилактика диареи, вызванной *Clostridium difficile* | 2–3 | 1–2 |
| Профилактика внутрибольничной диареи | | 1–2 |
| Профилактика и лечение диареи путешественников | 2 | 2 |
| Профилактика радиационной диареи | 2–3 | |
| Острый гастроэнтерит | | 1–3 |
| Эрадикация *Helicobacter pylori* | 2 | 2 |
| Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии | 1–2 | |
| Неалкогольная жировая болезнь печени | 2–3 | |
| Неалкогольный стеатогепатит | 2–3 | |
| Дислипидемия | 2–3 | |
| Профилактика и лечение атопических заболеваний у детей | | 1–3 |
| Воспалительные заболевания кишечника | 2–3 | 2 |
| Паучит | 2 | |
| Синдром раздраженного кишечника | 2–3 | 3 |
| Кишечные колики | | 1 |
| Нарушение всасываемости лактозы | 1 | 1 |
| Некротический энтероколит | 3 | |
| Профилактика системных инфекций | 3 | 2 |
| Функциональный запор | 3 | |
| Дивертикулярная болезнь | 2–3 | |
| Послеоперационный сепсис | 1 | |
| Повреждения тонкой кишки, вызванные НПВП | 3 | |
| Инфекции у детей, посещающих детские сады | | 1–2 |
| Функциональные гастроэнтерологические расстройства, связанные с абдоминальной болью | | 1–3 |

**Примечание.** Уровни доказательности Оксфордского центра медицины, основанные на доказательствах для эффективности лечения относительно вопроса, помогло ли это лечение [11]. Различаются по типу исследования:

1 – системный обзор рандомизированных исследований или исследований «n-of-1»;
2 – рандомизированное исследование или обсервационное исследование с выраженным эффектом;
3 – нерандомизированное контролируемое когортное исследование / динамическое наблюдение;
4 – серии случаев, исследования «случай-контроль» или исторически контролируемые исследования;
5 – обоснование механизма действия.

## Максилак®

Основные необходимые пробиотические штаммы содержит Максилак® (производство Genexo Sp. z.o.o., Польша) – синбиотик, в состав которого входят 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 млрд колониеобразующих единиц (КОЕ). Общая численность бактерий нормальной микрофлоры в 1 пакетике Максилак® Бэби составляет $1\times10^9$ КОЕ (табл. 2).

**Таблица 2.** Состав капсулы и саше различных форм Максилака

| Максилак® (капсула) >$4{,}5\times10^9$ КОЕ | |
|---|---|
| *Lactobacillus helveticus* | $9{,}00\times10^8$ КОЕ |
| *Lactococcus lactis* | $9{,}00\times10^8$ КОЕ |
| *Bifidobacterium longum* | $6{,}75\times10^8$ КОЕ |
| *Bifidobacterium breve* | $4{,}50\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus rhamnosus* | $4{,}50\times10^8$ КОЕ |
| *Streptococcus thermophilus* | $4{,}50\times10^8$ КОЕ |
| *Bifidobacterium bifidum* | $2{,}25\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus plantarum* | $2{,}25\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus casei* | $2{,}25\times10^8$ КОЕ |
| Пребиотический компонент: олигофруктоза | 63 мг |

| Максилак® Бэби (саше) >$1\times10^9$ КОЕ | |
|---|---|
| *Lactobacillus acidophilus* LA-14 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus casei* CBT (1) | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus plantarum* Lp-115 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus rhamnosus* GG | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Lactobacillus salivarius* Ls-33 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Bifidobacterium lactis* BI-04 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Bifidobacterium bifidum* BF-2 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| *Bifidobacterium longum* BG-7 | $1{,}1\times10^8$ КОЕ |
| | 1,43 г |

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation) (рис. 2) бактерии, присутствующие в синбиотике Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры, т. к. концентрация колоний микроорганизмов возрастает на пути от желудка к толстой кишке, достигая там своего максимума. Таким образом, лакто- и бифидобактерии попадают к очагу заболевания, где и начинают проявлять свое действие. ▲

***Авторы:*** *д.м.н. Е.Ю. Плотникова, к.м.н. Ю.В. Захарова (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово)*

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

Реклама

# Сравнительная эффективность лечения различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника в реальной практике

**К.м.н. С.С. Вялов**

ФГАОУ ВО РУДН, Москва
ООО «Джи Эм Эс», Москва
ООО «Юнайтед Медгруп», Москва

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** *изучение сравнительной эффективности применения STW 5 и тримебутина у пациентов с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК).*

**Материал и методы:** *в исследование были включены 616 пациентов с установленным диагнозом СРК. Все больные были разделены на подгруппы в зависимости от преобладания в клинической картине диареи, запоров или их чередования, а также выбранной тактики лечения. К группе с преобладанием диареи (СРК-Д) были отнесены 195 человек, с преобладанием запоров (СРК-З) — 158 пациентов, с чередованием диареи и запоров (СРК-М) — 263 человека. Пациенты этих трех групп были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от используемого в лечении препарата: STW 5 (n=462) или тримебутина (n=154). Группы не имели значимых отличий по демографическим и клиническим характеристикам. Длительность лечения составляла 4 нед. Первичными конечными точками были доли пациентов, отмечающих значительное облегчение симптомов по ВАШ за 4 нед.*

**Результаты исследования:** *после 4 нед. терапии доля пациентов, испытывающих абдоминальные боли, была достоверно ниже в подгруппе применявших STW 5, чем в подгруппе применявших тримебутин (11,2% против 34,7% в группе СРК-Д, 9,0% против 39,2% в группе СРК-З, 21,2% против 41,4% в группе СРК-М соответственно, p<0,05). Интенсивность боли после 4 нед. терапии также была достоверно ниже у пациентов, получавших STW 5. Она уменьшилась с 87,6 до 15,3 балла в подгруппе STW 5 (95% ДИ 13,2–18,1) и до 31,1 балла в подгруппе тримебутина (95% ДИ 27,4–35,6). Метеоризм и вздутие живота к 4-й нед. лечения практически не беспокоили пациентов в подгруппе STW 5 или имели минимальную интенсивность, равную 12,8 балла (95% ДИ 10,6–15,3) против 28,4 (95% ДИ 22,6–33,2) в подгруппе тримебутина. Доля пациентов, полностью ответивших на терапию или испытывавших значительное улучшение, была больше в подгруппе STW 5 (p<0,05).*

**Заключение:** *терапия с применением STW 5 показала более высокую эффективность по сравнению с терапией тримебутином в отношении основных клинических симптомов у пациентов с различными вариантами СРК.*

**Ключевые слова:** *синдром раздраженного кишечника, СРК, STW 5, тримебутин.*

**Для цитирования:** *Вялов С.С. Сравнительная эффективность лечения различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника в реальной практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 26–32.*

**ABSTRACT**

**Comparative efficacy of treatment of various clinical variants of irritable bowel syndrome in real practice**

**S.S. Vyalov**

*RUDN University, Moscow*
*GMS, Moscow*
*United Medgrup, Moscow*

**Aim:** *to study the comparative efficacy of STW 5 and trimebutine in patients with various clinical variants of irritable bowel syndrome (IBS).*

**Patients and Methods:** *616 patients with established IBS diagnosis were included in the study. All patients were divided into subgroups, depending on the prevalence of diarrhea, constipation or their alternation in the clinical picture, as well as the chosen treatment tactics. The group with the prevalence of diarrhea (IBS-D) included 195 persons, the group with the prevalence of constipation (IBS-C) — 158 patients, 263 patients were enrolled in the group with alternation of diarrhea and constipation (IBS-M). Patients of these three groups were further divided into subgroups depending on the drug used in the treatment: STW 5 (n = 462) or trimebutine (n = 154). The groups did not differ significantly in their demographic and clinical characteristics. The duration of treatment was 4 weeks. The primary endpoints were the proportions of patients who reported significant relief of symptoms by VAS for 4 weeks.*

**Results:** *after 4 weeks the proportion of patients with abdominal pain was significantly lower in the STW 5 subgroup than in the trimebutine subgroup (11.2% vs. 34.7% in the IBS-D group, 9.0% vs. 39.2% in the IBS-3 group, 21.2% versus 41.4% in the group of IBS-M, respectively, p <0.05). The intensity of pain after 4 weeks of therapy was also significantly lower in patients receiving STW 5. It decreased from 87.6 to 15.3 in the STW 5 subgroup (95% CI 13.2–18.1) and to 31.1 in the*

*trimebutine subgroup (95% CI 27.4–35.6). Flatulence and bloating by the 4th week of treatment were not reported by the patients in the STW 5 subgroup or had a minimum intensity of 12.8 points (95% CI 10.6–15.3) vs 28.4 (95% CI 22.6–33.2) in the trimebutine subgroup. The proportion of patients, who fully respond to the therapy or have significant improvements, was greater in the STW 5 subgroup (p <0.05).*

**Conclusion:** *STW 5 therapy showed higher efficacy compared with trimebutine in terms of the major clinical symptoms in patients with different IBS variants.*

**Key words:** *irritable bowel syndrome, IBS, STW 5, trimebutine.*

**For citation:** *Vyalov S.S. Comparative efficacy of treatment of various clinical variants of irritable bowel syndrome in real practice // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 26–32.*

## Введение

Нарушения моторики кишечника и висцеральная гиперчувствительность играют большую роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) [1, 2].

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, распространенность СРК в зависимости от региона мира варьируется от 10 до 25% [3]. В одном из последних метаанализов, опубликованных в 2012 г., в который вошло 80 клинических исследований (с общим числом пациентов 260 960), было показано, что распространенность СРК в мире составляет 11,2% (95% ДИ 9,8–12,8) [4].

Среди препаратов выбора для лечения СРК следует отметить тримебутин, который является селективным желудочно-кишечным спазмолитиком с выраженной анестезирующей и прокинетической активностью [5–7]. Однако результаты метаанализа 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1778), посвященных изучению эффективности различных препаратов для лечения абдоминальной боли у больных с СРК, показали, что эффективность тримебутина при лечении СРК не превосходит плацебо (сохранение симптомов наблюдалось у 40% пациентов, получавших лечение, против 39% в группе плацебо) [8].

Многообещающим для клиницистов является принцип многоцелевой терапии СРК, предполагающий применение одного препарата, одновременно влияющего на разные патогенетические звенья, вместо нескольких препаратов, воздействующих на отдельные элементы патогенеза или симптоматику. К таким препаратам может быть отнесен STW 5, оказывающий действие на моторику кишки и уменьшающий висцеральную гиперчувствительность.

Препарат STW 5 является уникальной фиксированной комбинацией растительных экстрактов, усиливающих действие друг друга и регулирующих активность гладких мышечных клеток ЖКТ [9, 10]. Он обладает доказанным противовоспалительным, ветрогонным и антибактериальным действием, способствует снижению висцеральной гиперсенситивности путем ослабления чувствительности к механическим и химическим стимулам в верхних отделах ЖКТ [11, 12].

**Цель исследования**: сравнительная оценка эффективности STW 5 и тримебутина в лечении различных типов СРК.

## Материал и методы

Для реализации поставленной цели было проведено сравнительное ретроспективное многоцентровое исследование по материалам научной базы клиник и кафедры. Были проанализированы полные медицинские досье 5 тыс. пациентов гастроэнтерологического профиля, отражающие структуру амбулаторного приема в общетерапевтической практике.

Из общей группы пациентов были сформированы статистически однородные группы с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [13].

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 50 лет, установленный в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра диагноз СРК, применение в качестве терапии STW 5 или тримебутина вне зависимости от производителя, длительность терапии не менее 4-х нед.

Критериями невключения в исследование были: наличие сопутствующего острого или хронического заболевания органов пищеварительной системы, необходимость приема базисной или курсовой терапии основного заболевания, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания в анамнезе, беременность или кормление грудью, оперативное вмешательство на брюшной полости в анамнезе, а также другие заболевания, имевшиеся в период терапии СРК.

В исследование были включены 616 пациентов с диагнозом СРК. Все они были разделены на группы и подгруппы в зависимости от преобладания в клинической картине диареи, запоров или их чередования, а также выбранной тактики лечения (рис. 1).

К группе с преобладанием диареи (СРК-Д) были отнесены 195 человек, с преобладанием запоров (СРК-З) — 158 пациентов, с чередованием диареи и запоров (СРК-М) — 263 человека. Пациенты этих трех групп были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от используемого в лечении препарата: STW 5 (n=462), тримебутин (n=154).

Отобранные в исследование пациенты разных групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным (табл. 1).

**Рис. 1.** Дизайн исследования

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

| Характеристика | Группа STW 5 (n=462) | Группа тримебутина (n=154) | P |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 36,8 (4,3) | 35,6 (3,9) | 0,41 |
| Пол, % муж. | 49,8 | 49,3 | 0,92 |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$ | 22,8 (1,6) | 22,5 (2,1) | 0,38 |
| Абдоминальная боль, % | 100 | 100 | 0,88 |
| Абдоминальная боль по ВАШ | 87,6 (3,4) | 88,4 (3,2) | 0,76 |
| Продолжительность СРК без лечения, мес. | 14,5 (0,9) | 12,8 (2,6) | 0,57 |
| Кальпротектин, мкг/мл | 36,2 (8,9) | 38,4 (10,6) | 0,64 |

Длительность лечения составляла 4 нед. Иберогаст (STW 5) назначался в дозе 20 капель 3 р./сут на 4 нед., тримебутин назначался в дозировке 100 мг 3 р./сут на 4 нед. Препараты назначались в соответствии с зарегистрированными показаниями и установленным диагнозом.

Оценка интенсивности болевого синдрома, метеоризма и вздутия живота проводилась по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Конечными точками были доли пациентов, отмечающих значительное облегчение симптомов по ВАШ за 4 нед. Все параметры оценивались на первом визите, втором визите через 2 нед. и на третьем визите через 4 нед. после начала терапии. Доля пациентов представлена простыми процентами. Сравнительная оценка клинической эффективности лечения включала сопоставление жалоб, симптоматики на фоне терапии и определение достоверности различий. Кроме того, через 4 нед. лечения определялась доля пациентов, полностью или в большей степени ответивших на терапию, а также требовавших дополнительной терапии.

У всех пациентов анализировалась клиническая картина, показатели крови и кала, а также данные ультразвуковых и эндоскопических исследований, контролировались новые отклонения лабораторных показателей или ухудшение состояния, выявленные любым методом.

Была выдвинута гипотеза о том, что клинически значимые ожидаемые средние различия по сравнению с исходным уровнем между подгруппами STW 5 и тримебутина на 2-й нед. и в конце лечения могут составлять 20% и 50% соответственно. Предполагая, что $\alpha = 0{,}05$ и сила исследования равна 0,91, расчетный минимальный размер выборки для каждой из ветвей исследования, согласно методу коррекции Йейтса, составил 32 пациента. Для большей достоверности и силы исследования объем выборок по группам был расширен.

Анализ и статистическую обработку данных всех протоколов проводили с помощью компьютерных программ Excel и SPSS Statistics. Качественные переменные представлялись как фактические значения и проценты, количественные переменные — как фактические значения, среднее, стандартное отклонение, ошибка средней, медиана, первый и третий квартили, максимум и минимум.

Описательная статистика была представлена для каждой из групп исследования и для всех пациентов в целом в зависимости от характера качественных и количественных переменных. Демографические характеристики всех групп пациентов до лечения сравнивались, используя t-критерий Стьюдента, Хи-квадрат тест, U-критерий Манна — Уитни в соответствии с характером переменных. Индексы симптомов для каждой группы, сравнение и градацию данных до и после терапии рассчитывали с использованием теста Вилкоксона. Различия с исходным уровнем рассчитывались и сравнивались для каждой из групп, а также между группами с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных параметров) и точного теста Фишера (для качественных параметров или наблюдений, не подходящих под параметрический анализ). Все статистические тесты проводили в обе стороны с 5% уровнем значимости.

## Результаты и обсуждение

Исходно все пациенты с СРК имели болевой синдром. При анализе суммарных показателей боли в динамике (рис. 2) во всех группах наблюдалось уменьшение болевых ощущений. Так, через 2 нед. после начала терапии с использованием STW 5 количество пациентов с болями уменьшилось до 47,8% (n=220), а в подгруппе лечения тримебутином — до 70,7% (n=109). После 4-х нед. терапии доля пациентов с абдоминальными болями была достоверно меньше в подгруппе получавших STW 5 (13,8%, n=64), чем в подгруппе получавших тримебутин (38,4%, n=59). Данное соотношение прослежено у больных разных групп (рис. 3): 11,2% против 34,7% в группе СРК-Д, 9,0% против 39,2% в группе СРК-З, 21,2% против 41,4% в группе СРК-М соответственно, p<0,05.

Все пациенты с СРК испытывали боли, однако на фоне терапии интенсивность болей снижалась. В начале наблюдения средняя интенсивность боли по ВАШ составила 87,6 балла в подгруппе STW 5 и 88,4 балла в подгруппе тримебутина. Через 2 нед. после начала терапии интенсивность болей уменьшилась в обеих подгруппах. В подгруппе STW 5 показатель снизился до 53,6 (95% ДИ 51,1–58,4), а в подгруппе тримебутина — до 63,5 (95% ДИ 62,3–66,2), различия между подгруппами достоверны (p<0,05). Через 4 нед. лечения интенсивность болей уменьшилась в обеих подгруппах: до 15,3 в подгруппе STW 5 (95% ДИ 13,2–18,1) и до 31,1 в подгруппе тримебутина (95% ДИ 27,4–35,6) (рис. 4). Данное соотношение

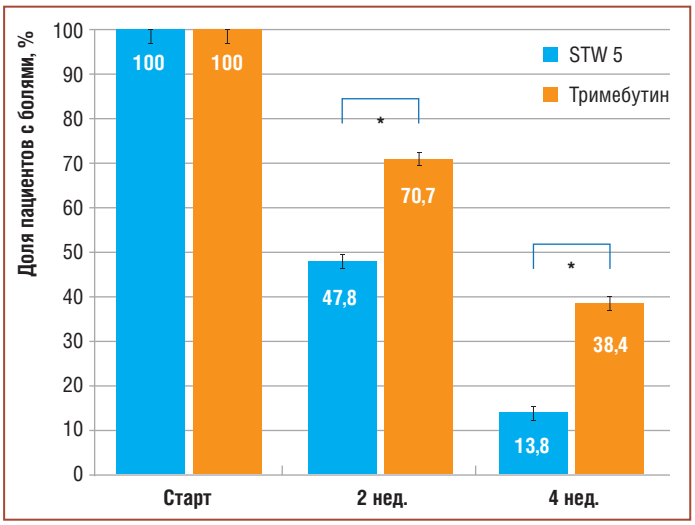



**Рис. 2.** Доля больных СРК с абдоминальными болями (*p<0,05)

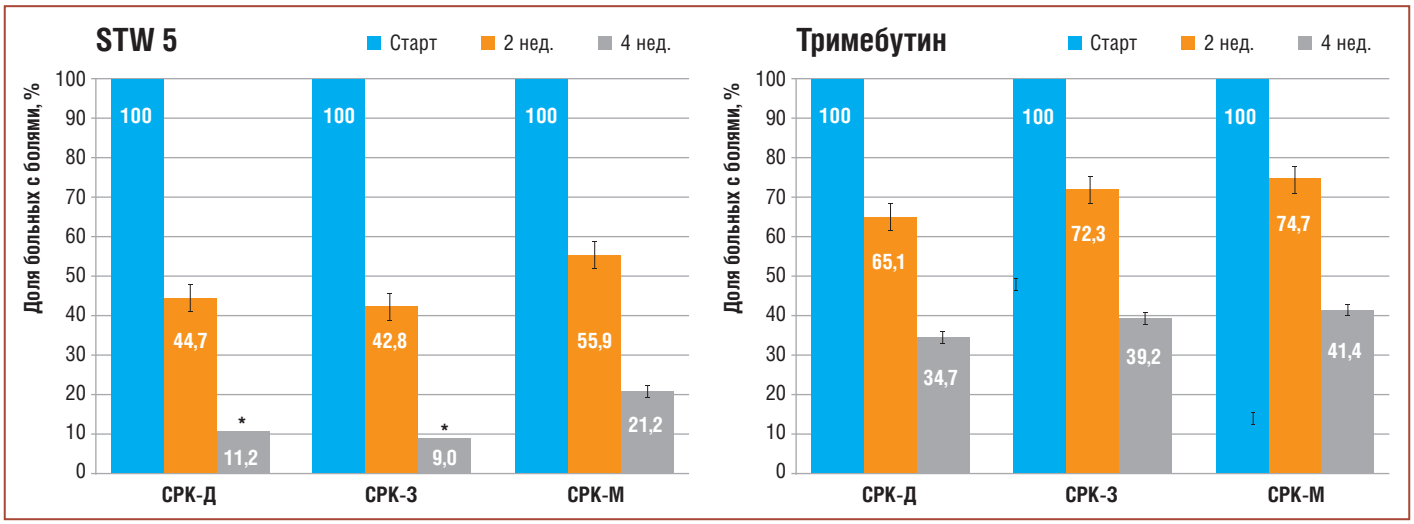



**Рис. 3.** Доля больных СРК с абдоминальными болями по группам (*p<0,05)

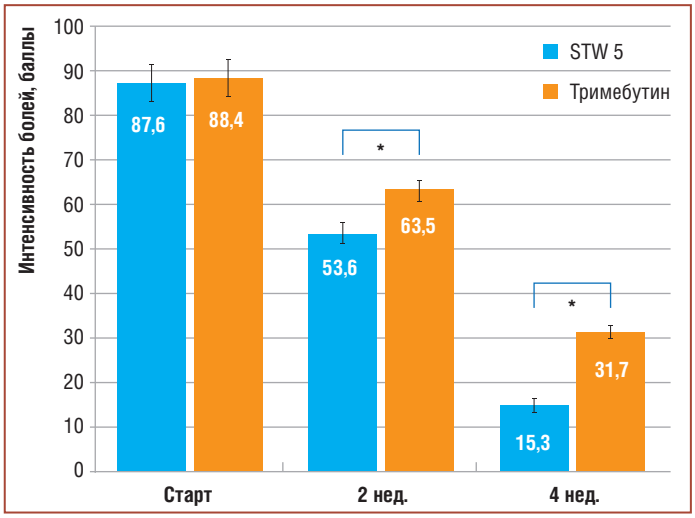



**Рис. 4.** Динамика интенсивности абдоминальной боли у пациентов с СРК (*p<0,05)

прослежено у больных разных групп (рис. 5): 14,4% против 32,5% в группе СРК-Д, 9,1% против 27,3% в группе СРК-З, 2,4% против 35,3% в группе СРК-М соответственно, p<0,05.

Этиопатогенез СРК до сих пор продолжает активно изучаться, однако известно, что ведущую роль в его развитии играет нарушение моторики ЖКТ и работы энтеральной нервной системы. Механизм действия тримебутина обусловлен стимуляцией периферических опиоидных рецепторов (μ-, k-, δ-), оказывающих тонизирующее и расслабляющее действие на гладкие мышцы в различных отделах ЖКТ. Благодаря его действию на опиоидные рецепторы также уменьшается висцеральная гиперчувствительность. За счет воздействия тримебутина на натриевые каналы обеспечивается местный анестезирующий и спазмолитический эффект [5].

Препарат STW 5 направленно действует на опиоидные, серотониновые и мускариновые рецепторы, нормализуя моторику и висцеральную чувствительность [14]. В дополнение к этому, STW 5 подавляет воспаление и тормозит процессы свободнорадикального окисления, что также может вносить определенный вклад в купирование болевого синдрома. В совокупности это обеспечивает преимущество мультитаргетной терапии, направленной на основной симптом СРК — абдоминальную боль.

Динамика метеоризма и вздутия живота как наиболее часто нарушающих качество жизни и самочувствие пациентов [1, 15] на фоне терапии оказалась достаточно существенной. Исходный уровень показателя был

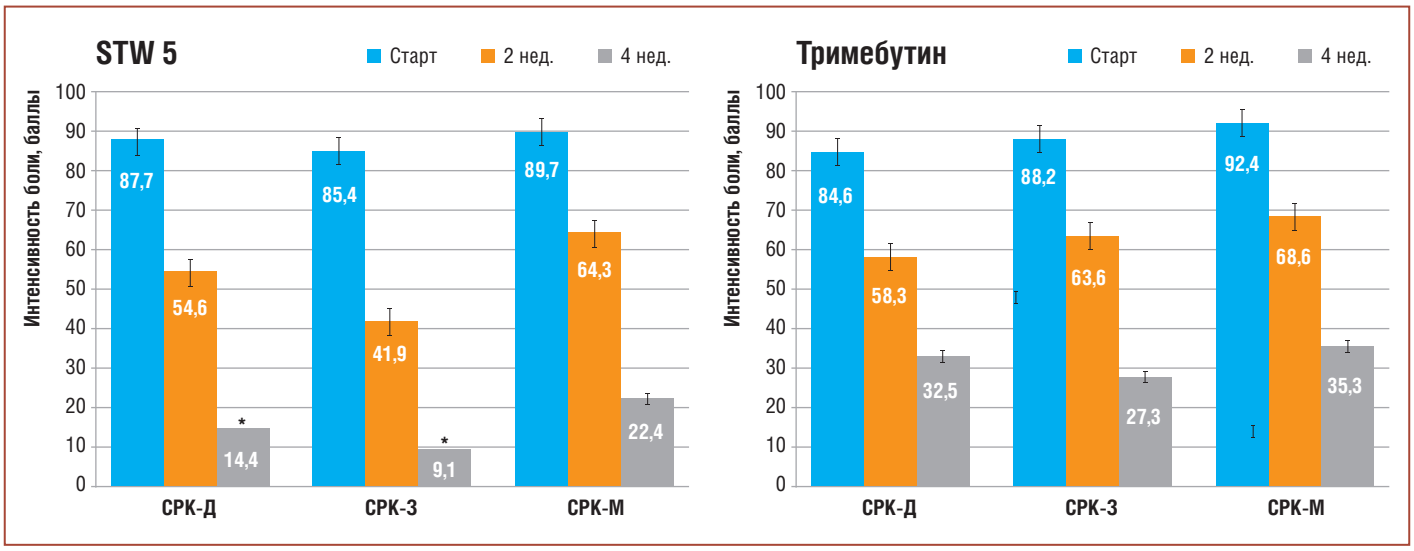



**Рис. 5.** Динамика интенсивности абдоминальной боли у пациентов с СРК по группам (*p<0,05)

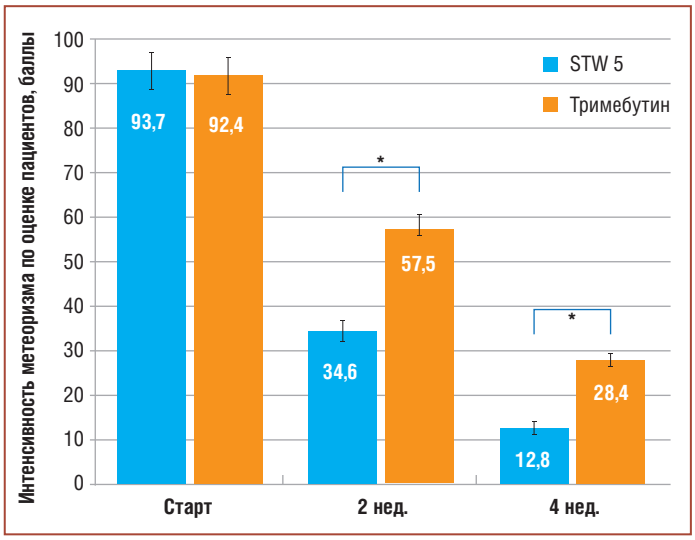



**Рис. 6.** Динамика интенсивности метеоризма и вздутия живота у пациентов с СРК (*p<0,05)

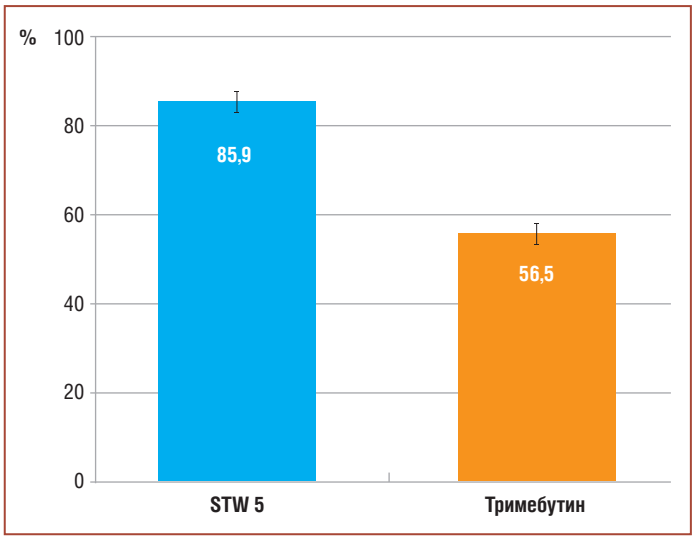



**Рис. 7.** Достаточный эффект лечения, по оценке пациентов, при использовании STW 5 и тримебутина (p<0,05)

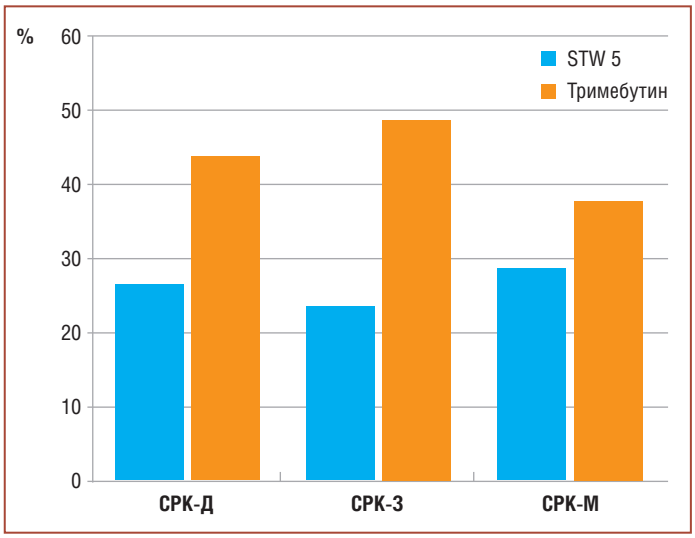



**Рис. 8.** Необходимость дополнительной терапии после 4-х нед. лечения

оценен на 93,7 балла по 100-балльной шкале в подгруппе STW 5 и на 92,4 балла в подгруппе тримебутина. Более выраженная динамика на 2-й нед. наблюдалась в подгруппе STW 5 со снижением до 34,6 (95% ДИ 31,3–35,9) против 57,5 (95% ДИ 54,3–59,1) в подгруппе тримебутина. К 4-й нед. лечения метеоризм и вздутие практически не беспокоили пациентов в подгруппе STW 5 или имели минимальную интенсивность, равную 12,8 балла (95% ДИ 10,6–15,3) против 28,4 (95% ДИ 22,6–33,2) в подгруппе тримебутина (рис. 6). У пациентов с СРК-З отмечалось значительное уменьшение вздутия живота и газообразования в подгруппе STW 5. Данное наблюдение полностью соответствует известному механизму действия изучаемых препаратов. STW 5 обладает доказанным ветрогонным действием за счет входящих в него компонентов (экстракты тмина, мяты, мелиссы) [16]. В исследованиях, проведенных *in vitro* и *in vivo* за последние годы, было установлено положительное влияние STW 5 на микробиом кишечника [17]. В свою очередь, появляется все больше сведений о роли нарушений микрофлоры в патогенезе симптомов СРК и метеоризма в частности. Одновременное действие STW 5 на несколько механизмов развития метеоризма клинически проявляется значимым снижением вздутия живота. Эффект тримебутина в отношении метеоризма, напротив, является опосредованным и связан прежде всего с нормализацией кишечного транзита, а не с прямым ветрогонным действием. Это находит отражение в достоверной разнице между клиническими результатами применения двух препаратов.

Нормализация моторики и висцеральной чувствительности приводила к восстановлению частоты, консистенции и формы стула. Общая тенденция к улучшению консистенции и формы стула отмечалась в обеих подгруппах. Восстановление скорости кишечного транзита на фоне коррекций нарушений моторики происходила с большей динамикой в подгруппе STW 5, что, вероятно, связано с выраженным противовоспалительным действием препарата [16, 17].

Доля пациентов, полностью ответивших на терапию или испытывающих значительное улучшение, была больше в подгруппе STW 5. Терапия STW 5 показала большую эффективность по сравнению с терапией тримебутином в отношении симптомов, в т. ч. частоты и консистенции стула, у пациентов с различными вариантами СРК. Тактика лечения с использованием STW 5 в течение 4 нед. у пациентов с СРК достоверно улучшает болевой синдром, облегчает проявления метеоризма и вздутия живота. При этом сами пациенты оценивали эффект монотерапии STW 5 и эффект монотерапии тримебутином как достаточный в 85,9% и 56,5% случаев соответственно (рис. 7).

Оценка уровня интенсивности симптомов пациентами не всегда совпадала с оценкой врачей, поэтому в ряде случаев возникала необходимость в назначении дополнительной терапии. В качестве дополнительной терапии использовались препараты различных групп в зависимости от преобладающей симптоматики и клинической картины. Обычно применяли энтеросорбенты, спазмолитики, антибактериальные и противодиарейные препараты, пробиотики и пребиотики, а также антидепрессанты в небольшой части случаев. В среднем 35,5% пациентов, принимавших STW 5, и 43,5% пациентов, принимавших тримебутин, требовался дополнительный препарат для продолжения лечения (рис. 8). Наиболее достовер-

# Иберогаст®

BAYER

## Уникальный[1] растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью[2] (класс 1А)[3] для многоцелевой терапии функциональной диспепсии и СРК[4]

- **Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой**
- **Уменьшает основные симптомы СРК и функциональной диспепсии (боль, нарушения стула, жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения, тошнота)[4]**
- **Снижает висцеральную гиперчувствительность[5]**
- **Способен к действию с первых минут[6]**

Реклама

L.RU.MKT.CC.04.2017.1733

1. Уникальность комбинации 9 лекарственных экстрактов подтверждается патентом Евразийского патентного ведомства № 019477 от 30.04.2014, дата подачи заявки 25.06.2009.
2. При исследовании 315 пациентов с функциональной диспепсией на 56 день наблюдалось достоверное улучшение симптомов со стороны ЖКТ (в том числе эпигастральной и спастической боли в животе) при приеме Иберогаста (на 6,9 ± 4,8 балла) по сравнению с группой плацебо (на 5,9 ± 4,3 балла, p < 0,05). von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann KJ., Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmacon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007 Jun;102(6):1268-75.
3. Functional Gastrointestinal Diseases – Effective Treatment Using Multi-Target Therapy // GI-TELEX 02.2011.
4. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)—a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders Wien Med Wochenschr. 2013 Feb;163(3-4):65-72.
5. Liu CY, Müller MH, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, Grundy D, Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 759 – 64.
6. По данным исследований 272 пациентов самое раннее значимое улучшение симптомов определялось через 5 минут, а клинически значимое улучшение симптомов происходило в среднем через 15-30 минут. Vinson BR., Holtmann G. Onset of Action and Efficiency of STW 5 in the Clinical Setting in Patients With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2013. - V.144, Issue 5, S.1, S682.

**Иберогаст®**. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, взрослым и детям старше 12 лет 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. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 12 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга – из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. **Особые указания:** В случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 7 дней необходима консультация врача. Детям старше 12 лет при наличии боли в животе необходимо пройти консультацию у врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе, управление транспортными средствами, работа с движущими механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ЛП-000094, **инструкция по применению** от 26.12.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Держатель регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мериан Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

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.

ные различия в необходимости назначения дополнительного препарата для лечения были получены в группе пациентов с СРК-З. По мнению врачей, около 20% пациентов в группе STW 5, сообщавших о значительном улучшении или полном купировании симптомов, которые могли бы завершить терапию по самочувствию, все же требовали продолжения терапии. Следует внимательно проанализировать необходимость продолжения лечения, поскольку реальная потребность в длительной терапии в ряде случаев могла быть избыточной. В подгруппе тримебутина мнение врачей и пациентов совпадало: 43,5% пациентов как по мнению врачей, так и по самочувствию пациентов требовали продолжения терапии. Согласно данным ретроспективного анализа, случаев нежелательных реакций не было зафиксировано ни в одной группе пациентов. Это еще раз подтверждает благоприятный профиль безопасности тримебутина и STW 5, ранее установленный в исследованиях.

И тримебутин, и STW 5 относятся к давно известным и хорошо изученным препаратам. Вместе с тем вопрос о подборе оптимальной терапии при СРК остается открытым, а врач зачастую затрудняется в выборе адекватного метода лечения. Все это диктует необходимость проведения сравнительных исследований у таких пациентов. Наше исследование, проведенное на большой выборке пациентов, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики, полностью отвечает этим задачам. Полученные результаты подтверждают эффективность многоцелевой терапии при СРК даже в относительно небольшие промежутки времени. Деление пациентов на подгруппы в зависимости от преобладающего типа симптомов не только позволило дифференцированно описать особенности терапии применительно к каждому пациенту, но и еще раз подчеркнуло значимость многоцелевой терапии вне зависимости от формы заболевания. Широкая выборка пациентов позволила подтвердить статистическую значимость результатов. Однако в дизайне исследования есть и некоторые слабые стороны. Прежде всего это ретроспективный, нерандомизированный, неслепой характер исследования, ограниченный срок наблюдения пациентов. Для более объективной оценки клинической эффективности различных видов лечения необходимо проведение проспективного плацебо-контролируемого исследования, лишенного недостатков ретроспективного анализа.

## Выводы

1. Несмотря на обилие лекарственных препаратов, действующих на отдельные звенья патогенеза СРК, представляется очевидной высокая клиническая эффективность мультитаргетной терапии, оказывающей действие на несколько основных звеньев патогенеза СРК.
2. Терапия с применением STW 5 показала более высокую эффективность по сравнению с терапией тримебутином в отношении основных клинических симптомов у пациентов с различными вариантами СРК.
3. Использование STW 5 у больных СРК в течение 4 нед. достоверно сокращает как продолжительность, так и интенсивность абдоминальной боли, а также значительно уменьшает метеоризм и улучшает функцию кишечника.

## Рекомендации

По результатам исследования препаратом выбора для лечения СРК в любом из клинических вариантов является препарат STW 5 (Иберогаст), показавший положительный опыт клинического применения. Для большинства пациентов с установленным СРК допустимо назначение STW 5 (Иберогаста) в качестве стартовой монотерапии в течение 4–8 нед.

### *Литература*

1. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1393–1407.
2. Вялов С.С. Особенности диагностики и лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта // Справочник поликлинического врача. 2012. № 8. С. 54–59 [Vjalov S.S. Osobennosti diagnostiki i lechenija funkcional'nyh narushenij zheludochno-kishechnogo trakta // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012. № 8. S. 54–59 (in Russian)].
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // Clin Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 71–80.
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 10. P. 712–721.
5. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // J International Med Research. 1997. Vol. 25. P. 225–246.
6. Toussaint J., Cremer M., Pintens H. Étude en simple aveugle de la trimébutine et de la mebeverine dans le colon irritable et al dyspepsia // Acta Ther. 1981. Vol. 7. P. 261–268.
7. Corazza G.R., Vaira D., Milletti S., Vanzini S., Gasbarrini G. Controlled clinical evaluation of pinaverium bromide and trimebutine in functional disorders of colon // Acta Therapeutica. 1983. Vol. 9. P. 383–389.
8. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // BMJ. 2008. Vol. Nov 13. P. 337.
9. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders // Wien Med. Wochenschr. 2013. Vol. 163 (3–4). P. 65–72.
10. Ammon H.P., Kelber O., Okpanyi S.N. Spasmolytic and tonic effect of STW5 (Iberogast) in intestinal smooth muscle // Phytomedicine. 2006. Vol. 13. P. 67–74.
11. Madisch A., Holtmann G., Plein K. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial // Aliment Pharmacol Ther. 2004. Vol. 19 (3). P. 271–279.
12. Вялов С.С. Возможности комплексного лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. № 6. 2012. С. 24–28 [Vjalov S.S. Vozmozhnosti kompleksnogo lechenija zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta // Jeffektivnaja farmakoterapija v gastrojenterologii. № 6. 2012. S. 24–28 (in Russian)].
13. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1257–61.
14. Simmen U., Kelber O., Okpanyi S. N., Jaeggi R., Bueter B., Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors // Phytomedicine. 2006. Vol. 13(5). P. 51–55.
15. Rahimi R., Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review // World J Gastroenterol. 2012. Vol. 18 (7). P. 589–600.
16. Vinson B. Development of Iberogast®: clinical evidence for multicomponent herbal mixtures. In: Cooper R, Kronenberg F, editors. Botanical medicine: from bench to bedside // New Rochelle: Mary Ann Lieber. 2009. P. 167–189.
17. Abdel-Aziz H., Kelber O., Lorkowski G., Storr M. Evaluating the Multitarget Effects of Combinations through Multistep Clustering of Pharmacological Data: the Example of the Commercial Preparation Iberogast // Planta Med. 2017. Okt. Vol. 83 (14–15). P. 1130–1140.

# Сравнительная характеристика эффективности препаратов эссенциальных фосфолипидов и урсодезоксихолевой кислоты в терапии хронических заболеваний печени

**Профессор И.В. Зверков, профессор О.Н. Минушкин**

ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**РЕЗЮМЕ**

*По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируют от 500 тыс. до 1 млн новых случаев этих заболеваний.*

*Хотя препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, известны давно, они по-прежнему мало изучены, а их применение вызывает споры. Одна из причин тому — разнообразие механизмов действия гепатопротекторов. Они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, препятствуют развитию фиброза (а некоторые из них обладают антифибротическим действием), влияют на процессы метаболизма в печени. Гепатопротектор Эслидин с гиполипидемическим и выраженным детоксицирующим действием — представитель группы комбинированных гепатопротекторов, состоящих из эссенциальных фосфолипидов и метионина, которые за счет эффекта синергии обеспечивают не только восстановление клеток печени, но и предупреждают их разрушение. Разный механизм действия у препаратов урсодезоксихолевой кислоты и Эслидина позволяет принимать их пациентами с заболеваниями печени одновременно, взаимодополняя их действие. Вышесказанное является важным для клинической и практической медицины. В данном обзоре приводится классификация печеночных гепатопротекторов, подробно описываются их эффекты.*

**Ключевые слова:** *эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, гепатопротекторы, хронические заболевания печени, Эслидин.*

**Для цитирования:** *Зверков И.В., Минушкин О.Н. Сравнительная характеристика эффективности препаратов эссенциальных фосфолипидов и урсодезоксихолевой кислоты в терапии хронических заболеваний печени // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 33–36.*

**ABSTRACT**

**Comparative analysis of essential phospholipids and ursodeoxycholic acid preparations efficacy in the treatment of chronic liver diseases**

**I.V. Zverkov, O.N. Minushkin**

*Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow*

*According to the World Health Organization, there are more than 2 billion people suffering from liver diseases worldwide. Only in the CIS countries from 500 000 to 1 000 000 new cases occur annually.*

*Although hepatoprotectors have been known for a long time, they are still underexplored, and their use is disputable. One of the reasons for this is the variety of mechanisms of action of hepatoprotectors. They have an anti-inflammatory and immunomodulating effect, prevent the development of fibrosis (and some of them have an antifibrotic effect), affect the metabolic processes in the liver. Eslidine has a hypolipidemic and pronounced detoxifying action; it is a combined hepatoprotector, consisting of essential phospholipids and methionine, that helps not only to restore the liver cells, but also to prevent their destruction due to the synergy effect of its components. Different mechanisms of action of ursodeoxycholic acid preparations and Eslidine allow to administer them concurrently to complement each other in patients with liver diseases. It is important for clinical and practical medicine. The review provides a classification of hepatoprotectors and describes their effects in details.*

**Key words:** *essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, hepatoprotectors, chronic liver diseases, Eslidine.*

**For citation:** *Zverkov I.V., Minushkin O.N. Comparative analysis of essential phospholipids and ursodeoxycholic acid preparations efficacy in the treatment of chronic liver diseases // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 33–36.*

## Введение

По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируют от 500 тыс. до 1 млн новых случаев этих заболеваний.

Хотя препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, известны давно, они по-прежнему мало изучены, а их применение вызывает споры. Одна из причин тому — разнообразие механизмов действия гепатопротекторов. Они обладают противовоспалительным и иммуномодулирую-

щим действием, препятствуют развитию фиброза (а некоторые из них имеют антифибротический эффект), влияют на процессы метаболизма в печени [1–7].

## Классификация и механизм действия печеночных протекторов

В настоящее время в современной классификации лекарственных средств гепатопротекторы объединены под кодом AOSBA (препараты для лечения заболеваний печени). Гепатопротекторы — это группа препаратов, которые защищают печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов, препятствуя повреждению клеточных мембран гепатоцитов и стимулируя регенераторные процессы. Как результат, эти препараты способствуют восстановлению структуры и функции гепатоцитов и печени в целом [3, 5, 6, 8]. В настоящее время в клинической практике широко используются следующие группы гепатопротекторов:

- эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК);
- препараты расторопши пятнистой;
- препараты артишока;
- препараты α-липоевой кислоты;
- препараты метадоксина;
- препараты S-аденозил-L-метионина;
- препараты глицирризиновой кислоты;
- новые препараты на основе гидролизата плаценты человека, препараты группы полипренолов и др.;
- комбинированные препараты: ЭФЛ + метионин, ЭФЛ + глицирризин, силибинин + экстракт пижмы, ЭФЛ + экстракт расторопши, УДХК + витамин Е.

Представленные гепатопротекторы давно занимают ведущее место в лечении хронических заболеваний печени. На сегодняшний день на эти препараты приходится 9,2% от общего количества назначаемых при патологии печени лекарственных средств. Чтобы помочь практикующему врачу в выборе гепатопротектора, О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский и А.А. Букшук [5] предложили отечественную классификацию печеночных протекторов, основанную на преобладании того или иного клинического синдрома. При этом отдельные препараты попали одновременно в разные классификационные группы, однако с точки зрения клинической практики это не является ограничением данной классификации:

1. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени (эссенциальные фосфолипиды).
2. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза:
   - препараты УДХК;
   - препараты, содержащие S-аденозилметионин.
3. Препараты с преимущественно детоксикационным действием:
   - применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации (метадоксин, препараты группы полипренолов);
   - применяющиеся при других формах токсического поражения печени, в т. ч. при лекарственном поражении (УДХК);
   - содержащие флавоноиды расторопши;
   - содержащие флавоноиды других растений;
   - содержащие метионин.
4. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:
   - препараты УДХК;
   - препараты, содержащие флавоноиды расторопши;
   - препараты группы полипренолов.
5. Препараты с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С):
   - препараты, содержащие флавоноиды расторопши;
   - препараты, способствующие переходу вируса в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона.
6. Препараты, стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунный ответ.
7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на центральную и периферическую нервную систему.

Более подробно остановимся на характеристике препаратов, содержащих ЭФЛ и УДХК, с оценкой их эффективности в лечении некоторых хронических заболеваний печени.

### Препараты, содержащие ЭФЛ

Известно, что клеточные мембраны на 2/3 состоят из фосфолипидов, а мембраны митохондрий — на 92%. Это объясняет цитопротекторный эффект ЭФЛ и их роль в поддержании нормальной текучести и восстановления целостности мембран. Кроме того, ЭФЛ оказывают антиоксидантное действие, защищают митохондрии и микросомальные ферменты от повреждения, замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы, тормозят трансформацию клеток Ито в коллагенпродуцирующие клетки (антифибротический эффект), уменьшают активность цитохрома P4502E1, способствуя обратному развитию жировой дистрофии печени [5].

Как известно, в печени происходит интенсивный распад фосфолипидов, а также их синтез. Помимо глицерина и жирных кислот, которые входят в состав нейтральных жиров, для синтеза фосфолипидов необходимы неорганические фосфаты и азотистые соединения, в частности холин, для синтеза фосфатидилхолина. Неорганические фосфаты в печени имеются в достаточном количестве. При недостаточном образовании или недостаточном поступлении в печень холина синтез фосфолипидов из компонентов нейтрального жира становится либо невозможным, либо резко снижается и нейтральный жир откладывается в печени. Иными словами, для синтеза фосфоглицеридов необходим либо холин, либо соединения, которые могут являться донорами метильных групп и участвовать в образовании холина (например, метионин). Такие соединения получили название липотропных веществ [9, 10].

Группа ЭФЛ включает также комбинированные препараты, где эссенциальные фосфолипиды представлены в сочетании с разными веществами. Так, гепатопротектор Эслидин с гиполипидемическим и выраженным детоксицирующим действием представляет группу комбинированных гепатопротекторов, состоящих из ЭФЛ и метионина, которые за счет эффекта синергии обеспечивают не только восстановление клеток печени, но и предупреждают их разрушение [10].

# Эслидин®

**гепатопротектор**
**с уникальным составом[1]**

Специально разработан для защиты печени и восстановления обменных процессов у пациентов с фоновой патологией сосудов или ее риском.

***Эссенциальные фосфолипиды***
***300 мг***
**+**
***Метионин***
*(незаменимая аминокислота)*
***100 мг***

## Эслидин® — комплексное действие:

- восстанавливает структуру и функции печени
- усиливает дезинтоксицирующую функцию печени
- снижает уровень холестерина в 2,5 раза активнее, чем препараты эссенциальных фосфолипидов без метионина[2]
- уменьшает отложение нейтрального жира в печени

## *Без рецепта!*

*[1]Инструкция по медицинскому применению препарата "Эслидин" по состоянию на ноябрь 2016 года*

*[2]Вялов С.С. "Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени". "Кардиосоматика", том2, №3, 2011*

STADA

www.stada.ru

АО "НИЖФАРМ", 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Салганская, 7
Тел: +7 831 278 88 08, факс: +7 831 430 72 13
e-mail: med@nizhpharm.ru, www.nizhpharm.ru

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

РУ-ЛСР-001048/08-26.02.2008
Дата оформления РУ-08.09.2009
Дата выпуска рекламы – сентябрь, 2018 г.

Кроме того, наличие метионина в препарате связано с детоксицирующим действием, т. к. метионин является активным участником II фазы обезвреживания ксенобиотиков в печени (S-аденозилметионин — активная форма метионина) [10–13].

Опыт применения препарата Эслидин показал, что 3-месячный его прием при лечении хронических заболеваний печени с дислипидемией улучшает самочувствие пациентов, нормализует биохимию и липидограмму крови (снижаются до нормальных показателей уровни АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, повышается уровень ЛПВП), предотвращает прогрессирование болезни. Поэтому при отсутствии факторов риска снижения уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, повышения уровня ЛПВП при сердечно-сосудистой патологии у больных с холестерин-ассоциированной патологией билиарного тракта, протекающей на фоне умеренной гиперхолестеринемии, лечение препаратом Эслидин позволяет добиться липидокорригирующего эффекта без применения статинов [10, 11]. Лечение препаратом Эслидин хорошо переносится пациентами, в ходе исследования нежелательных явлений не выявлено, что делает безопасным его применение в амбулаторной практике.

## Препараты УДХК

УДХК — это гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота. На ее долю приходится не больше 5% от общего количества желчных кислот. УДХК синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает возможность образования токсичных для клеток печени мицелл [5, 14].

В печени происходит конъюгация УДХК с глицерином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, после чего продукт конъюгации попадает в желчь. В тонкой кишке конъюгаты УДХК пассивно всасываются (в дистальном отделе происходит активное всасывание), с током крови попадают в печень и вступают в новый цикл, а невсосавшиеся конъюгаты попадают в толстую кишку, где метаболизируются бактериями и выводятся с калом. Установлено, что при использовании УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки снижается содержание токсичных желчных кислот и УДХК становится основным компонентом желчи [5, 15].

УДХК оказывает цитопротекторный, антифибротический, антиоксидантный, иммуномодулирующий, холеретический, литолитический, слабый гипохолестеринемический и антиапоптотический эффекты.

Все представленные препараты УДХК назначаются внутрь: одна капсула содержит 250 мг УДХК (за исключением одного препарата, который выпускается в таблетках в дозах 150 мг и 300 мг). С учетом механизма действия этой группы препаратов среди показаний для назначения УДХК — растворение холестериновых желчных камней и осадка в желчном пузыре, хронический рефлюкс-эзофагит и хронический рефлюкс-гастрит билиарный (или щелочной), неассоциированный с *Helicobacter pylori*, хроническая билиарная недостаточность; холестатические заболевания печени различного генеза, в т. ч. первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз (муковисцидоз) [5, 16].

## Заключение

Среди хронических заболеваний печени наиболее часто в западных странах и России встречается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), однако хронический неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с риском прогрессии в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак встречаются реже и составляют 2–19% [10, 11].

Препараты ЭФЛ как цитопротекторные и антиоксидантные назначают для лечения стадий НАЖБП (НАСГ, цирроз печени), а также для обратного развития жировой дистрофии печени. При наличии у больных НАЖБП дислипидемии предпочтительнее назначать комбинированный гепатопротектор Эслидин (ЭФЛ и метионин), обладающий выраженным липидокорригирующим эффектом.

Препараты УДХК также следует назначать больным НАЖБП в целях цитопротекторного и антиоксидантного действия, а при наличии синдрома холестаза — еще и холеретического действия [5].

Разный механизм действия препаратов УДХК и препарата Эслидин позволяет принимать их одновременно как дополняющие друг друга [5, 11]. Вышесказанное является важным для клинической и практической медицины.

### *Литература*

1. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей / под ред. Ивашкина В.Т, Буеверова А.О. М: Литтерра. 2009. 296 с. [Racional'naja farmakoterapija v gepatologii: rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej / pod red. Ivashkina V.T, Bueverova A.O. M: Litterra. 2009. 296 s. (in Russian)].
2. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М. и др. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина // Фарматека. 2012. №2. С.24–31 [Gubergric N.B., Fomenko P.G., Lukashevich G.M. i dr. Farmakoterapevticheskie jeffekty i klinicheskie vozmozhnosti jetalonnogo preparata silimarina // Farmateka. 2012. №2. S.24–31 (in Russian)].
3. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2017. №15. С.112–117 [Mahov V.M., Ugrjumova L.N., Balahonov A.A., Mamieva Z.A. Ursodezoksiholevaja kislota: vzgljad terapevta // Medicinskij sovet. 2017. №15. S.112–117 (in Russian)].
4. Минушкин О.Н., Леонтьев С.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. Возможность клинико-лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники // Терапевтический архив. 2007. №1. С.19–23 [Minushkin O.N, Leont'ev S.N., Maslovskij L.V., Zverkov I.V. Vozmozhnost' kliniko-laboratornoj ocenki fibroza pecheni v uslovijah polikliniki // Terapevticheskij arhiv. 2007. №1. S.19–23 (in Russian)].
5. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы: выбор препарата, продолжительность лечения, оценка эффективности. Монография. М.: 2014. 53 с. [Minushkin O.N. Gepatoprotektory: vybor preparata, prodolzhitel'nost' lechenija, ocenka jeffektivnosti. Monografija. M: 2014. 53 s. (in Russian)].
6. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Островская А.И. Гепатопротекторы растительного происхождения в терапии лекарственного гепатита // Медицинский совет. 2016. №14. С.48–52 [Minushkin O.N., Zverkov I.V., Ostrovskaja A.I. Gepatoprotektory rastitel'nogo proishozhdenija v terapii lekarstvennogo gepatita // Medicinskij sovet. 2016. №14. S.48–52 (in Russian)].
7. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени // Медицинский совет. 2016. №14. С.52–58 [Minushkin O.N. Gepatoprotektory v lechenii nekotoryh zabolevanij pecheni // Medicinskij sovet. 2016. №14. S.52–58 (in Russian)].
8. Минушкин О.Н. Печень — важный орган. Как сохранить ее здоровой? // Медицинский совет. 2017. №15. С.36–39 [Minushkin O.N. Pechen' — vazhnyj organ. Kak sohranit' ee zdorovoj? // Medicinskij sovet. 2017. №15. S.36–39 (in Russian)].
9. Зверков И.В. Хронические диффузные заболевания печени в стадии фиброза: диагностика, лечебные подходы: матер. науч.-практ. конф. «Болезни органов пищеварения». 2017. С.73–81 [Zverkov I.V. Hronicheskie diffuznye zabolevanija pecheni v stadii fibroza: diagnostika, lechebnye podhody: materi. nauch.-prakt. konf. «Bolezni organov pishhevarenija». 2017. S.73–81 (in Russian)].
10. Коковина Ю.В., Вишневская О.Н. Применение комбинированных гепатопротекторов у пациентов с диффузными изменениями печени и с измененным липидным спектром // РМЖ. Гастроэнтерология. 2015. №1. С.1–4 [Kokovina Ju.V., Vishnevskaja O.N. Primenenie kombinirovannyh gepatoprotektorov u pacientov s diffuznymi izmenenijami pecheni i s izmenennym lipidnym spektrom // RMZh. Gastrojenterologija. 2015. №1. S.1–4 (in Russian)].
11. Вялов С.С. Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // Кардиосоматика. 2011. №3. С. 67–73 [Vjalov S.S. Izmenenie immunnyh markerov i lipidnogo spektra pri hronicheskoj patologii pecheni // Kardiosomatika. 2011. №3. S. 67–73 (in Russian)].

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

# Безопасность использования домперидона в клинической практике

**Профессор В.Б. Гриневич, профессор Е.И. Сас**

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

**РЕЗЮМЕ**

*Домперидон в течение длительного периода используется для лечения симптомов гастропареза, тошноты и рвоты. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность данного препарата, количество пациентов, получающих домперидон, в мире стало уменьшаться из-за публикаций о его выраженном кардиальном риске. Анализ причин ограничения использования препарата позволил установить факт применения домперидона в высоких дозах (80–120 мг), превосходящих рекомендуемую дозировку, в течение длительного периода у пациентов без учета риска развития аритмий. В ряде случаев домперидон использовался лактирующими женщинами для улучшения вырабатывания грудного молока, что привело к появлению негативных эффектов у детей, поскольку не проводилось обследование детей и препарат применялся в высоких дозах (иногда в парентеральной форме). В то же время накопился значительный опыт безопасного использования домперидона как у взрослых, так и у детей при соблюдении инструкции по применению препарата. Стандартное обследование пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, определение уровня калия, кальция и магния), исключение использования макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов, способствующих увеличению концентрации домперидона в крови, а также назначение рекомендуемых дозировок препарата позволяют не только избежать негативных эффектов, но и повысить эффективность проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** *домперидон, безопасность, кардиальный риск.*

**Для цитирования:** *Гриневич В.Б., Сас Е.И. Безопасность использования домперидона в клинической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 37–40.*

**ABSTRACT**

**Safety of domperidone use in clinical practice**

**V.B. Grinevich, E.I. Sas**

*S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg*

*Domperidone for a long period is used to treat symptoms of gastroparesis, nausea and vomiting. However, despite high clinical efficacy, a number of patients receiving domperidone in the world began to decline due to publications about an expressed cardiac risk. Analysis of the reasons for the restriction of the drug use made it possible to establish a fact of using domperidone in high doses (80–120 mg) exceeding a recommended dosage over a long period in patients without considering a risk of arrhythmias. In some cases, domperidone has been used by lactating women to improve breast milk production, which has led to negative effects in children, since no children were examined and the drug was used in high doses (sometimes a parenteral form). At the same time, significant experience has accumulated of safe domperidone use in both adults and children, when following instructions for the drug use. A standard examination for patients with cardiovascular diseases (ECG, determination of potassium, calcium and magnesium levels), an exclusion of macrolide antibiotic and antifungal agent use, that increases domperidone concentration in the blood, and a prescription of recommended dosages of the drug let us not only avoid negative effects, but also increase effectiveness of the therapy.*

**Key words:** *domperidone, safety, cardiac risk.*

**For citation:** *Grinevich V.B., Sas E.I. Safety of domperidone use in clinical practice // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 37–40.*

## Введение

Домперидон более 40 лет успешно использовался в 100 странах мира для лечения гастропареза, моторных нарушений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и в качестве противорвотного препарата. Домперидон является производным бензимидазола, который специфически блокирует ингибирующие эффекты допамина, одного из важных регуляторов моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Он не обладает холинергической активностью, соответственно его эффективность не ингибируется атропином и не оказывает никакого влияния на парасимпатическую нервную систему, что исключает появление характерных для препаратов, обладающих таким влиянием, побочных эффектов. Домперидон имеет ограниченную способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что увеличивает его профиль, позволяет действовать в качестве периферического антагониста [2]. Соответственно, в отличие от мето-

клопрамида, домперидон редко вызывает дистонические или экстрапирамидные симптомы у пациентов. В организме домперидон подвергается быстрому метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. CYP3A4 является основной формой цитохрома P-450, участвующего в N-деалкилировании домперидона, тогда как CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют только в ароматическом гидроксилировании домперидона. Экскреция домперидона осуществляется через мочевыводящие пути (31%) и кишечник (66%).

## Домперидон как альтернатива метоклопрамиду

Положительные результаты клинических исследований позволили рассматривать домперидон как хорошую и более безопасную альтернативу метоклопрамиду [3]. Так, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, выполненный University of Nottingham D.S. Pritchard et al., выявил у детей в возрасте от 2,5 мес. до 11 лет с ГЭРБ больший положительный клинический эффект домперидона, чем эффект плацебо (93% против 33%), а также метоклопрамида (75% против 43%) и плацебо (7%) в снижении выраженности тошноты и рвоты [4]. Впечатляющие результаты клинических исследований, подтвержденные годами практики, позволили рассматривать домперидон как альтернативу метоклопрамиду в лечении гастропареза, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД). Развивающаяся у данной категории пациентов периферическая нейропатия приводит к тяжелым осложнениям на уровне ЖКТ в виде тяжелого, резистентного к терапии гастропареза, требующего длительного лечения [5]. Закономерно это потребовало увеличения суточной лечебной дозы домперидона с 30 мг (по 10 мг 3 р./сут) до 80 мг (20 мг 4 р./сут). В исследованиях отмечают, что при сопоставимой клинической эффективности метоклопрамида и домперидона частота побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в группе домперидона практически в 2 раза ниже, чем в группе метоклопрамида [6]. Систематический обзор эффективности домперидона в лечении диабетического гастропареза, основанный на анализе 28 исследований (общее количество пациентов, включенных в исследования, — 1016), показал статистически значимое улучшение симптомов по сравнению с исходным уровнем: среднее улучшение составило 63,2% (±10,5%). В 4-х исследованиях, которые оценивали влияние домперидона на качество жизни пациентов с гастропарезами, было установлено улучшение, но только 1 исследование было статистически значимым. В 4 из 6 исследований, в которых изучалось влияние домперидона на продолжительность госпитализации, было показано статистически значимое сокращение ее, при этом частота приема препарата уменьшилась в среднем на 73% [7]. Клинический успех препарата, а также значительное превышение рекомендуемых дозировок (в 2–3 раза, а в некоторых случаях — в 4 раза (120 мг/сут)) требовали реальной оценки его безопасности для пациента.

## Безопасность домперидона

A. Ortiz et al. провели ретроспективный анализ пациентов с тошнотой (N) и рвотой (V), получавших домперидон с 2009 по 2013 г. в соответствии с протоколом исследования нового препарата Investigational New Drug (IND) [8]. Были рассмотрены демографические данные пациентов, показания к терапии, клинические исходы, сердечные симптомы и данные электрокардиограммы (ЭКГ). Дозы препарата варьировались от 40 до 120 мг/сут, при этом 90% пациентов получали от 80 до 120 мг вместо рекомендуемой дозы 40 мг (дозы при тошноте и рвоте пересматривались в сторону увеличения с 30 до 40 мг). Следует отметить, что у 73% пациентов, получавших терапию домперидоном, отмечалось уменьшение тошноты и рвоты. По данным ЭКГ было установлено, что средний QTc на исходном уровне составил 424 миллисекунды (мс) ± 28,4 (SD) по сравнению с 435 мс ± 27,2 (SD) при последующем наблюдении (незначительное увеличение). У 10 из этих пациентов пролонгировалось удлинение QTc в диапазоне от 453 до 509 мс без каких-либо нарушений ритма. Также не было выявлено связи между удлинением QTc и суточной дозой домперидона, индексом массы тела (ИМТ) или возрастом.

Потребовалось проведение дополнительных исследований для определения безопасности домперидона у данной категории больных с учетом скомпрометированной сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД, а также необходимости длительного приема препарата. Так, в исследовании R. Schey et al. 125 пациентов принимали домперидон для лечения рефрактерных симптомов гастропареза (возраст — 41±17 лет, 104 женщины, ИМТ — 24±8 кг/м$^2$) [9]. Во время лечения побочные эффекты отмечались у 44 пациентов (чаще всего головная боль, тахикардия/сердцебиение и диарея), из них 14 пациентов прекратили лечение. Побочные эффекты обычно наблюдались на ранней стадии лечения. Ни один из побочных эффектов не проявлялся клинически значимой сердечной аритмией. У 69 пациентов отмечалось значительное улучшение симптомов гастропареза по шкале CPGAS (7 — полностью устранение симптома; 0 — без изменений; -7 — намного хуже), а 45 пациентов отметили улучшение до показателя C4 по шкале CPGAS. Также проводилась оценка показателей ЭКГ на фоне приема препарата. По данным ЭКГ средний показатель QTc до лечения составлял 433,7±21,5 мс, через 2 мес. приема домперидона — 431,6±70,2 мс. У 2 женщин-пациенток было отмечено удлинение интервала QTc с 470 мс до лечения до 477 и 493 мс через 2 мес. У 3 мужчин-пациентов было отмечено удлинение интервала QTc от 450 мс до начала лечения до 452, 459 и 465 мс через 2 мес. Ни у одного пациента не была зафиксирована значимая аритмия. Отмечено, что клинический ответ хуже у пациентов с наличием ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м$^2$).

Возникает вопрос: почему сейчас стал активно рассматриваться вопрос о выраженных побочных эффектах препарата, которые принципиально изменили отношение к нему медицинского сообщества? С этой целью необходимо хронологически рассмотреть весь процесс поступления информации и ее оценки, а также правильно соотнести группы пациентов и дозировки, используемые для лечения. Food and Drug Administration (FDA) 7 июня 2004 г. обнародовало предупреждение о том, что распространение любых продуктов, содержащих домперидон, является незаконным. FDA предприняло это действие из-за беспокойства о потенциальных рисках для здоровья, связанных с использованием домперидона лактирующими женщинами для улучшения вырабатывания грудного молока. Хотя первоначальные сообщения о серьезных нежелательных явлениях (сердечная аритмия, остановка сердца и внезапная смерть) были связаны с внутривенным введением домперидона и его высокими концентрациями в крови, не исключалась воз-

можность, что одновременное использование умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации домперидона и, следовательно, к увеличению риска сердечных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти [10]. Логично: использование препарата «офф лейбл», в принципе, никогда не приветствуется. С другой стороны, попытка расширить показания для применения всегда должна быть взвешенной: проникновение препарата через молоко (а использовался он в высоких дозах внутривенно, затем перорально) всегда чревато неблагоприятным воздействием на младенца (особенно без учета состояния сердечно-сосудистой системы).

Если проанализировать только часть приведенных исследований, создается впечатление абсолютной безопасности препарата, чего, как мы понимаем, не может быть. Пациенты с СД и люди пожилого возраста уже имеют скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, а значит, перед назначением препарата должны быть обследованы на наличие или предрасположенность к развитию клинически значимых аритмий (ЭКГ, уровень калия, кальция и магния), тем более когда назначаемые дозы превышают рекомендуемые в 3–4 раза. Если врач назначает такие дозы, то он несет ответственность за развитие побочных эффектов.

Однако FDA признает, что некоторые пациенты с тяжелыми нарушениями моторики ЖКТ (ГЭРБ, гастропарез и хронический запор), которым сложно нивелировать симптоматику доступной терапией, могут получать терапию домперидоном. Это пациенты в возрасте 12 лет и старше, подписавшие информированное согласие, с оформленной лечащим врачом формой FDA № 3926 (онлайн).

Согласно медицинской литературе, стандартная доза домперидона составляет 10 мг 3 или 4 р./сут [11, 12]. Однако пациенты, получающие домперидон через одобренный FDA протокол IND, могут принимать дозы до 120 мг/сут. Тем не менее последние рекомендации требуют более взвешенного подхода к дозировкам препарата и исключения рисков развития неблагоприятных эффектов. Воздействие препарата на интервал QT носит опосредованный характер — через воздействие на калиевые каналы, что требует определения уровня калия, кальция и магния.

**Таблица 1.** Характеристики детей, включенных в исследование домперидона

| № п/п | Критерий | Средний показатель ± SD | Диапазон величин |
|---|---|---|---|
| 1 | Среднее значение возрастной категории, нед. | 28,8±2,4 | (24–33) |
| 2 | Вес при рождении, г | 1109±332 | (600–1760) |
| 3 | Возраст в начале терапии домперидоном, дней | 31,7±9,8 | (21–31) |
| 4 | Возраст в конце терапии домперидоном, дней | 32,5±2,5 | (29–35) |

Взвешенный подход к назначению препарата позволяет не только добиться хорошего результата, но и исключить риски развития побочных эффектов. Так, в исследовании A. Gunlemez et al. препарат назначался недоношенным детям для терапии тяжелого гастроэзофагального рефлюкса на фоне нарушения моторики желудка и кишечника [13]. Характеристики детей, включенных в исследование домперидона, приведены в таблице 1. Были исключены факторы, влияющие на удлинение интервала QT: электролитные нарушения, гипотиреоз, внутричерепные расстройства, аномалии печени и почек, использование макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов.

ЭКГ выполнялась до исследования, а также на 3, 7 и 14-й день после начала лечения. Препарат назначался в дозе 0,25 мг на 1 кг массы тела. Из 43 младенцев только у 2-х наблюдалось удлинение QT на 7-й день терапии без нарушения ритма и без отмены препарата.

## Мотилак®

В своей повседневной клинической практике многие терапевты и гастроэнтерологи используют производимый в России домперидон — Мотилак®, который прошел ряд серьезных клинических испытаний в ведущих клиниках страны: в УНЦ МЦ УД Президента РФ под руководством главного гастроэнтеролога УНЦ МЦ УД Президента РФ проф. О. Н. Минушкина, в Государственном институте усовершенствования врачей, Главном военном

veropharm

Универсальный прокинетик[1] по более выгодной цене[2]

Способствует устранению большинства симптомов нарушенного пищеварения[1]

Рекомендуемый компонент схем лечения ГЭРБ[3]

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Мотилак®.

**Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Мотилак® вы можете найти на сайте:**
https://products.veropharm.ru/upload/iblock/162/1627889c830ca6e9f627acdb648d07df.pdf

**Производится по стандартам GMP компанией «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров гастроэнтерологической категории**

**АО «ВЕРОФАРМ»**
107023, Россия, г. Москва
Барабанный пер., 3
Тел.: (495) 792-53-30
Факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru
**www.veropharm.ru**

**Ссылки:**
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мотилак®
2. По данным Medlux за май 2018 по сравнению с ценой на Мотилиум
3. Как прокинетик согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, 2017 год

РУ №: Р N001852/01. VERMOT180487 от 27.06.18

клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко («Оценка эффективности и безопасности монотерапии Мотилак® диспепсии при ГЭРБ») под руководством к.м.н. А. Ф. Логинова, в межрайонном гастроэнтерологическом центре № 1 Санкт-Петербурга под руководством заведующего центром Б. Д. Старостина и др. [14]. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность, количество пациентов, получающих домперидон, в мире стало уменьшаться из-за публикаций о его выраженном кардиальном риске [15]. Учитывая более благоприятный профиль побочных эффектов, многие клиницисты по-прежнему используют домперидон, а не метоклопрамид для лечения симптомов гастропареза, тошноты и рвоты.

## Заключение

При назначении домперидона следует проявлять особую осторожность в отношении пациентов с факторами риска сердечных аритмий (пожилой возраст, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы), исключить использование макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов, способствующих увеличению его концентрации в крови, и назначать рекомендуемые дозировки препарата. Соблюдение простейших правил позволит не только избежать негативных эффектов, но и повысить эффективность проводимой терапии.

### *Литература*

1. Reynolds J. C., Putnam P. E. Prokinetic agents // Gastroenterol. Clin. North. Am. 1992. Vol. 21. P. 567–596.
2. Barone J. A. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine2–Receptor Antagonist // Ann. Pharmacother. 1999. Vol. 33. P. 429–440.
3. Parkman H. P., Jacobs M. R., Mishra A. et al. Domperidone Treatment for Gastroparesis: Demographic and Pharmacogenetic Characterization of Clinical Efficacy and Side-Effects Digestive Diseases and Sciences // Dig. Dis. Sci. 2011. Vol. 56 (1). P. 115–124.
4. Pritchard D. S., Baber N., Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastrooesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old // Br. J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 59 (6). P. 725–729.
5. Abrahamsson H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus // J Intern Med. 1995. Vol. 23. P. 403–439.
6. Patterson D., Abell T., Rothstein R. et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94 (5). P. 1230–1234.
7. Sugumar A., Singh A., Pasricha P. J. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis // Review published. 2008. Vol. 6 (7). P. 726–733.

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

# Безопасность проведения трансоральной гастроскопии у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях анестезиологической защиты (обзор литературы)

**Р.Е. Лещенко[1], профессор Н.С. Давыдова[2]**

[1] ООО МО «Новая больница», Екатеринбург
[2] ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

**РЕЗЮМЕ**

*Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) — классическая трансоральная гастроскопия — сопровождается повышением уровня норадреналина, кортизола, глюкозы, С-реактивного белка в крови и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ишемия миокарда, индуцированная психическим стрессом, у пациентов с заболеванием коронарных артерий ассоциируется с двукратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Подобный стресс у пациента на фоне атеросклеротического поражения коронарных сосудов способен спровоцировать развитие острого инфаркта миокарда. Пациенты преклонного возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и сердечно-легочными заболеваниями подвергаются высокому риску развития нежелательных явлений, вплоть до летального исхода. Данной категории пациентов для безопасного проведения эндоскопического вмешательства требуется анестезиологическая защита. Возникает необходимость в поиске метода, направленного на подавление повышенной активности симпатической нервной системы и снижение уровня ЧСС. В статье рассматриваются такие методы профилактики осложнений ЭФГДС, как бета-адреноблокаторы, альтернативная трансназальная гастроскопия и внутривенные анестетики. Из всего разнообразия представленных седативных препаратов и анальгетиков пропофол считается наиболее безопасным для применения в эндоскопии. Также очень эффективна его комбинация с мидазоламом. Согласно современным руководствам, седация должна быть предложена каждому пациенту перед эндоскопическим исследованием.*

**Ключевые слова:** *эзофагогастродуоденоскопия, трансназальная гастроскопия, трансоральная гастроскопия, нежелательные явления, седация, пропофол, мидазолам.*

**Для цитирования:** *Лещенко Р.Е., Давыдова Н.С. Безопасность проведения трансоральной гастроскопии у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях анестезиологической защиты (обзор литературы) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 40–45.*

**ABSTRACT**
**Safety of transoral gastroscopy in patients with concomitant cardiovascular diseases under sedation (review)**
**R.E. Leshchenko[1], N.S. Davydova[2]**

*[1] LLC Medical Association «New hospital», Ekaterinburg*
*[2] Ural State Medical University, Ekaterinburg*

*Esophagogastroduodenoscopy (EFGDS) — a classical transoral gastroscopy — is accompanied by an increase in the level of norepinephrine, cortisol, glucose, C-reactive protein in the blood and heart rate. Myocardial ischemia induced by mental stress in patients with coronary artery disease is associated with a twofold increase in the risk of developing cardiovascular complications and total mortality. Such stress in the patient with atherosclerotic lesions of the coronary vessels, can provoke the development of acute myocardial infarction. Elderly patients with concomitant cardiovascular and cardiopulmonary diseases are at high risk of developing adverse events, up to a lethal outcome. For this category of patients anesthesia protection is required to provide safety of endoscopic intervention. There is a need to find a method aimed at suppressing the increased activity of the sympathetic nervous system and lowering the level of heart rate. The article considers such methods of preventing these complications, as beta-adrenoblockers, alternative transnasal gastroscopy and intravenous anesthetics. Among all presented sedatives and analgesics, Propofol is considered the safest drug for endoscopy. Its combination with midazolam is also very effective. According to modern guidelines, sedation should be offered to each patient before endoscopic examination.*
**Key words:** *esophagogastroduodenoscopy, transnasal gastroscopy, transoral gastroscopy, adverse events, sedation, propofol, midazolam.*
**For citation:** *Leshchenko R.E., Davydova N.S. Safety of transoral gastroscopy in patients with concomitant cardiovascular diseases under sedation (review) // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 40–45.*

## Введение

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) является «золотым стандартом» исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. ЭФГДС позволяет визуально оценить состояние слизистой верхних отделов ЖКТ и получить биопсийный материал для гистологического исследования [1].

Инвазивные методы исследования ЖКТ могут сопровождаться развитием нежелательных явлений (НЯ), литературные данные о причинах и частоте их развития разноречивы [2].

Авторы из Великобритании выявили неожиданно высокую частоту развития НЯ и высокий уровень смертности при проведении лечебной и диагностической ЭФГДС. Были зарегистрированы сердечно-легочные осложнения и НЯ, связанные с седацией [3, 4].

По другим опубликованным иностранным данным из нескольких исследовательских центров, частота развития НЯ составила 1 случай на 200–10 000 эндоскопических процедур; смертность — 0–1 случай на 2000 исследований [5–7].

Частота развития сердечно-легочных осложнений, согласно данным большого ретроспективного анализа, составила 1 случай на 170 эндоскопических процедур, смертность от сердечно-сосудистых НЯ — 1 случай на 10 000 исследований. Эти данные получены в результате анализа 140 000 эндоскопических исследований [8].

В настоящее время большинство ЭФГДС в США и Европе выполняются в условиях седации [9].

Были опубликованы результаты ретроспективного анализа, где клиницисты проанализировали 73 029 эндоскопических исследований верхних отделов ЖКТ. Частота остановки сердечной деятельности и смертности составила 6,07 и 4,28 случая на 10 000 пациентов соответственно [10].

В 1970–1990-е гг., согласно имеющимся литературным данным, частота развития сердечно-сосудистых НЯ регистрировалась в значительно большем количестве, чем в настоящее время. Тахикардия, брадикардия и признаки ишемии миокарда отмечены в диапазоне в 31–41% случаев [11–13].

Неоднородность опубликованных результатов объясняется различием методов сбора данных [14]. Некоторые авторы указывают только незначительные НЯ, такие как транзиторная гипоксемия, малые объемы кровопотери и т. д. [15], другие — акцентируют внимание на серьезных нежелательных явлениях (СНЯ), которые приводят к преждевременной остановке исследований и госпитализации [15].

## Сердечно-сосудистые и сердечно-легочные осложнения, связанные с проведением ЭФГДС

Мониторирование сердечного ритма во время проведения ЭФГДС позволило исследователям-клиницистам зарегистрировать у пациентов развитие тахикардии с ЧСС более 120 уд./мин, желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, а также косонисходящую депрессию сегмента S-T. Важно отметить, что большая часть вышеописанных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) была зафиксирована у пациентов с сопутствующей сердечно-легочной патологией [16–18].

K. Yazawa et al. оценили риски развития НЯ при проведении ЭФГДС у 53 пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями сердца. Увеличение работы миокарда сопровождалось депрессией сегмента S-T у пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий [19].

Согласно рекомендациям, сопутствующая сердечно-легочная патология, преклонный возраст и 3-й класс по ASA (Американская ассоциация анестезиологов) являются факторами риска развития сердечно-легочных осложнений при проведении ЭФГДС [14].

### Патогенез сердечно-сосудистых НЯ

Патогенез сердечно-сосудистых НЯ при проведении ЭФГДС остается неясным [20]. Ранее считалось, что возник-

новение гипоксии в результате проведения седации является основной причиной развития сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительная ингаляция кислородом не оказывала существенного влияния на ЭКГ-изменения во время проведения процедуры эндоскопического исследования. Было высказано предположение, что активация симпатической нервной системы (СНС) и тахикардия выступают в роли основных патогенетических факторов, влияющих на изменение гемодинамических показателей [13, 21–23].

M. Ristikankare et al. также показали, что тахикардия играет ведущую роль в патогенезе формирования сердечно-сосудистых осложнений во время выполнения эндоскопических исследований [24].

Человеческий организм, подверженный влиянию травмы, инициирует системный гормональный ответ для поддержания гомеостаза. ЭФГДС расценивается как травма. Механическая стимуляция верхних отделов ЖКТ эндоскопическим аппаратом сопровождается болью в горле, кашлем и гипоксией [25]. Возникновение временного эндокринного ответа, рассматривается как классическая стресс-реакция организма, сопоставимая с проведением хирургического вмешательства [26]. Повышение уровня эндокринных гормонов играет важную роль в развитии тахикардии [27].

Классический эндокринный ответ во время проведения ЭФГДС был описан в нескольких клинических проспективных исследованиях. Важно отметить, что повышение уровня норадреналина, кортизола, глюкозы крови, С-реактивного белка сопровождалось увеличением ЧСС [25, 26].

Заслуживает внимания исследование, в котором M. Ristikankare et al. оценили вегетативную регуляцию сердечной деятельности у 213 пациентов во время и после проведения гастроскопии. Исследователи-клиницисты отметили статистически достоверно значимое повышение ЧСС в группе пациентов без седации, в сравнении с исходными данными ($p<0,001$). Через 30 мин после процедуры исследования уровень ЧСС не вернулся к исходным значениям (рис. 1). В контрольной группе активность СНС была подтверждена данными вариабельности сердечного ритма, с помощью которых оценивают его вегетативную регуляцию.

Авторы констатировали, что гастроскопия без седации сопровождается активацией СНС. Повышенный уровень активности ЦНС может играть важную роль в этиологии формирования сердечно-сосудистых осложнений, связанных с эндоскопическим вмешательством. Также показано, что развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений у молодых и здоровых пациентов маловероятно [20].

W. Adachi et al. у семи здоровых добровольцев оценили уровень сердечного стресса во время проведения ЭФГДС без седации. На основании полученных результатов был сделан следующий вывод: сердечный стресс во время проведения эндоскопического исследования сопоставим с физической нагрузкой средней интенсивности. Высокий уровень индекса напряжения миокарда (ИНМ), равный 66%, подтверждает данный вывод. Пациенты, испытывающие подобный сердечный стресс, имели повышенный уровень ЧСС и адреналина в крови, что было статистически достоверно значимо ($p<0,05\%$) [28]. ИНМ — это неинвазивный метод оценки потребления кислорода миокардом и функции желудочков сердца в конкретный период времени [28–30].

ИНМ рассчитывается по формуле:

САД (среднее артериальное давление) × ЧСС / 1000 [31].

**Рис. 1.** Уровень ЧСС (уд. в минуту) в группе пациентов без седации во время проведения ЭФГДС

Составляющие ИНМ (ЧСС и САД) играют важную роль в доставке кислорода к миокарду и регуляции ишемической болезни сердца в условиях стресса [29]. Повышение уровня САД без изменения ЧСС способствует увеличению доставки кислорода к миокарду. В результате одновременного повышения уровня САД и ЧСС доставка кислорода к миокарду снижается [32]. Согласно W.B. White et al., ИНМ≤12 с ЧСС в пределах 60–120 уд./мин и САД 100–140 мм рт. ст. считается нормальным значением, без какого-либо риска развития сердечно-сосудистых осложнений [33].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) может развиться как во время, так и после ЭФГДС [4, 34]. В литературе описаны единичные случаи возникновения ОИМ, развитие которых связано с проведением эндоскопических вмешательств [35]. Это объясняется тем, что эмоциональный стресс вызывает вазоконстрикцию коронарных артерий и увеличение ЧСС [36]. На этом фоне возрастает потребность миокарда в кислороде. Кроме того, стресс может спровоцировать электрическую нестабильность и нарушение реполяризации миокарда, которые являются предикторами развития аритмии сердца и внезапной смерти [37].

В подтверждение вышеизложенного, согласно данным крупного метаанализа, ишемия миокарда, индуцированная психическим стрессом у пациентов с заболеванием коронарных артерий, ассоциируется с двукратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности (относительный риск 2,24, 95% доверительный интервал 1,59–3,15) [38].

Таким образом, можно сделать следующий вывод: миокард испытывает стресс, находясь под влиянием повышенной активности СНС во время проведения ЭФГДС. Подобный стресс на фоне атеросклеротического поражения коронарных сосудов способен спровоцировать развитие острого инфаркта миокарда. Возникает необходимость в поиске метода, направленного на подавление повышенной активности СНС и снижение уровня ЧСС.

## Методы профилактики и лечения сердечно-сосудистых НЯ

Тахикардия — важный патогенетический фактор развития ишемии миокарда, которая может возникнуть во время ЭФГДС [39].

Представленные методы профилактики и лечения сердечно-сосудистых НЯ в основном направлены на снижение уровня ЧСС во время проведения гастроскопии:

- Бета-адреноблокаторы. Согласно полученным данным в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, метопролол предотвращал развитие ишемии миокарда во время проведения эндоскопической холангиопанкреатографии. Средняя длительность эндоскопической холангиопанкреатографии составила от 31 до 37 мин. Вероятно, предотвращение ишемии связано со снижением ЧСС во время процедуры исследования. Это подтверждает ключевую роль тахикардии в развитии ишемии [40].
- Трансназальная гастроскопия (ТГС) может применяться в качестве альтернативы классической ЭФГДС (трансоральной гастроскопии). Как предполагалось ранее, трансназальная гастроскопия с использованием гастроскопа меньшего диаметра (4,0–6,0 мм) может предотвратить развитие НЯ и способствовать увеличению удовлетворенности пациента от проводимой процедуры [41–43]. Действительно, применение трансназального гастроскопа ассоциируется с хорошей переносимостью ЭФГДС и меньшим уровнем тревоги у пациента [43]. Более половины пациентов (54,4%) изъявили желание пройти трансназальную гастроскопию повторно в случае необходимости [42].

Интерес представляет рандомизированное проспективное клиническое исследование, где исследователи оценили уровень повышения ЧСС на фоне проведения трансоральной и трансназальной гастроскопии. В зависимости от метода проведения гастроскопии пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n=50) выполнялась трансоральная ЭФГДС (диаметр гастроскопа 9,0 мм), во 2-й группе (n=48) выполнялась ТГС (диаметр гастроскопа 6,0 мм). Частота успешного выполнения ТГС составила 77% по причине стеноза носовых ходов полости носа у части пациентов. Исследователи получили следующие результаты: исходно в обеих группах исследуемых уровень ЧСС не различался (p=0,6). Количество пациентов с развитием тахикардии (ЧСС≥100 уд./мин) также было больше в группе ЭФГДС (n=31; 65%), чем в группе ТГС (n=23; 52%), но отличия были статистически достоверно незначимые. Максимальный средний уровень ЧСС в 1-й и 2-й группах составил 107 и 101 уд./мин (M±σ) (p=0,05) соответственно. В результате ТГС не исключает развития тахикардии во время проведения процедуры исследования и не предотвращает увеличения работы миокарда [41].

- Внутривенные анестетики. Как известно, общая анестезия способна оказывать влияние на активность СНС [44]. Данный факт побудил исследователей-клиницистов рассмотреть седацию в качестве защиты от стресса [45].

Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ASGE) и Японское анестезиологическое общество (JSA) рекомендуют применять бензодиазепины, наркотические анальгетики и седативные препараты для седации в эндоскопии [46, 47]. В представленных рекомендациях фигурирует нейролептик — галоперидол. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендует применять галоперидол в качестве дополнительного седативного средства, когда препараты первой линии не способны обеспечить необходимый уровень седации во время эндоскопического исследования [46].

Симпатическая нервная система (СНС) играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Для оценки влияния анестетиков на СНС используется микронейрография — метод непосредственной и быстрой оценки симпатической нервной активности. Во время исследования микроэлектрод вводят в малоберцовый или большеберцовый нерв и оценивают показатели нейрограммы. Методом микронейрографии регистрируют мышечную (МСНА) и кожную симпатическую нервную активность (КСНА). Концентрация норадреналина в плазме венозной крови, забранная из области предплечья, коррелирует с МСНА малоберцового нерва [44].

Барбитураты, бензодиазепины и пропофол снижают активность СНС в покое и подавляют барорефлекс на изменения артериального давления (АД) (табл. 1) [48].

Кетамин — единственный инъекционный анестетик, который повышает АД и ЧСС у пациентов во время анестезии [54]. R (-) кетамин у здоровых пациентов повышает АД и уровень норадреналина в плазме крови [55]. Повышение уровня норадреналина в плазме крови связано со способностью кетамина ингибировать обратный захват катехоламинов в нейронах, а также с усилением симпатического влияния на системы органов.

В отличие от R (-) кетамина, барбитуратов и пропофола, S (+) кетамин увеличивает мышечную симпатическую нервную активность, несмотря на повышенное АД [44].

Фентанил индуцирует повышение норадреналина на 70% и адреналина на 180% в плазме крови у здоровых пациентов на спонтанном дыхании [56]. По другим данным, фентанил, применяемый в качестве премедикации у здоровых пациентов, не изменял уровня мышечной симпатической нервной активности [50]. В первом исследовании повышение активности СНС может быть результатом развившейся опиоид-индуцированной депрессии дыхания [44]. В исследовании на собаках, когда исключалась вероятность развития гиповентиляции, высокие дозы фентанила уменьшали уровень ЧСС, АД, норадре-

**Таблица 1.** Способность анестетиков влиять на уровень МСНА, ЧСС и среднее АД

| Препараты | Доза | Среднее АД мм.рт.ст., % от исходных значений. (M±σ) | ЧСС уд/мин, % от исходных значений. (M±σ) | МСНА, % от исходных значений. (M±σ) | Автор |
|---|---|---|---|---|---|
| S (+) кетамин | 640 мкг/кг, 15 мкг/кг/мин | +39±21* | +14±9* | +119±43* | Kienbaum, 2001 [49] |
| Фентанил | 2 мкг/кг | -8±7* | -2±6 | +2±8 | Sellgren, 1992 [50] |
| Тиопентал натрия | 4 мг/кг | +8±6* | +11±11* | -54±65* | Ebert, 1990 [51] |
| Пропофол | 2 мг/кг, 100 мкг/кг/мин | -27±10* | +11±8* | -66±7* | Sellgren, 1990 [52] |
| Пропофол | 3 мг/кг, 200 мкг/кг/мин | -2 ±10* | -14±7* | -73±20* | Ebert, 1992 [53] |

**Примечание.** *M – среднее значение величины, σ – среднее квадратичное отклонение, МСНА – мышечная симпатическая нервная активность, * – P=0,01. % от исходных значений: «+» – значение выше исходного; «-» – значение ниже исходного*

**Таблица 2.** Способность анестетиков влиять на уровень МСНА, ЧСС и среднее АД

| Автор, год | Препарат | Тип процедуры | Количество пациентов, № | Гипоксия ($SaO_2$ <90%) | Гипотония (САД <90 мм рт. ст.) | Аритмия |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Carlsson, 1995 [66] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 45<br>45 | 4<br>4 | 0<br>0 | 0<br>0 |
| Patterson, 1991 [67] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 21<br>19 | 4<br>5 | 0<br>0 | 0<br>0 |
| Koshy, 2000 [68] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС / колоноскопия | 150<br>124 | 11<br>3 | —<br>— | —<br>— |
| Weston, 2003 [69] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 10<br>10 | 0<br>1 | **1**<br>0 | 0<br>0 |
| Khamaysi, 2011 [70] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 31<br>30 | 2<br>2 | 0<br>0 | 0<br>0 |
| Meining, 2007 [71] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 30<br>30 | 0<br>1 | 0<br>0 | 0<br>0 |
| Chin, 1992 [72] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 31<br>29 | 16<br>17 | 0<br>0 | 0<br>0 |
| Riphaus, 2006 [73] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС / колоноскопия | 49<br>47 | 3<br>2 | **3**<br>**2** | **3**<br>**3** |
| Riphaus, 2009 [74] | Пропофол<br>Мидазолам | ЭФГДС | 40<br>20 | 3<br>2 | **3**<br>**2** | **3**<br>**3** |
| Munoz , 2013 [75] | Пропофол<br>Ремифентанил | ЭФГДС / колоноскопия | 39<br>30 | 5<br>4 | **2**<br>**0** | **1**<br>**0** |

налина и адреналина в плазме крови [57]. Во-вторых, как классически показано на примере тримеперидина, опиоиды могут высвобождать гистамин из тучных клеток, что приводит к снижению АД за счет вазодилатации [58]. В свою очередь, снижение АД может привести к рефлекторной активации СНС [59, 60]. В итоге снижения активности СНС можно ожидать только в случае использования наркотических анальгетиков в высоких дозах и длительного периода применения. Барбитураты, как известно, оказывают депрессивное действие на центральную нервную систему [44]. Тахикардия, возникающая после введения индукционной дозы препарата, связана с подавлением активности парасимпатической нервной системы [56]. Барбитураты в одинаковой степени подавляют МСНА и КСНА [44].

Диазепам при использовании у здоровых добровольцев снижал уровень катехоламинов в плазме крови и подавлял активность барорефлекса [61]. В исследовании M. Bechir et al. применяли алпразолам с целью проведения анксиолитической терапии у пациентов с паническими расстройствами. В результате повышение уровня МСНА и ЧСС было зарегистрировано у пациентов в контрольной группе и в группе пациентов с паническими расстройствами [62]. Диазепам способствует снижению АД, что связано с центральным механизмом действия препарата [63]. В целом бензодиазепины могут снижать базовый уровень КСНА и рефлекторное увеличение активности СНС в ответ на повышение АД. Следует подчеркнуть, что комбинированное использование бензодиазепинов и опиоидов приводит к существенному снижению активности СНС [44].

Пропофол снижает среднее АД со 100 до 73 мм рт. ст., что сопровождается уменьшением МСНА на 66±7% в течение 3 мин [60, 64]. Применение пропофола с целью обеспечения среднего и глубокого уровней седации значимо снижает симпатическую нервную активность на 65% и 92% соответственно [44].

В своем исследовании T. J. Ebert et al. задались целью выявить механизмы, вызывающие гипотонию на фоне применения седативных доз пропофола. В протоколе принимали участие здоровые добровольцы в возрасте от 21 до 37 лет. Исследователи сделали следующие выводы: использование пропофола в дозе, которая не компрометирует легочную функцию, оказывает существенное ингибирующее влияние на симпатическую нервную активность и рефлекторный ответ СНС на развитие гипотонии. Подобное влияние препарата на СНС приводит к вазодилатации и значимому снижению среднего АД [65].

Нет сомнений в том, что медикаментозная седация способна снижать активность СНС и уровень катехоламинов в плазме крови. Следовательно, применение медикаментозной седации с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых НЯ во время проведения ЭФГДС может быть патогенетически обоснованным.

В литературе представлено небольшое количество рандомизированных, проспективных и контролируемых исследований, где оценивался риск развития сердечно-легочных осложнений во время проведения ЭФГДС в условиях седации (табл. 2). В данных проспективных исследованиях оценка риска развития сердечно-сосудистых НЯ у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями целенаправленно не проводилась. В исследованиях пропофол фигурирует в качестве основного седативного препарата, применяемого при ЭФГДС. Частота развития сердечно-легочных НЯ зарегистрирована в меньшем количестве на фоне использования пропофола. Данный факт можно объяснить особенностями фармакокинетики и коротким периодом полувыведения препарата, что идеально подходит для применения в эндоскопии [76, 77].

Традиционное использование комбинации бензодиазепина и наркотического анальгетика для проведения седации сокращается. Основные причины — это длительный период восстановления и низкий уровень удовлетворен-

**Таблица 3.** Перечень сопутствующих заболеваний в группе пациентов с седацией

| Демографические данные | | | | Сопутствующие заболевания | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Пациенты, общее кол-во* | *Возраст (M±σ)* | *M* | *Ж* | *ГБ* | *СД* | *ГЛ* | *ССЗ* | *БЛЗ* | *Поч. нед.* |
| **347** | 78±5 | 134 (38,6%) | 213 (61,4%) | **292 (64,3%)** | 113 (24,9%) | 125 (27,5%) | **277 (61,0%)** | 104 (22,9%) | 127 (28,0%) |

**Примечание.** *ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ГЛ – гиперлипидемия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; БЛЗ – бронхолегочные заболевания; Поч. нед. – почечная недостаточность*

ности пациентов проведением процедуры исследования. Метаанализ, выполненный W. Vaibhav et al., также показал, что использование пропофола в качестве седативного препарата ассоциируется с меньшей частотой развития гипоксии, гипотонии и аритмий. Всем пациентам выполнялись гастроинтестинальные эндоскопические исследования. Цель метаанализа состояла в том, чтобы сравнить частоту развития сердечно-легочных НЯ в условиях применения пропофола и традиционных методов обезболивания [78].

Мидазолам — бензодиазепин, часто используемый для седации в эндоскопии. В литературе представлено несколько нерандомизированных исследований, где показана способность мидазолама влиять на уровень эндокринных гормонов в крови и развившуюся тахикардию во время проведения эндоскопического вмешательства. Результаты показали, что мидазолам не подавляет тахикардию и эндокринный ответ на эндоскопическое вмешательство [20, 25, 45].

В одном ретроспективном анализе наглядно продемонстрировано влияние комбинации мидазолам/пропофол на частоту развития НЯ у пациентов со средним возрастом 75 лет. Все пациенты имели сопутствующие заболевания, в т. ч. сердечно-сосудистые (заболевания коронарных сосудов, болезни клапанов сердца и хроническая сердечная недостаточность) (табл. 3). Важно отметить, что 75,8% пациентов имели 3-й класс по ASA и 13,5% — 4-й класс. Часть пациентов страдали пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких [79]. Из всех гастроинтестинальных исследований ЭФГДС была выполнена в 270 (46,7%) случаях. В итоге ни у одного пациента на фоне седации комбинацией мидазолам/пропофол не было зарегистрировано развития тахикардии. Данный факт подтверждает способность пропофола снижать активность СНС даже при среднем уровне седации [44]. Несмотря на высокий риск по ASA, смертность, связанная с процедурой исследования, составила 0% [79].

## Заключение

Проведение ЭФГДС сопряжено с развитием психоэмоционального стресса. Как показали исследования, уровень стресса сопоставим с физической нагрузкой средней интенсивности. На фоне катехоламинового всплеска в плазме крови с последующим увеличением ЧСС более 120 уд./мин возрастает потребность миокарда в кислороде. Молодые и здоровые пациенты за счет компенсаторных механизмов способны легко справляться с любыми психоэмоциональными нагрузками без риска для здоровья. Очевидно, что пациенты преклонного возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и сердечно-легочными заболеваниями подвергаются высокому риску развития нежелательных явлений вплоть до летального исхода. Данной категории пациентов для безопасного проведения эндоскопического вмешательства требуется анестезиологическая защита. Вместе с тем анестезиологическое пособие не должно нести в себе дополнительных рисков развития НЯ. Пропофол из всего разнообразия представленных седативных препаратов и анальгетиков считается наиболее безопасным для применения в эндоскопии, он способен на короткий промежуток времени защитить организм пациента от внешнего раздражающего фактора.

В истории нет рандомизированных проспективных сравнительных исследований, где исследователи смогли показать безопасность и необходимость проведения ЭФГДС у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях анестезиологической защиты. Отсутствие сравнительных исследований прежде всего связано с тем, что в развитых странах пациенты отказываются от проведения эндоскопического исследования без седации. Согласно современным руководствам, седация должна быть предложена каждому пациенту перед эндоскопическим исследованием [80]. Седация при проведении эндоскопической процедуры помогает устранить беспокойство и дискомфорт у пациентов [46].

Таким образом, на сегодняшний день седация носит рекомендательный характер при проведении эндоскопических процедур у любой категории пациентов. Однако, на наш взгляд, безопасность пациентов должна быть приоритетом.

### *Литература*

1. Beg S., Ragunath K., Wyman A. et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS) // Gut. 2017. Vol. 66. P. 11.
2. Green J. BSG Guidelines in Gastroenterology // Gut. 2006. Vol. 55 (4). P. 442.
3. Quine M. A., Bell G. D., McCloy R.F. et al. Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing and sedation, methods // Gut. 1995. Vol. 36. P. 462–467.
4. Bowles C., Leicester R., Romaya C. et al. A prospective study of colonoscopy practice in the United Kingdom today are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? // Gut. 2004. Vol. 53. P. 277–283.
5. Sieg A., Hachmoeller E. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists // Gastrointestinal endoscopy. 2001. Vol. 53. P. 620–627.
6. Wolfsen H. C., Hemminger L. L., Achem S. R. et al. Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single-center experience // Mayo Clinic Proc. 2004. Vol. 79. P. 1264–1267.
7. Heuss L., Froehlich F., Beglinger C. Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland // Endoscopy. 2005. Vol. 37. P. 161–166.
8. Sharma V. K., Nguyen C. C., Crowell M. D. et al. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy // Gastrointestinal endoscopy. 2007. Vol. 66. P. 27–34.
9. Cohen L. B., Wecsler J. S., Gaetano J. N. et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey // Am J Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 967–974.
10. Goudra B., Nuzat A., Singh P. et al. Cardiac arrests in patients undergoing gastrointestinal endoscopy: A retrospective analysis of 73,029 procedures // Saudi J Gastroenterol. 2015. Vol. 21 (6). P. 400–411.

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

# Проблема констипации и метаболический синдром

**К.м.н. Ю.А. Фоминых[1], профессор И.А. Горбачева[1], д.м.н. К.А. Шемеровский[2], профессор Ю.П. Успенский[1,3], Р.М. Ниязов[4]**

[1] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург
[2] ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург
[3] ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург
[4] ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области», Санкт-Петербург

**РЕЗЮМЕ**
*В статье представлены результаты анализа современной научной медицинской литературы, посвященные констипационному синдрому, изучению эпидемиологии, этиологических факторов развития хронического запора. Вызванная запором эндогенная интоксикация признана одним из доказанных факторов риска многих болезней, включая метаболический синдром и колоректальный рак. В статье приводится и описывается этиологическая классификация хронических запоров известного американского гастроэнтеролога T. Yamada, основными пунктами которой являются толстокишечная обструкция, нейропатические или миопатические расстройства, метаболические или эндокринные расстройства, медикаментозные причины нарушений, функциональные (идиопатические) запоры (констипация). В статье описывается регулярный циркадный ритм с формированием ежедневной утренней дефекации, который необходим для нормального функционирования кишечника без нарушений стула. Характеризуются метаболические изменения при развитии констипации, а также роль микробиоты в возникновении нарушений моторики кишечника у пациентов с метаболическим синдромом, который приводит к эндотоксемии, нарушению микробного пейзажа кишечника и дислипидемии. Современные научные данные свидетельствуют в пользу того, что выявление у пациента метаболических расстройств, хронической констипации и нарушений микробиоты следует расценивать в качестве клинико-патогенетических звеньев единого патологического процесса.*
**Ключевые слова:** *констипация, моторика кишечника, микробиота, метаболический синдром.*
**Для цитирования:** *Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Шемеровский К.А. и др. Проблема констипации и метаболический синдром // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(I). С. 46–48.*

**ABSTRACT**
**Problem of constipation and metabolic syndrome**
**Yu.A. Fominykh[1], I.A. Gorbacheva[1], K.A. Shemerovskii[2], Yu.P Uspenskiy[1,3], R.M. Niyazov[4]**

*[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg*
*[2] Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg*
*[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg*
*[4] The Medical Care Unit of the Ministry of the Interior of Russia in Saint-Petersburg and Leningrad region, St. Petersburg*

*The article reviews modern scientific medical literature devoted to the constipation syndrome, the study of epidemiology, the etiological factors of chronic constipation development. Constipation- induced intoxication is recognized as one of the proven risk factors for many diseases, including metabolic syndrome and colorectal cancer. The article describes the etiological classification of chronic constipation of the famous American gastroenterologist T. Yamada, the main items of which are colonic obstruction, neuropathic or myopathic disorders, metabolic or endocrine disorders, drug-induced disorders, functional (idiopathic) constipation. The article describes a regular circadian rhythm with the formation of a daily morning defecation, which is necessary for the normal functioning of the intestine and the absence of stool disorders. The characteristics of metabolic changes in the development of constipation is given, as well as the role of microbiota in the occurrence of violations of intestinal motility in patients with metabolic syndrome, which leads to endotoxemia, a violation of microbial intestinal landscape and dyslipidemia. Current scientific evidence suggests that the detection of metabolic disorders, chronic constipation and microbiota disorders in a patient should be regarded as a clinical pathogenetic link in the whole pathological process.*
**Key words:** *constipation, intestinal motility, microbiota, metabolic syndrome.*
**For citation:** *Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Shemerovskii K.A. et al. Problem of constipation and metabolic syndrome // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(I). P. 46–48.*

## Введение

Проблема констипационного синдрома — одна из наиболее актуальных в современной медицине. С одной стороны, хронические запоры являются одной из самых распространенных болезней цивилизации наряду с ишемической болезнью сердца, холелитиазом, дивертикулезом, раком толстой кишки, а также такими кластерами метаболического синдрома, как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия [1–5]. С другой стороны, вызванная запором эндогенная интоксикация признана одним из доказанных

факторов риска многих болезней, включая метаболический синдром и колоректальный рак [6]. Нельзя не отметить предпосылки, актуализирующие проблему констипационного синдрома: неуклонный рост запоров у 10–50% взрослого населения развитых стран и у 30% детей в возрасте 6–12 лет; неоднозначность дефиниции запора, что приводит порой к недостаточной информированности врачей, недопониманию проблемы и, как следствие, низкому уровню диагностики; статистически достоверная прогностическая роль заболевания как предтечи колоректального рака, который прочно занимает 2–3-е место в структуре онкологической заболеваемости в большинстве экономически развитых стран мира, независимо от гендерной принадлежности [2, 6–8]. Несмотря на разработку новых препаратов различных фармакологических групп, подходы к терапии пациентов с хроническим запором характеризуются целым рядом трудностей, к числу которых относятся невысокая и кратковременная эффективность, наличие частых побочных реакций, недостаточная изученность препаратов, как она понимается доказательной медициной [2, 7–21].

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание различных специалистов. Проблема вышла из рамок сугубо кардиологических и эндокринологических, как было принято считать ранее, и заслуженно приобрела мультидисциплинарный характер. Частота встречаемости данного симптомокомплекса во взрослой популяции в среднем достигает 20%, в то же время его распространенность прогрессивно увеличивается и имеет признаки «омоложения». И запоры, и метаболический синдром крайне актуальны и относятся к болезням цивилизации. Нельзя не отметить рост дисквалификации, инвалидизации, летальности зачастую трудоспособных лиц молодого и среднего возраста, если этиологическими факторами их заболеваний выступают данные нозологии [2]. Наш анализ посвящен поиску взаимосвязи между констипациями и метаболическим синдромом.

## Классификация хронических запоров

Известный американский гастроэнтеролог T. Yamada представил в своем руководстве подробную этиологическую классификацию хронических запоров (1998) [22]:

1. Толстокишечная обструкция: колоректальные новообразования; доброкачественные стриктуры (при дивертикулите, ишемические, при воспалительных заболеваниях кишечника); эндометриоз; анальные стриктуры или новообразования; инородные тела прямой кишки; анальные трещины или геморрой.

2. Нейропатические или миопатические расстройства: периферическая или автономная нейропатия; болезнь Гиршпрунга; болезнь Чагаса; нейрофиброматоз; ганглионейроматоз; гипоганглиоз; интестинальная псевдообструкция; рассеянный склероз; поражения спинного мозга; болезнь Паркинсона; синдром Шая — Дрэгера; пересечение сакральных нервов или *cauda equina*; люмбосакральные спинальные повреждения; менингомиелоцеле; низкая спинальная анестезия; склеродермия; амилоидоз; полимиозит/дерматомиозит; миотоническая дистрофия.

3. Метаболические или эндокринные расстройства: сахарный диабет; беременность; гиперкальциемия; гипотиреоидизм; гипокалиемия; порфирия; глюкагонома; панги-попитуитаризм; феохромоцитома.

4. Медикаментозные: опиаты; антихолинергические препараты; трициклические антидепрессанты; антипсихотические препараты; противопаркинсонические препараты; гипотензивные препараты; ганглиоблокаторы; противосудорожные препараты; антагонисты кальциевых каналов; препараты железа и кальция; алюминийсодержащие антациды; сульфат бария; тяжелые металлы (например, мышьяк, ртуть, свинец).

5. Функциональные (идиопатические) запоры (констипация).

Анализ этиологических факторов констипационного синдрома свидетельствует о том, что уже 20 лет назад запоры, ассоциированные с метаболическими (эндокринными) расстройствами, были выделены в отдельную группу [2].

## Циркадный ритм функционирования кишечника

Как известно, для нормального функционирования кишечника без нарушений стула необходим регулярный циркадный ритм, с формированием ежедневной утренней дефекации. По данным профессора Я.С. Циммермана, представленным в руководстве «Клиническая гастроэнтерология» (2009), циркадный ритм дефекации характерен для 95% здоровых людей [23]. При правильной регулярной активности кишечника полноценно осуществляется элиминация неутилизированных отходов организма, практически при каждом акте дефекации 50% содержимого фекалий приходится на живые и мертвые микроорганизмы [24]. Эти данные полностью соответствуют современной информации о наличии циркадного ритма микробиоты толстой кишки [25]. В свете значимости циркадного ритма для всего организма человека в целом и формирования различных заболеваний неудивительно и закономерно, что Нобелевская премия по физиологии и медицине 2017 г. была присуждена за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадный ритм всех клеток организма человека [26]. По данным академика РАН А.Н. Климова и соавт. (1997), каждые сутки в нормальных условиях регулярно выделяется избыточное количество холестерина [27]. Примерно 500 мг холестерина в сутки выводится из организма естественным путем через кишечник в виде желчных кислот. Еще около 500 мг холестерина в сутки выводится в виде копростеринов. Следовательно, около 1 г отработанного холестерина каждые сутки должно элиминироваться из организма человека при соблюдении закона циркадных ритмов нормального функционирования. У пациентов с хроническим запором нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника и сбой циркадного ритма неизбежно приводят к изменению количественного и качественного биотопа микробиоты, нарушению процессов переваривания и всасывания, что, в свою очередь, влияет на внутренний состав кишечника, способствуя эндогенной интоксикации, задержке отработанного холестерина, усугублению степени выраженности дисбиотических изменений.

## Метаболический синдром

При метаболическом синдроме очень четко прослеживается сбой в работе всего «пищеварительно-транспортного конвейера», теория которого была сформулирована академиком А.М. Уголевым, позднее удостоенная премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990) [2, 28, 29]. Известно, что пациенты с метаболическим синдромом зачастую предъявляют жалобы на запоры, метеоризм, дискомфорт и боли в животе [30, 31].

### Эндотоксемия

Нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника у пациентов с метаболическими расстройствами, учитывая вовлеченность в единый патологический процесс органов гепатопанкреатобилиарной системы, сбоя гармонизации всего процесса пищеварения (синдромы нарушенного переваривания и нарушенного всасывания), приводит к дисбиозу, в результате которого в организме развивается эндотоксемия. С другой стороны, эндотоксемия формируется и при поражении печени как основного органа-мишени при метаболическом синдроме, способствуя повышенной выработке провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин-6 и интерлейкин-8) и экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам, угнетению ретикулоэндотелиальной системы печени, антиоксидантной защиты организма, повышению модифицированных форм липопротеидов в крови пациентов.

### Нарушение микробного пейзажа кишечника и дислипидемия

Нарушение микробного пейзажа кишечника приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, их повышенной деконъюгации, образованию токсичных солей, уменьшению экскреции продуктов метаболизма холестерина с фекалиями, повышению их реабсорбции до 100%, что уменьшает синтез желчных кислот *de novo*, переключая метаболизм печени на синтез холестерина, и способствует формированию дислипидемии — облигатного кластера симптомокомплекса «метаболический синдром» [4, 30]. Также дисбиоз кишечника приводит к изменению синтеза целого ряда биологически активных субстанций — бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров, в т. ч. продукции серотонина, который отвечает за координацию моторной деятельности внутренних органов, включая моторную функцию кишечника [2]. Вышеописанные патологические процессы замыкают порочный круг клинико-патогенетической сопряженности между констипацией и метаболическим синдромом: изменение моторики кишечника в виде замедления его циркадного ритма — нарушение микробиоты — накопление эндотоксинов — дисбаланс продукции бактериальных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров — нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот — нарушение функции печени — нарушение липидного обмена — нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) — нарушение обмена липидов — ожирение — усугубление кишечного дисбиоза [2, 4, 30–35].

## Заключение

Современные научные данные свидетельствуют в пользу того, что выявление у пациента метаболических расстройств, хронической констипации, нарушений микробиоты следует расценивать в качестве клинико-патогенетических звеньев единого патологического процесса. Учитывая, что и метаболический синдром, и хронический запор (констипация) относятся к наиболее актуальным болезням современной медицины, исследователям необходимо подходить к пациенту в рамках интегративного подхода, с учетом хрономедицинских аспектов проблемы констипации [36] и донозологического подхода к профилактике кишечной и внекишечной патологии [37] для адекватного современным данным ведения пациентов этой категории.

## *Литература*

1. Lindberg G., Hamid S., Malfertheiner P. et al. WGO Practice Guideline — Constipation. [Электронный ресурс] // World Gastroenterology Organisation. 2018. URL: http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html (дата обращения: 21.06.2018).
2. Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т.143(7). С.151–154 [Fominyh Ju.A., Shabrov A.V., Uspenskij Ju.P., Ivanov S.V. Funkcional'nyj zapor u pacientov s metabolicheskim sindromom // Jeksperimental'naja i Klinicheskaja Gastrojenterologija. 2017. T.143(7). S.151–154 (in Russian)].
3. Шемеровский К.А. Хронофизиология и хронопатология пищеварения // Донозология. 2007. №1. С.44–54 [Shemerovskij K.A. Hronofiziologija i hronopatologija pishhevarenija // Donozologija. 2007. №1. S.44–54 (in Russian)].
4. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Стеатогепатит, функциональный запор, дислипидемия: от патогенетической сопряженности к лечению // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. №1(38). С.105–111 [Uspenskij Ju.P., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. Steatogepatit, funkcional'nyj zapor, dislipidemija: ot patogeneticheskoj soprjazhennosti k lecheniju // Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2011. №1(38). S.105–111(in Russian)].
5. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий // РМЖ. 2016. №11. С.678–681 [Livzan M.A., Osipenko M.F. Hronicheskij zapor: ot simptoma k diagnozu i jeffektivnoj terapii. Algoritm nashih dejstvij // RMZh. 2016. №11. S.678–681 (in Russian)].
6. Шемеровский К.А. Проблема запора: хронофизиологический подход // Врач. 2011. №10. С.19–24 [Shemerovskij K.A. Problema zapora: hronofiziologicheskij podhod // Vrach. 2011. №10. S.19–24 (in Russian)].
7. Лоранская И.Д. Запор — новые решения старой проблемы // РМЖ. 2007. №1(9). С.1–3 [Loranskaja I.D. Zapor — novye reshenija staroj problemy // RMZh. 2007. №1(9). S.1–3 (in Russian)].
8. Вавилова Т.И., Воробьев Г.И. Морфологические изменения при хронических запорах у взрослых: матер. науч.-практ. конф. проктологов. Тула. 1986. С.64–66 [Vavilova T.I., Vorob'jov G.I. Morfologicheskie izmenenija pri hronicheskih zaporah u vzroslyh: materi. nauch.-prakt. konf. proktologov. Tula. 1986. S.64–66 (in Russian)].
9. Nusko G., Schneider B., Muller G. Et al. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasia // Pharmacol. 1993. Vol. 47 (1). P. 234–241.
10. Бородина Т.В., Бунятян Н.Д. Фармакологический анализ современных слабительных средств // Провизор. 1997. №18. С.54–55 [Borodina T.V., Bunjatjan N.D. Farmakologicheskij analiz sovremennyh slabitel'nyh sredstv // Provizor. 1997. №18. S.54–55 (in Russian)].
11. Laxatives and prokinetics good or bad? In: Constipation and anorectal insufficiency / ed. by Allescher H.D. Falk Symposium 95. Kluwer Academic Publishers. 1997. P.121–129.
12. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus / ed. by P.H. Gordon, Nivatvongs S. Second edition. Quality Medical Publishing Inc. St. Louis, Missouri. 1999. 1457 p.
13. Hallmann F. Toxicity of commonly used Laxative // Med Sci monit. 2000. №6. P.618–628.
14. Nusko G., Schneider B., Schneider I. et al. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study // Gut. 2000. №46. P.651–655.
15. Clinical aspects and treatment of constipation / ed. by Fusgen I., Schumann C. Hanover. Curt R. VincentzVerlag. 2001. 56 p.
16. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults // Qual. Health Care. 2001. Vol. 10. P.268–273.
17. Ford A. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // Amer. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104(1). P.1–28.
18. Tack J., Miller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. P.502–508.
19. Camilleri M. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation — follow-up of patients from the pivotal studies // Aliment Pharmacol Ther. 2010. Vol. 32(9). P.1113–1123.
20. Stanghellini V., Vandeplassche L., Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials // Gut. 2011. Vol. 60(1). PA159–A160.
21. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Ретроспективная оценка эффекта последействия при лечении хронического запора // Врач. №3. 2013. С.58–62 [Cheremushkin S.V., Kucherjavyj Ju.A. Retrospektivnaja ocenka jeffekta posledejstvija pri lechenii hronicheskogo zapora // Vrach. №3. 2013. S.58–62 (in Russian)].
22. Handbook of gastroenterology / ed. T. Yamada. Lippincott-Raven Publishers. Phyladelphia. New York. 1998. 726 p.
23. Клиническая гастроэнтерология / под ред. Я.С. Циммермана ГЭОТАР-Медиа. 2009. 416 с. [Klinicheskaja gastrojenterologija / pod red. Ja.S. Cimmermana GEOTAR-Media. 2009. 416 s. (in Russian)].
24. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / под ред. Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенского. СПб. СпецЛит, 2006. 590 с. [Pitanie, mikrobiocenoz i intellekt cheloveka / pod red. E.I.Tkachenko, Ju.P. Uspenskogo SPb. SpecLit, 2006. 590 s. (in Russian)].
25. Thaiss C.A., Zeevi D., Levy M. et al. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host // Gut Microbes. 2011. Vol. 6(2). P.137–412.

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

MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

International
Interdisciplinary
Congress

# XI

M O S C O W

15-17 NOVEMBER НОЯБРЯ 2018

М О С К В А

# Международный междисциплинарный конгресс

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6

HOTEL UKRAINA MOSCOW

## VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

6-7 НОЯБРЯ 2018

ЗДАНИЕ МЭРИИ Г. МОСКВЫ,
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

Организационный партнер: МедПроф стандарт

Технический организатор: ЭКСПО ПРЕСС expodata.info образовательный портал

**Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.**
**Регистрация на сайте обязательна www.expodata.info**

**Оргкомитет конгресса:**
ООО «Экспо пресс», Москва, ул. Ак. Королева, 13; Тел.: +7 (495) 617-36-43/44;
Факс: (495) 617-36-79; E-mail: expokomitet@gmail.com; www.expodata.info

РАБЕПРАЗОЛ

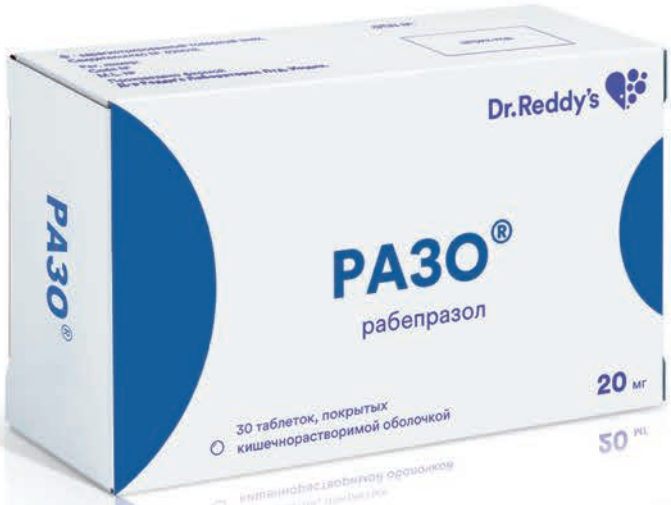
# РАЗО®

**Удобный прием 1 раз в день**
независимо от времени
и приема пищи*

**Низкий риск**
лекарственного взаимодействия[1]

**30 таблеток в упаковке**
по доступной цене[1]

**САМЫЙ ПРИМЕНЯЕМЫЙ РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ**[2]




Рег. №ЛП-002666 от 30.05.2018

## ДОСТАТОЧНО ОДНОГО **РАЗО®** *

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии пациентов с ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.
2. По результатам исследования Prindex(tm) "Мониторинг назначений врачей", проведенного ООО "Ипсос Комкон" весной 2018 года в 16 крупнейших городах России, препарат РАЗО занимает первое место в части применения среди пациентов по назначениям субстанции Рабепразол (МНН) терапевтами амбулаторно-поликлинического звена.

Для медицинских работников. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru